Herald of Pancreatic Club

ВЕСТНИК Nº4 (29) ноябрь 2015 Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

Украинский Клуб Панкреатологов



Ukrainian **Pancreatic Club**

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Протоко∧ № 1 от 31.08.2015 г.

ОСНОВАТЕЛИ:

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

Свидетельство о государственной регистрации KB №15708 - 4180P ot 08.10.2009

ISSN 2077 - 5067

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

Ν3ΔΑΤΕΛЬ:

ООО «РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий» Руководитель проекта: Труш В. В.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 3000 экз.

Подписано в печать: 05.11.2015

№ заказа: 1711-031 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

ΟΤΔΕΛ ΜΑΡΚΕΤИΗΓΑ И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45 моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@amail.com

www.redmed.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц

ΡΕΔΑΚЦИОННАЯ ΚΟΛΛΕΓИЯ:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов ответственный секретарь

В. В. Аржаев

проф., д. мед. н. Э. И. Архий

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак

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

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая

проф., д. мед. н. М. М. Каримов

проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская

проф., д. мед. н. П.Г. Кондратенко —

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель

проф., д. мед. н. Ю. В. Линевский —

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова

О.П. Ревко

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеенко

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк

проф., д. мед. н. Т. Н. Христич

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин

доц., к. мед. н. О. В. Швец

Материалы рекламного характера обозначаются знаком ®.

Ответственность за их содержание несет рекламодатель.

Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации необходимых ссылок, предусмотренных законодательством.

Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение.

Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности.

Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА





ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	3
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ	
J. E. Domínguez-Muñoz Хронический панкреатит и упорная стеаторея: какова адекватная доза ферментных препаратов?	4
C. E. Forsmark Лечение хронического панкреатита	11
ОБЗОРЫ	
Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева Новости европейской панкреатологии (по материалам 47-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)	21
А. А. Филатов, А. А. Литвин Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита (часть 2)	30
А.П.Кошель, С.С.Клоков, Е.С.Дроздов, А.В.Красноперов, Т.В.Дибина, Н.С.Рудая Кисты поджелудочной железы: лечение (обзор литературы)	39
Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай Актуальні аспекти формування хронічного біліарного панкреатиту	46
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
О.О. Крилова Клініко-морфологічні варіанти хронічного панкреатиту: основні патогенетичні ланки, діагностичний алгоритм та обґрунтування принципів лікування хворих	51
Л. О. Ярошенко Клінічні особливості, функціональні та структурні зміни підшлункової залози у хворих із сполученням хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту	56
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ	
Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 2). Диагностика и дифференцированная терапия	63
Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева Рациональный подход к выбору инфузионной аминокислотной смеси при патологии печени	70
 Е. Ю. Плотникова Основная проблема длительного приема ингибиторов протонной помпы	76

Н. Б. Губергриц —

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

Уважаемые коллеги!

Несмотря на все сложности, наш Клуб продолжает активно работать. В течение 2015 года мы, как обычно, провели две встречи Клуба: в Одессе и в Тернополе. Члены Клуба представили результаты своих исследований не только в Украине, но и за рубежом. Мы участвовали во встрече Европейского Клуба в Толедо (Испания) и в объединенной встрече Международной Ассоциации панкреатологов и Комитета по изучению рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации в Шанхае. Конечно, сейчас нужны особенные усилия для продолжения работы нашего Клуба, для выпуска Вестника. Но ведь главное — это результат, а мы его достигаем. Важно, что мы теперь имеем полноправного члена Совета Европейского Клуба от Украины. На мне теперь лежит особая ответственность не только за Украинский Клуб, но и, хотя бы отчасти, за работу Европейского Клуба Панкреатологов.

В настоящем номере журнала опубликованы лекции корифеев современной панкреатологии — профессоров J. E. Domínguez-Muñoz (Испания) и С. E. Forsmark (США). Обе лекции содержат современную информацию, которая очень важна для практических врачей.

В разделе «Обзоры» мы поместили отчет о встрече Европейского Клуба Панкреатологов и постарались включить в него все самые интересные новости в области диагностики и лечения панкреатитов и опухолей поджелудочной железы. Бесспорный интерес и для практических врачей, и для исследователей представляют обзоры наших коллег из Беларуси (по КТ-визуализации острого панкреатита) и России (по лечению кистозных образований поджелудочной железы). Оба обзора представляют собой продолжение статей, опубликованных в третьем номере Вестника. Важен и обзор



вице-президента Клуба профессора Л. С. Бабинец с соавт. о патогенезе хронического билиарного панкреатита. Данный обзор позволяет осмыслить стратегические направления терапии этой формы панкреатита.

В разделе «Оригинальные исследования» помещена статья с результатами исследования преданного члена нашего Клуба к. мед. н. Е. А. Крыловой. В эту работу вложен большой труд, а ее итог содержит бесспорную научную новизну и выход в практику. В этом же разделе публикуется статья нашей аспирантки Л. А. Ярошенко.

И, наконец, раздел «Не только панкреатология» включает статью наших коллег из Сибири и традиционно — статью корифея гастроэнтерологии профессора Я. С. Циммермана.

В заключение поздравляю всех коллег с Новым Годом и Рождеством! Желаю мира в нашей стране, здоровья и счастья! Пусть все наши надежды и желания сбудутся. Я верю, что ситуация в Украине стабилизируется во всех отношениях. Пусть все будет хорошо!

Главный редактор, Президент Украинского Клуба Панкреатологов, проф. Н. Б. Губергриц УДК 616.37-002.2-06:616.34-008.337]-085.355:615.015.12

Хронический панкреатит и упорная стеаторея: какова адекватная доза ферментных препаратов?

J. E. Domínguez-Muñoz

Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)

Статья опубликована в журнале Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, минимикросферические препараты с энтеросолюбильной оболочкой, дозы ферментных препаратов

\mathbf{K} линический сценарий

Пациент обратился к врачу общей практики с диагнозом хронического панкреатита (ХП) с анамнезом более одного года. Он не болел серьезными заболеваниями ранее, у него нет аллергии, у него не было хирургических вмешательств. Пациент сообщил о ежедневном потреблении алкоголя в количестве около 80 г (в пересчете на чистый этанол) на протяжении более 30 лет и курении более 20 сигарет в день. Уменьшение диареи наступало в основном при изменении пищевых привычек, отказе от алкоголя и применении антидиарейных средств по необходимости.

Наследственный анамнез в отношении злокачественных новообразований и болезней органов пищеварения не отягощен.

На момент обращения он прекратил прием каких-либо медицинских препаратов. У пациента 4-5 актов дефекации в день с несформированным стулом, иногда жидким, пузырящимся, чаще всего светло-коричневого цвета, с неприятным запахом. Иногда возможны императивные позывы к дефекации ночью. Другие симптомы, такие как боли и спазмы, а также кровянистый стул, отсутствовали. Пациент также сообщил об ощущении дискомфорта и периодических болях в эпигастрии, иногда иррадиирующих в поясницу, с частотой в среднем 1-2 эпизода в месяц с продолжительными бессимптомными периодами. Облегчение боли наступало после разового применения неопиоидного анальгетика, за медицинской помощью не обращался. Кроме этого, пациент заметил потерю массы тела на 4 кг несмотря на достаточное потребление пищи. Он продолжал употреблять 20-30 г этанола в сутки и не бросил курить.

При объективном исследовании наиболее значимым симптомом была от слабой до умеренной болезненность в эпигастральной области при глубокой пальпации. Пациент астеничен, индекс массы тела (ИМТ) — 18,9 кг/м². Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило гемангиому печени 18×14 мм, неоднородную структуру поджелудочной железы (ПЖ) с мелкими кальцификатами и неравномерным расширением главного протока. Показатели общего анализа крови, электролитов

в сыворотке крови, глюкозы, биохимии печени, мочевины, креатинина и триглицеридов крови были в норме. Активность амилазы в сыворотке крови составила 121 Ед/л (при верхнем показателе нормы 110 Ед/л), липазы — 120 Ед/л (при верхнем показателе нормы 57 Ед/л), а содержание альбумина — 3,3 г/дл (при норме >3,5 г/дл). Холестерин в сыворотке крови был на уровне нижнего предела нормы.

Вы порекомендовали проверить показатель фекальной эластазы-1, который составил 32 мкг (при нижнем пределе нормы 200 мкг) и выполнить эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ), которое позволяет получить заключение о ХП при выявлении трех основных критериев или шести менее значимых критериев этого заболевания по шкале Rosemont. Вы поставили диагноз ХП и заподозрили внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ).

Нужно ли подтверждать наличие ВНПЖ с помощью дополнительных тестов? Если да, то какие тесты следует применять? Как лечить такого пациента? Какова цель терапии? Какова правильная доза ферментного препарата, и к каким конечным результатам терапии нужно стремиться?

Стратегии лечения

Терапия ВНПЖ основывается на пероральном применении ферментных препаратов. Кроме того, важное значение имеет диета, что на сегодняшний день, возможно, подлежит пересмотру. Целью терапии ферментными препаратами является доставка достаточного количества активной липазы в нужное место, т. е. в двенадцатиперстную кишку и проксимальные отделы тонкой кишки, в нужное время, т. е. параллельно с эвакуацией химуса из желудка.

Первым классическим подходом к лечению пациентов с ВНПЖ является запрещение потребления жира для уменьшения стеатореи. В этом контексте основной рекомендацией является диета с содержанием менее 20 г жира в сутки. Тем не менее, запрещение потребления жира приводит к недостаточному потреблению жирорастворимых витаминов, которые, вдобавок ко всему, плохо усваиваются у пациентов с ВНПЖ. Более того, исследования пассажа ферментов (как эндогеннных, так и экзогенных) по тонкой кишке показали, что активность ферментов

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

в большей мере сохраняется в присутствии соответствующего субстрата, поэтому для сохранения активности липазы во время пассажа по кишечнику необходимо наличие пищевых триглицеридов. Действительно, на экспериментальной модели ВНПЖ у собак было продемонстрировано, что расщепление и абсорбция жира выше при приеме ферментов в случае диеты с высоким содержанием жиров по сравнению с диетой с их низким содержанием (коэффициент абсорбции жира с 4% при низкожировой диете повышается до 20% при высокожировой диете в условиях приема того же количества ферментов ПЖ). Следовательно, исключение жиров из рациона обычно не является правильным при лечении пациентов с ВНПЖ.

Лечение ВНПЖ четко разработано для пациентов с симптоматической стеатореей (т. е. со стеатореей, сопровождающейся симптомами — диареей и/или потерей массы тела) или стеатореей более чем 15 г/сут, в то время как лечение асимптоматических пациентов с менее выраженной стеатореей (от 7,5 до 15 г/сут) все еще находится в процессе обсуждения.

Ферментная заместительная терапия должна соответствовать, насколько только это возможно, постпрандиальной физиологической секреции ферментов ПЖ в отношении профиля (по времени) и количества (активности) ферментов. Ни один из серийно производимых ферментных препаратов не может обеспечить доставку более 360 000 IU активной липазы в дуоденальный просвет так, как может это обеспечить ПЖ постпрандиально в физиологических условиях. Несмотря на это, возможно, благодаря действию желудочной липазы и остаточной секреции ПЖ при ВНПЖ расщепление и абсорбция жира значительно улучшается и даже может нормализоваться у пациентов с помощью заместительной терапии. Для предупреждения стеатореи у таких пациентов ферментные препараты должны быть способны доставить как минимум 30 000 IU активной липазы в двенадцатиперстную кишку вместе с химусом. Достижение этой цели может быть усложнено такими факторами, как инактивация ферментов кислотой в желудке, асинхронизм эвакуации химуса и ферментных препаратов из желудка, а также инактивация липазы протеазами. Всех этих проблем легко избежать путем применения покрытых энтеросолюбильной оболочкой ферментных препаратов в форме минимикросфер. В отличие от ферментных препаратов без оболочки эффективность ферментов в энтеросолюбильной оболочке в форме минимикросфер для лечения ВНПЖ была доказана тщательно разработанными рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями с участием соответствующего количества пациентов с ХП. В этих исследованиях коэффициент абсорбции жира (КАЖ) улучшился до 32-37% у пациентов, получавших ферментную заместительную терапию, по сравнению с 8-12% у получавших плацебо, и разница была достоверной. Опубликованы аналогичные данные у пациентов с вторичной ВНПЖ при других заболеваниях (кроме ХП), в основном при муковисцидозе и после хирургического вмешательства на органах пищеварения или ПЖ. Первые препараты ферментов ПЖ в форме таблеток или порошка в капсулах не были защищены от инактивации липазы кислотой в желудке, и всего 8% от принятой липазы сохраняли активность в тонкой кишке. Поэтому нужно было от 5 до 10 раз принимать препарат перорально для получения необходимой для пищеварения в просвете тонкой кишки активности липазы. Клиническое применение таких препаратов ранее было возможным, потому что ферментные препараты до принятия в 1938 г. Федерального акта о продуктах питания, лекарственных средствах и косметике в США продавались без каких-либо требований по проведению тестов относительно безопасности и эффективности. Ссылаясь на соображения о значительной разнице в биологической ценности ферментных препаратов и о случаях недостаточной дозировки и передозировки, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) объявило в 2004 г. о Новых требованиях к подаче заявок о регистрации лекарственных средств для препаратов для лечения ВНПЖ. На рынке США в настоящее время есть несколько ферментных препаратов, одобренных FDA. Это препараты в энтеросолюбильной оболочке, и все они производятся из свиного панкреатина. После одобрения препаратов и их лекарственной формы некоторые производители получили возможность модифицировать свои препараты относительно дополнительных компонентов, улучшения упаковки и стабильности для соответствующей доставки ферментов ПЖ.

Как следует применять ферментные препараты?

Так как экзогенные (т. е. принимаемые per os) ферментные препараты должны действовать на потребленную пищу, а эвакуация ферментного препарата из желудка должна происходить параллельно с химусом для оптимизации переваривания и последующего всасывания, общепринято, что ферменты следует принимать во время основных и промежуточных приемов пищи. Влияние схемы приема на эффективность пероральных ферментов ПЖ при лечении ВНПЖ было изучено в проспективном рандомизированном открытом сравнительном перекрестном исследовании с применением трех подходов. Это исследование подтвердило, что эффективность ферментной заместительной терапии выше при приеме во время еды, чем при приеме непосредственно до или после еды. Доля пациентов, у которых нормализовалось расщепление жиров, составила 63, 54 и 50% в этих трех разных схемах приема соответственно.

Какова цель терапии?

Кроме симптомов, существенным проявлением ВНПЖ является недостаточность питания. Низкий уровень в крови питательных веществ, жирорастворимых витаминов, липопротеинов у таких пациентов приводит к высокому риску вторичных заболеваний вследствие осложнений, связанных с недостаточностью питания и сердечно-сосудистыми проявлениями. На этом основании целью ферментной заместительной терапии является не только предотвращение диареи и потери массы тела, как это принято считать, но и обеспечение нормального трофологического статуса.

Какая доза ферментных препаратов является правильной?

Ферментные препараты должны приниматься в дозе, способной улучшить пищеварение настолько, насколько только возможно. С теоретической точки зрения подбор дозировки должен основываться на следующих позициях: (1) уменьшение или исчезновение симптомов ВНПЖ (предотвращение диареи и потери массы тела); (2) антропометрические показатели пациента; (3) объем потребляемой пищи; (4) содержание жира в кале; (5) трофологический статус пациента. К сожалению, научное обоснование этого вопроса отсутствует, хотя некоторые данные исследований могут помочь нам принять решение в клинической практике.

Недавно в проспективном исследовании мы продемонстрировали, что исчезновение или уменьшение симптомов ВНПЖ у пациентов не ассоциируется с нормализацией нутритивных показателей у 67% пациентов. Поэтому доза ферментных препаратов не может быть правильно подобрана на основании только динамики клинических проявлений, связанных с недостаточностью пищеварения. Это важно, так как недавнее исследование, проведенное в США, показало, что ферментная заместительная терапия применяется у 70% пациентов с ХП, но в основном у пациентов с клиническими проявлениями (боль и/или ВНПЖ).

На основании концепции о том, что терапия энзимами должна нормализовать пищеварение, как объек-

тивный конечный результат необходимо использовать КАЖ. С этой целью может быть также использован ¹³С-триглицеридный дыхательный тест как альтернатива КАЖ в странах, где определение последнего недоступно. В соответствии с этим подходом оптимальная доза ферментов для каждого конкретного пациента должна быть достаточной для нормализации КАЖ или результатов дыхательного теста (рис. 1). Начиная с дозы 40 000–50 000 единиц фармакопеи США (USP) липазы на прием пищи, подсчет КАЖ или дыхательный тест должны повторяться с увеличением дозы ферментов до нормализации результатов. Как было показано, этот подход обеспечивает нормализацию ИМТ и статуса питания у пациентов с ХП и ВНПЖ.

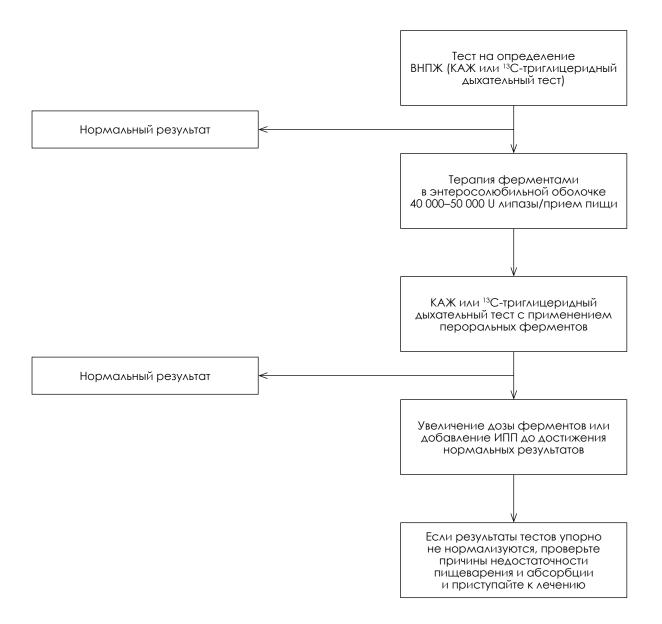


Рис. 1. Заместительная терапия ферментами ПЖ у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП с использованием оценки нормализации расщепления жира как конечного результата. Пациенты с клиническими проявлениями стеатореи (диареей, потерей массы тела) или пациенты с выраженными структурными изменениями ПЖ при ХП (кальцинация, расширение главного протока) по результатам методов визуализации являются основными кандидатами для проведения диагностики ВНПЖ. ИПП — ингибитор протонной помпы.

Однако ¹³С-триглицеридный дыхательный тест все еще недоступен для клинического применения в США, а подсчет КАЖ, который является единственным тестом, одобренным FDA для оценки стеатореи, слишком громоздок для определения дозы ферментных препаратов. Принимая во внимание то, что целью заместительной терапии ферментами ПЖ является нормализация статуса питания пациентов, показания для ферментной терапии и дозы

препаратов могут быть оценены на основании изучения нутритивного статуса как альтернативы функциональным тестам (рис. 2). Однако при этом походе следует учесть, что трофологическая недостаточность может быть следствием не только ВНПЖ или недостаточного ответа на ферментную заместительную терапию, но и неадекватного выполнения пациентом указаний врача или неадекватного приема питательных веществ.

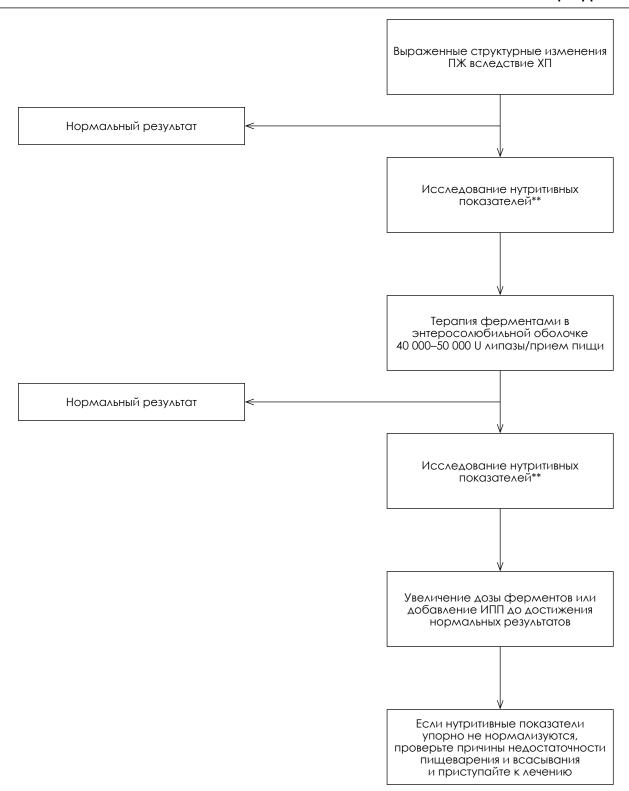


Рис. 2. Заместительная терапия ферментами ПЖ у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП с использованием нормализации нутритивных параметров в качестве конечного результата. ВНПЖ — внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. ИПП — ингибитор протонной помпы. *Кальцификация ПЖ и расширение главного протока. **ИМТ (индекс массы тела), количество лейкоцитов, холестерин в сыворотке, альбумин, преальбумин, жирорастворимые витамины (см. табл. 1).

Как и при любом другом заболевании с недостаточностью питания, клиническая оценка статуса питания у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП имеет особое значение. Необходимо внимание к жалобам, анамнезу, результатам объективного исследования, а также проведение лабораторных анализов с целью определения специфических нутритивных показателей. В табл. 1 указаны нутритивные параметры, которые необходимо исследовать у пациента с ВНПЖ в клинической практике. Насколько часто нужно повторять эти показатели, зависит от клинического течения заболевания, возраста больного, симптомов, степени ограничения потребления

пищи (например, из-за боли), прекращения или продолжения приема алкоголя и курения, исходного статуса питания, а также ответа на терапию.

Тем не менее, лечение ферментными препаратами должно быть гибким. Минимальная доза ферментов должна быть достаточной, чтобы нормализовать пищеварение. Более высокие дозы ферментов требуются для предотвращения развития симптомов, связанных с недостаточностью пищеварения (в основном диареи) в случаях приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира.

Нутритивные параметры для клинической оценки статуса питания у пациентов с ВНПЖ

1. История болезни:

- а) потеря массы тела (1 и 6 предыдущих месяцев);
- б) потребление алкоголя и лекарственных препаратов;
- в) проведение хирургического вмешательства в области органов пищеварения и ПЖ ранее;
- г) непереносимость питательных элементов;
- д) диетический рацион и противопоказания (жир? сахарный диабет?);
- е) симптомы дефицита отдельных питательных веществ (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии).

2. Антропометрические данные:

- а) масса тела в настоящее время;
- б) имт:
- в) окружность плеча.

3. Биохимические тесты:

- а) белки плазмы крови (альбумин, преальбумин, трансферрин, ретинол-связывающий белок);
- б) жирорастворимые витамины;
- в) холестерин.

4. Состояние иммунитета:

- а) количество лейкоцитов.
- 5. Функция мышц:
 - а) сила сжимания кисти.

6. Индексы питания:

- а) индекс риска мальнутриции;
- б) субъективная общая оценка.

Возможно ли нормализовать пищеварение?

Исследования в этой области с различными препаратами ферментов ПЖ в разных дозах продемонстрировали уменьшение стеатореи, но нормализация КАЖ у пациентов с ВНПЖ вследствие ХП или муковисцидоза происходит редко. По нашему опыту применения оптимальных ферментных препаратов в оптимальных дозах, нормализация пищеварения происходит почти у 60% пациентов. У таких больных самым значительным фактором, препятствующим нормализации пищеварения, является закисление двенадцатиперстной кишки вследствие низкой секреции бикарбонатов ПЖ. На самом деле несколько клинических исследований продемонстрировали улучшение расщепления жиров путем ингибирования желудочной секреции у пациентов, принимающих заместительную ферментную терапию. В предыдущих исследованиях нашей группы сообщалось о нормализации расщепления жира у 67% пациентов с упорной недостаточностью пищеварения несмотря на оптимальную заместительную ферментную терапию путем назначения ИПП 2 раза в сутки.

Зависит ли лечение ВНПЖ от этиологии?

Терапия ВНПЖ вследствие заболеваний, ведущих к уменьшению секреции ПЖ (например, муковисцидоз, постнекротический панкреатит, рак ПЖ), вероятнее всего должна быть подобна изложенной выше. Клинические исследования муковисцидоза это подтверждают. Из-за анатомо-топографических изменений желудочно-кишечного тракта, ведущих к нарушению физиологии пищеварения (например, снижению выброса постпрандиального холецистокинина, асинхронизму эвакуации химуса из желудка и билиопанкретической секреции), терапия ВНПЖ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости и ПЖ может в некоторой степени отличаться. Количество исследований, изучавших эффективность ферментной заместительной терапии в таких ситуациях, ограничено. Ферменты в виде микросфер в энтеросолюбильной оболочке показали более значительное увеличение массы тела по сравнению с препаратами без оболочки у пациентов после панкреатодуоденэктомии. По нашему опыту с пациентами с ВНПЖ после панкреатодуоденэктомии, лечение пероральными ферментными препаратами в форме минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке является эффективным, как и у пациентов с ХП. Кроме того, как и у пациентов с ХП, ингибирование желудочной секреции с помощью ИПП может быть эффективным у пациентов после хирургического вмешательства с неудовлетворительным

ответом на ферментную терапию. На основании этих ограниченных данных и общих правил ВНПЖ пациентов после хирургических вмешательств можно лечить подобно ХП.

Области неопределенности

Исследование влияния недостаточности питания на прогноз ХП является сложной задачей, а клинические последствия недостаточности пищеварения в такой ситуации изучены мало. Тем не менее, так как связь недостаточности питания любой этиологии с хорошо известными осложнениями, ведущими к повышению риска летального исхода, считается общепринятой, понятно, что эти осложнения играют важную роль и для пациентов с ХП. Клиническое влияние нормализации трофологического статуса с помощью адекватной заместительной терапии на прогноз ХП неизвестно. Это является объективной реальностью не только для больных ХП, но также и для пациентов с другими заболеваниями ПЖ, связанными с ВНПЖ (муковисцидоз, рак ПЖ и состояние после тяжелого панкреонекроза).

Ферментная терапия с использованием доз препаратов, достаточных для устранения симптомов ВНПЖ, часто недостаточна для устранения изменений нутритивных показателей, при этом сохраняется субклиническая трофологическая недостаточность с неизвестными последствиями. Таким образом, что именно является целью заместительной ферментной терапии, точно определить нельзя.

Лечение ВНПЖ безусловно показано пациентам со стеатореей, сопровождающейся симптомами (диареей, похуданием) или с тяжелой стеатореей (более чем 15 г/сут). Необходимость лечения пациентов с менее тяжелой стеатореей (от 7,5 до 15 г/сут) без соответствующих симптомов все еще обсуждается. С клинической точки зрения отсутствие симптомов может сделать ферментную терапию ненужной. Однако мы недавно продемонстрировали, что пациенты с продолжительной стеатореей без симптомов (менее 15 г/сут) имеют низкий уровень жирорастворимых витаминов и микроэлементов в сыворотке крови. Это обосновывает необходимость лечения пациентов со слабой до умеренной стеатореей даже в тех случаях, когда она не приводит к диарее и потере массы тела. В таких ситуациях ферментные препараты необходимы для обеспечения адекватного статуса питания, но в перспективе необходимы исследования с большой выборкой пациентов для подтверждения этой тактики.

Недостаточно данных для определения оптимального конечного результата при выборе оптимальной дозы

ферментов. Представляется необходимой доза, способная нормализовать пищеварение, но роль тяжести недостаточности пищеварения, связанных с ней симптомов и нарушения нутритивного статуса, объема потребляемой пищи и идеальных антропометрических показателей пациента не известна и заслуживает дальнейшего исследования. Из-за того, что пероральные ферменты не абсорбируются, и их действие распространяется исключительно на потребленную пищу, было бы логично предположить, что объем пищи, а не идеальные антропометрические показатели пациента должен иметь значение при подборе дозы ферментного препарата. Так как научные доказательства этой гипотезы отсутствуют, также представляется логичным, что более тяжелые формы недостаточности пищеварения требуют более высоких доз ферментов. Несмотря на это, данная тактика может быть не такой очевидной, потому что другие факторы, кроме ВНПЖ, — дуоденальный рН или синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, также могут иметь отношение к недостаточности питания при ХП. И, наконец, нутритивный статус пациента определяется тяжестью и формой трофологической недостаточности, а также связан с пищевыми привычками и длительностью заболевания. Поэтому на дозу ферментного препарата объем пищи, вероятно, не влияет.

Изданные руководства

К сожалению, изданных руководств по лечению ВНПЖ или любого другого заболевания ПЖ (рака ПЖ, состояния после тяжелого панкреонекроза или после хирургических вмешательств на ПЖ) у взрослых нет. Даже руководства по лечению муковисцидоза сосредоточены в основном на легочных проявлениях этого заболевания. Члены Австралийского общества педиатрической гастроэнтерологии в 1999 г. опубликовали единственное руководство по применению заместительной ферментной терапии при муковисцидозе. В этом руководстве рекомендуется подбирать дозы ферментных препаратов по соотношению единиц липазы на грамм жира, принимаемого с пищей конкретным пациентом. Такой подход удобен для детей с муковисцидозом, но не является оптимальным при ХП у взрослых.

Итальянская Ассоциация панкреатологов недавно опубликовала общее итальянское руководство по лечению ХП. Это руководство включает некоторые вопросы диеты, показания для заместительной ферментной терапии, а также применения этой терапии. В итальянских рекомендациях идет речь о снижении количества принимаемого с пищей жира в случаях, если стеаторея тяжелая и не отвечает на медикаментозное лечение; в тоже время, среднецепочечные триглицериды таким пациентам не рекомендованы; количественная оценка фекального жира (КАЖ) не является обязательной для назначения ферментов ПЖ; следует применять ферментные препараты с высоким содержанием липазы в виде минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой, чувствительной к уровню рН; если стеаторею не удается контролировать только при помощи ферментных препаратов, следует добавить

ИПП; и, наконец, клиническое улучшение, положительная динамика нутритивных показателей являются удовлетворительными критериями для оценки эффективности ферментных препаратов.

Несмотря на отсутствие специальных руководств по лечению ВНПЖ, существует несколько тщательно выполненных доказательных исследований, опубликованных разными экспертами.

Рекомендации для нашего пациента

В нашем случае ВНПЖ у пациента была подтверждена КАЖ — 79.8% (при норме >92.5%). Результаты 13 С-триглицеридного дыхательного теста были ненормальными. Исследование трофологического статуса выявило: масса тела 60 кг, ИМТ 18,9 кг/м², количество лимфоцитов 800/мм³ (норма выше 1000/мм³), преальбумин в сыворотке крови 17 мг/дл (нижний предел нормы 21 мг/дл), ретинол-связывающий белок 2,1 мг/дл (нижний предел нормы 3,0 мг/дл), витамин A — 21 мкг/дл (норма >30 мкг/дл) и витамин B_{12} -60 пг/мл (норма >200 пг/мл). Заместительная терапия ферментами в минимикросферах в энтеросолюбильной оболочке была назначена в дозе 40 000 USP липазы на основной прием пищи и 20 000 USP липазы на промежуточный прием пищи. Ограничения рациона рекомендованы не были. Указано на необходимость прекратить употребление алкоголя и курение. Через 3 месяца проявления ВНПЖ у пациента исчезли. У него был стул 1 раз в сутки, обычно сформированный. Нутритивные показатели питания под влиянием лечения также несколько улучшились, но все еще оставались ненормальным. КАЖ после заместительной терапии составил 86% — все еще ниже нормы. К ферментной терапии был добавлен эзомепразол в дозе 40 мг перед завтраком и обедом. Год спустя у пациента симптомов ВНПЖ по-прежнему не было. Исследование нутритивного статуса обнаружило нормальные показатели. ИМТ увеличился до 21,4 кг/м 2 , альбумин сыворотки составил 3,8 мг/дл, преальбумин — 27 мг/дл, ретинол-связывающий белок — 4,4 мг/дл, витамин А — 42 мкг/дл и витамин B_{12} — 380 пг/мл.

Более простой альтернативой для тактики лечения этого пациента могла бы быть оценка наличия ВНПЖ на основании симптомов (хроническая диарея), оценка тяжести ХП по выраженности структурных изменений ПЖ, концентрация фекальной эластазы-1 ниже 50 мкг/г и сниженный нутритивный статус. После этого могла быть назначена заместительная терапия ферментами в дозе 40 000–50 000 USP липазы на основной прием пищи (20 000–25 000 USP липазы на промежуточный прием пищи), затем контроль динамики клинических проявлений и параметров нутритивного статуса. Является ли более простой подход таким же адекватным, как и основанный на динамической оценке КАЖ, для оценки эффективности терапии, неизвестно.

Редактирование перевода на русский язык проф. Н. Б. Губергриц

ЛИТЕРАТУРА

- 1. 13-C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Garda, M. Vilariño-Insua [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. P. 484–488.
- 2. Dietary counselling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial / S. Singh, S. Midha, N. Singh [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 6. P. 353–359.
- 3. Domínguez-Muñoz J. E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J. E. Domínguez-
- Muñoz, J. Iglesias-Garda / JOP. 2010. Vol. 11. P. 158–162.
- 4. Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for exocrine pancreatic insufficiency / J. E. Domínguez-Muñoz // Curr. Gastroenterol. Rep. 2007. Vol. 9. P. 116–122.
- 5. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / U. Halm, C. Löser, M. Löhr [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 13. P. 951–957.
- 6. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic insufficient dogs / A. Suzuki,

A. Mizumoto, R. Rerknimitr [et al.] // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 431–437.

- 7. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. P. 993–1000.
- 8. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // Pancreas. 2006. Vol. 33. P. 156–162.
- 9. Italian Consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.] // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42S. P. S381–406.
- 10. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // Gut. 2005. Vol. 54, Suppl. 6. P. 1–28.

11. Optimizing the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric-coated pancreatic extracts / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Garda, M. Iglesias-Rey [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.

12. Pancrelipase delayed-release capsules (Creon) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 2276–2286.

13. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer / C. W. Imrie, G. Connett, R. I. Hall [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 1–25.

14. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States / F. Burton, S. Alkaade, D. Collins [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 149–159.

УДК 616.37-002.2-06:616.34-008.337]-085.355:615.015.12

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И УПОРНАЯ СТЕАТОРЕЯ: КАКОВА АДЕКВАТНАЯ ДОЗА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ?

J. E. Domínguez-Muñoz
Department of Gastroenterology
and Hepatology, University Hospital of Santiago
de Compostela, Santiago de Compostela,
Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)

Статья опубликована в журнале Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, минимикросферические препараты с энтеросолюбильной оболочкой, дозы ферментных препаратов

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы со стеатореей является распространенным следствием хронического панкреатита. Диагностика этого состояния имеет чрезвычайно большое значение для предупреждения ухудшения состояния и летального исхода в связи с недостаточностью пищеварения. Диетическое питание и пероральная заместительная терапия панкреатическими ферментами являются основой терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Применение ферментных препаратов в форме минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой является терапией выбора. Эта форма выпуска предотвращает инактивацию липазы соляной кислотой в желудке и обеспечивает синхронную эвакуацию из желудка ферментов и химуса. Несмотря на это, такие факторы, как низкий рН в желудке и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, могут препятствовать нормализации расщепления жира даже при выполнении пациентом всех указаний. В настоящей статье представлены последние результаты исследований терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом, а также особое внимание уделено различным конечным точкам лечения для подбора оптимальной дозы ферментных препаратов конкретному пациенту.

УДК 616.37-002.2-06:616.34-008.337]-085.355:615.015.12

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ І СТІЙКА СТЕАТОРЕЯ: ЯКОЮ \in АДЕКВАТНА ДОЗА ФЕРМЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ?

J. E. Domínguez-Muñoz
Department of Gastroenterology
and Hepatology, University Hospital of Santiago
de Compostela, Santiago de Compostela,
Spain (Сантьяго-де-Компостела, Іспанія)

Стаття опублікована в журналі Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія ферментами підшлункової залози, мінімікросферичні препарати з ентеросолюбільною оболонкою, дози ферментних препаратів

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози зі стеатореєю є розповсюдженим наслідком хронічного панкреатиту. Діагностика цього стану має надзвичайно велике значення для попередження погіршення стану й летального наслідку у зв'язку з недостатністю травлення. Дієтичне харчування та пероральна замісна терапія панкреатичними ферментами є основою терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Застосування ферментних препаратів у формі мінімікросфер з ентеросолюбільною оболонкою є терапією вибору. Ця форма випуску запобігає інактивації ліпази соляною кислотою в шлунку та забезпечує синхронну евакуацію зі шлунка ферментів і химуса. Незважаючи на це, такі фактори, як низький рН шлунку та синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, можуть перешкоджати нормалізації розщеплення жиру навіть при виконанні пацієнтом усіх вказівок. У даній статті представлено останні результати досліджень терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом, особлива увага також приділена різним кінцевим точкам лікування для вибору оптимальної дози ферментних препаратів конкретному пацієнту.

CHRONIC PANCREATITIS AND PERSISTENT STEATORRHEA: WHAT IS THE CORRECT DOSE OF ENZYMES?

J. E. Domínguez-Muñoz Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme therapy, replacement enteric-coated minimicrospheres, doses of pancreatic enzymes Exocrine pancreatic insufficiency steatorrhea is a major consequence of chronic pancreatitis. Recognition of this entity is highly relevant to avoid malnutrition-related morbidity and mortality. Nutritional counseling and oral pancreatic enzyme replacement are the basis for the therapy for exocrine pancreatic insufficiency. Aim of enzyme therapy is not only to avoid symptoms but also to normalize digestion. With this aim, oral administration of pancreatic enzymes in the form of enteric-coated minimicrospheres is the therapy of choice. This enzyme preparation avoids acid-mediated lipase inactivation and ensures gastric emptying of enzymes in parallel with nutrients. Despite that, factors like an acidic intestinal pH and bacterial overgrowth may prevent normalization of fat digestion even in compliant patients. The present article reviews the current evidence on therapy of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis patients, with special attention to different potential endpoints to select the optimal enzyme dose for individual patients.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

УДК 616.37-002.2-085

Лечение хронического панкреатита

C. E. Forsmark

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida (Гейнсвилл, штат Флорида)

Статья опубликована в журнале Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронический панкреатит, лечение, боль, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, эндокринная недостаточность поджелудочной железы

СОКРАЩЕНИЯ

ДУВЛТ — дистанционная ударно-волновая литотрипсия;

КТ — компьютерная томография;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография;

РГПЖСДПК — резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки; ТИГАР-О — токсико-метаболический, идиопатический, генетический, аутоиммунный, рецидивирующий

и тяжелый острый панкреатит, обструктивный;

ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография;

ЭУЗИ — эндоскопическое УЗИ.

old Xронический панкреатит (ХП) — заболевание, характеризующееся воспалением, фиброзом и утратой ацинарных и островковых клеток. Заболевание проявляется болью и, при значительной деструкции ткани, экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖ). Не все пациенты с ХП имеют клинические проявления, экзокринную или эндокринную недостаточность ПЖ. Прогрессирование заболевания часто начинается с ранней стадии, которая характеризуется эпизодами боли в животе и может быть ошибочно принята за острый панкреатит. На этом этапе четкие признаки ХП могут отсутствовать. Со временем боль может стать более стойкой и интенсивной, методы визуализации могут выявить признаки ХП, развивается экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ. Этот процесс может занять несколько лет [6]. Хотя раньше считали, что ХП развивается после острого панкреатита, у большинства пациентов с острым панкреатитом неалкогольной этиологии ХП в дальнейшем не формируется [33]. Риск прогрессирования хронического заболевания является наибольшим среди курящих пациентов, а также после острого алкогольного панкреатита. Лечение ХП является сложной задачей, и у большинства больных симптомы сохраняются несмотря на терапию. Эффективные методы прекращения прогрессирования или обратного развития ХП отсутствуют. Тем не менее, ряд новых идей позволил улучшить результаты лечения и проводить его оптимальный выбор.

Правильное лечение ХП начинается с постановки точного диагноза. Это часто является сложным у пациентов с ранними стадиями заболевания, которые еще не имеют четких доказательств наличия ХП. Далее, важно определить этиологические факторы, которые способствуют развитию болезни. Необходимо направить усилия на устранение этих факторов, если это возможно. Необходимо индивидуализированное лечение симптомов и экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, так как пациенты имеют различные особенности ХП. Наконец, постоянный мониторинг обеспечивает возможность диагностики ос-

ложнений на ранних стадиях, так что эффективная терапия становится более вероятной. Оптимальное лечение ХП требует участия мультидисциплинарной команды, которая включает в себя гастроэнтерологов, хирургов, эндокринологов, диетологов, специалистов по купированию боли, психиатров, социальных работников, и групп поддержки пациентов.

Диагностика

ХП обычно диагностируется на основании результатов методов визуализации ПЖ и функциональных тестов. Гистологическое подтверждение фиброза и утраты паренхимы ПЖ является абсолютным диагностическим критерием, но оно доступно редко. Кроме того, аналогичные гистологические изменения ПЖ могут наблюдаться у пациентов без ХП, например, у больных преклонного возраста, пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, а также у курящих людей. Эти изменения могут быть результатом естественного «износа» ПЖ. Диагноз ХП требует выявления ряда симптомов (при их наличии) и осложнений, которые характерны для ХП [31], в сочетании с соответствующими данными визуализации или функциональных тестов (табл. 1). На ранних стадиях прогрессирования заболевания результаты этих тестов могут быть нормальными. На более поздних стадиях ХП выраженные изменения структуры и функции ПЖ создают предпосылки для более легкой и точной диагностики. Конечно, на более поздней стадии шансы предупредить прогрессирование заболевания уменьшаются.

Поэтому точный диагноз особенно важен на ранних стадиях заболевания. Иногда пациенты поступают в специализированные панкреатологические клиники с синдромом хронической абдоминальной боли и нормальными результатами визуализации ПЖ, при этом у них ранее был неправильно диагностирован ХП и, возможно, они подвергались опасным и, в конечном счете, ненужным диагностическим и лечебным манипуляциям, таким как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с установкой стента или назначению наркотических средств.

11

Характерные для ХП результаты методов визуализации ПЖ, таких как компьютерная томография (КТ) или ультразвуковое исследование, включают атрофию ПЖ, расширение протока ПЖ и кальцификаты (рис. 1). Эти особенности патогномоничны для ХП и могут развиваться в течение от 5 до 10 лет или больше от начала заболевания [6]. Кальцификаты ПЖ гораздо чаще встречаются у пациентов с определенными формами ХП, особенно у больных с наследственным панкреатитом (связанным с мутацией PRSS1), у курящих пациентов, употребляющих алкоголь, а также у пациентов с тропическим панкреатитом. Больные с ХП другой этиологии также могут иметь кальцификаты ПЖ, которые обнаруживают на томографии, хотя они наблюдаются реже и развиваются медленнее.

Дополнительные методы визуализации ПЖ включают магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ с или без стимуляции секретином), эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) и ЭРХПГ. Во многих лечебных учреждениях МРТ с

МРХПГ пришли на смену КТ. Одним из преимуществ МРТ является то, что она может быть использована для характеристики анатомии протоков ПЖ (при проведении в сочетании с МРХПГ), но этот метод часто пропускает кальцификаты. Введение секретина во время МРХПГ улучшает качество изображения панкреатического протока, хотя преимущества в точности диагностики МРХПГ не определены. Кроме того, количественно секрецию ПЖ можно оценить с помощью МРТ с секретином [27].

ЭУЗИ обеспечивает детальную визуализацию протока и паренхимы ПЖ (рис. 2). Изображения ЭУЗИ могут быть интерпретированы с помощью традиционной 9-параметровой функции или недавно предложенных критериев Rosemont [28]. Эти системы, вероятно, не отличаются по точности диагностики ХП. Тем не менее, важно понимать, что небольшие изменения, обнаруженные при ЭУЗИ, являются неспецифичными и недостаточными для диагностики ХП. ЭУЗИ имеет высокий уровень чувствительности и низкий уровень специфичности.

Таблица 1

Исследования для диагностики ХП

Методы визуализации	
DY3N	Используют две системы описания: стандартную терминологию и критерии Rosemont [28]. ЭУЗИ обеспечивает детальное исследование паренхимы ПЖ и панкреатических протоков.
МРТ с МРХПГ	Введение секретина во время МРХПГ улучшает качество визуализации панкреатических протоков и обеспечивает оценку панкреатической секреции. МРТ не выявляет кальцификаты.
KT	КТ хорошо отображает паренхиму ПЖ и в меньшей степени протоки по сравнению с МРТ.
ЭРХПГ	ЭРХПГ дает наиболее детальное изображение панкреатических протоков, но редко используется для диагностики.
УЗИ	Ультрасонография имеет ограниченные возможности в визуализации ПЖ, но имеет низкую стоимость и не связано с ионизирующим облучением.
Функциональные тесть	ol
Секретиновый тест	Введение высокой дозы секретина вызывает максимальную стимуляцию ПЖ: панкреатический сок собирается при помощи зонда Dreiling или эндоскопа, и в нем анализируется концентрация бикрбонатов.
Фекальная эластаза-1	Низкие уровни в стуле (<200 мкг/г стула) наблюдаются у пациентов с поздними стадиями ХП.
Трипсин сыворотки	Низкие уровни (<20 мг/дл) наблюдаются у пациентов с поздними стадиями ХП.



Рис. 1. КТ-сканы — расширенный панкреатический проток и крупный кальцификат ПЖ.

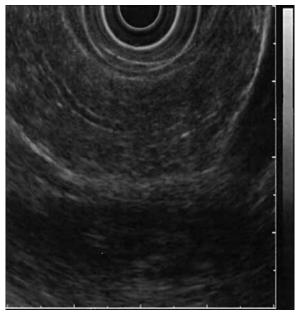


Рис. 2. ЭУЗИ — незначительные признаки ХП с гиперэхогенным краем протока и гиперэхогенными фокусами в ПЖ. Признаки являются неспецифичными и не могут быть самостоятельно при отсутствии других симптомов использованы для установления диагноза ХП.

Методы визуализации, такие как КТ, МРТ и ЭУЗИ, также могут использоваться для дифференциальной диагностики с другими состояниями, которые вызывают подобные ХП симптомы или осложняют его течение, особенно с протоковой аденокарциномой ПЖ, внутрипротоковой папиллярной муцинозной неоплазией и другими кистозными новообразованиями. Хотя ЭРХПГ обеспечивает детальную визуализацию панкреатического протока, она редко применяется в диагностике ХП, но может использоваться в терапевтических целях.

Функциональные тесты используются гораздо реже, чем анализ изображений ПЖ. При выполнении прямого секретинового теста пациентам вводят этот гормон в виде инфузии, затем секрет ПЖ собирается с помощью зонда Dreiling или эндоскопа и анализируется на предмет концентрации бикарбонатов. Хотя есть доказательства, что этот тест может помочь диагностировать ХП на более ранних стадиях по сравнению сметодами визуализации, он выполняется только в нескольких центрах и не доступен для большинства пациентов. Оценка функции ПЖ с использованием непрямых тестов, например, фекального эластазного теста, также возможна, ноявляется неточной. Недавно был предложен диагностический алгоритм [3], который вначале предполагает использование общедоступных тестов (КТ, МРТ и ЭУЗИ) и оставляет прямые функциональные тесты для прояснения сомнительных результатов (дополнительный рис. 1).

Анализ панкреатического секрета, собранного при проведении в ходе прямого функционального теста, в дополнение к концентрации бикарбонатнов, может дать дополнительные сведения о патогенезе заболевания. В секрете ПЖ у пациентов с ХП могут определяться белки, которые экспрессируются дифференцированно по сравнению с пациентами с непанкреатической болью [23]. Эти белки участвуют в воспалении, фиброзе и боли. Похожие исследования возможны у пациентов со злокачественными или предраковыми заболеваниями ПЖ. Еще неизвестно, будут ли эти подходы полезны в диагностическом отношении при раннем ХП.

Определение этиологии

В прошлом употребление алкоголя считалось причиной большинства случаев ХП. Последние данные показывают, что хотя алкоголь вносит значительный вклад в патогенез, он не является основной причиной заболевания у большинства больных. Система классификации TIGAR-O [12] разделяет на категории известные причины и факторы, вызывающие ХП (дополнительная табл. 1). Определение этиологии заболевания предоставляет возможность для конкретных этиопатогенетических методов лечения, например, для кортикостероидов у пациентов с аутоиммунным панкреатитом, для устранения протоковой обструкции у пациентов со стриктурами протоков и для изменения образа жизни (отказ от алкоголя и курения) для замедления прогрессирования заболевания и сохранения ткани ПЖ.

Длительный прием больших объемов этанола (в среднем, >5 доз в сутки) приводит к алкоголь-ассоциированному ХП. Курение является в такой же степени вредным токсином для ПЖ. Продолжение употребления алкоголя или курения ускоряет прогрессирование ХП и развитие кальцификатов ПЖ, а также увеличивает риск рака ПЖ и других злокачественных новообразований. Врачи должны прилагать максимальные усилия по стимулированию устойчивого отказа от алкоголя и курения у пациентов с ХП на максимально возможно ранних стадиях заболевания.

Рандомизированное исследование показало, что даже простые беседы (30-минутное обсуждение), которые проводились повторно и систематически, помогали пациентам воздерживаться от употребления алкоголя и снижали риск рецидива панкреатита [25]. Поскольку многие гастроэнтерологи не имеют достаточного опыта таких бесед, пациенты должны направляться в соответствующие группы поддержки.

Лечение боли

Большинство пациентов с ХП имеют абдоминальную боль. Боль принимает различные формы; частым проявлением является хроническая и непрерывная боль, с периодическими ухудшениями или без них. Тяжесть, характер, длительность, время возникновения и ответ боли на терапию варьируют. Боль может меняться с течением времени у отдельных больных, а у некоторых пациентов в конечном итоге может исчезнуть. Боль может развиваться на ранних стадиях ХП до развития видимых структурных нарушений ПЖ. В этой ситуации трудно определить, вызвана ли боль действительно ХП. Боль является симптомом, который наиболее часто заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью: на ее долю приходится наибольшее число медицинских расходов, связанных с ХП; данный симптом вызывает наибольшее снижение социальной функции и качества жизни. Последние исследования показали, что определенные закономерности боли особенно негативно влияют на качество жизни. Непрерывная боль, даже при меньшей интенсивности, в большей степени, чем периодическая боль, связана с низким качеством жизни, снижением трудоспособности, а также с более частым обращением за медицинской помощью [18]. Для измерения эффекта терапии полезна полуколичественная оценка интенсивности боли, определение базового уровня боли. Также на периодически целесообразно проводить оценку качества жизни и риск инвалидизации.

В прошлом считалось, что боль в основном обусловлена обструкцией протока ПЖ (стриктурой или камнем), которая приводит к высокому давлению или ишемии выше места обструкции. Следовательно, использовались в основном методы лечения, которые устраняют обструкцию, такие как ЭРХПГ с установкой стента или хирургический протоковый дренаж. Хотя данный метод имел успех у некоторых пациентов, его эффективность является непредсказуемой. Пациенты с ранними стадиями заболевания могут иметь сильную боль без признаков протоковой обструкции, а пациенты с камнем или стриктурой, которые вызывают обструкцию, могут не иметь боли вообще.

Более поздние исследования вышли за рамки этой упрощенной с позиции патофизиологии точки зрения. ПЖ содержит большое количество ноцицептивных нейронов. У пациентов с ХП эти нейроны увеличиваются в размере и часто окружены воспалительными инфильтратами. В дополнение к обычным стимулам, которые вызывают боль (ишемия, высокая местная температура, воспаление), следует учесть, что трипсин значительно активирует эти ноцицепторы. Первичные ноцицептивные нейроны взаимодействуют с нейронами второго порядка в спинном мозге, их функция нарушается и они сенсибилизируются. Сенсибилизация приводит к гипералгезии (избыточный ответ на ноцицептивные стимулы) и аллодинии (болевая реакция на нормальный физиологический стимул, который в норме боли не вызывает). Эти нейроны второго порядка взаимодействуют с нейронами третьего порядка в головном мозге, которые подключаются к лимбической системе и

соматосенсорным участкам коры; это вызывает физическое ощущение боли и связанную с ней эмоциональную реакцию (страдание).

У пациентов с ХП имеются значительные изменения в функции, микроструктуре и макроструктуре головного мозга, отражающиеся в электроэнцефалограммах, результатах исследования вызванных потенциалов головного мозга, а также в организации и толщине коры. Эти изменения подобны тем, которые наблюдаются у больных с другими состояниями, вызывающими хроническую висцеральную или соматическую боль. Эти изменения указывают на то, что боль при ХП может в первую очередь быть связанной с ноцицепцией и не будет реагировать на лечение только при ликвидации обструкции [20]. В таких случаях преимущества в отношении купирования боли у пациентов с ХП имеют такие препараты как габапентоиды [21]. Их эффективность обусловлена способностью модулировать ноцицепцию. Наконец, стоит отметить, что реакция на плацебо у этих пациентов с ХП составляет не менее 20%.

Первый этап в купировании боли заключается в выявлении осложнений ХП, поддающихся лечению. Эти осложнения могут быть следующими: псевдокиста ПЖ, сдавление окружающих полых органов (желчного протока и двенадцатиперстной кишки), рак ПЖ. Хотя эти осложнения не всегда являются причиной боли, они должны быть диагностированы. Для выявления осложнений и скрининга состояний, которые вызывают симптомы, подобные ХП (аденокарцинома ПЖ, внутрипротоковая муцинозная неоплазия), могут использоваться КТ или МРТ.

Лечение боли начинается с медикаментозной терапии. Одной из важных целей этой терапии является замедление прогрессирования заболевания, что подразумевает прекращение курения и употребления алкоголя. Отказ от алкоголя обычно уменьшает боль, хотя выраженность эффекта непредсказуема. Более важно то, что отказ от алкоголя и курения замедляет прогрессирование заболевания, снижает вероятность осложнений, например, рака ПЖ, а также продлевает жизнь [17].

Большинство пациентов с болью не обходятся без анальгетиков. Перекрестные и когортные исследования показывают, что приблизительно половина всех пациентов с ХП получают лечение опиоидами. Степень риска злоупотребления наркотическими средствами не известна, но исследования пациентов с другими хроническими болевыми синдромами свидетельствуют о том, что он составляет менее 20%. Пациенты с предыдущим аддитивным поведением, включая злоупотребление алкоголем и курение, наиболее склонны к зависимости или наркомании; частота наркомании и других аберрантных поведений, связанных с наркотическими средствами, у пациентов с ХП варьирует.

Несмотря на риск привыкания, основной целью является облегчение боли. Целесообразно начать лечение с «малых» опиоидов. Для этой цели обычно используется трамадол в дозе от 200 до 400 мг в день, хотя некоторым пациентам назначаются более высокие дозы. Часто необходимы более мощные наркотические средства хотя бы для уменьшения, а не устранения боли. Ряд других препаратов также назначается вместе с опиоидами при хронических болевых синдромах. К ним относятся трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и габапентоиды. Из них в рандомизированном контролируемом исследова-

нии у пациентов с ХП был изучен только прегабалин [21]. У пациентов, получавших прегабалин (до 300 мг 2 раза в сутки), отмечалось уменьшение боли по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, кроме того, была уменьшена доза опиоидов. Побочные эффекты чаще имели место в группе прегабалина (головокружение или чувство опьянения). Предварительные исследования показывают, что прегабалин ингибирует центральную сенсибилизацию. Не ясно, будут ли в равной степени эффективны другие вспомогательные препараты, и являются ли комбинации этих препаратов более эффективными. Тем не менее, использование адъювантных агентов является рациональным для пациентов, которые нуждаются в опиоидах для купирования боли.

Дополнительные лекарственные возможности для уменьшения боли включают назначение панкреатических ферментов, октреотида, антиоксидантов и различных нетрадиционных препаратов. Ферменты ПЖ исследовались в 7 небольших рандомизированных исследованиях с перекрестным дизайном, с противоречивыми результатами. Эти исследования были неоднородны в отборе пациентов, выборе дозы и лекарственной формы ферментов и оценках результатов [32]. Октреотид изучался в рандомизированных исследованиях с противоречивыми результатами и используется редко. Хотя ферментные препараты не имеют доказанных преимуществ, они иногда назанчаются ех juvantibus из-за своей безопасности и отсутствия других эффективных методов лечения.

Эффективность антиоксидантов была изучена в двух относительно крупных рандомизированных исследованиях [1, 24]. Хотя сывороточные уровни антиоксидантов увеличивались в обоих исследованиях, они оказывали различный эффект в отношении боли. Исследования включали различных пациентов; исследование с положительными результатами включало более молодых пациентов с преимущественно идиопатическим панкреатитом, в то время как исследование, которое дало отрицательные результаты, включало пожилых пациентов, злоупотреблявших алкоголем и курением [13]. Антиоксиданты могут уменьшать боль, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить популяцию пациентов, которая будет отвечать на такое лечение.

Пациентам с XП необходимо рекомендовать здоровый образ жизни. Они имеют повышенный риск развития остеопороза, остеопении и переломов [15], поэтому рекомендуются периодически оценивать плотность костной ткани и уровень витамина D, а также добавлять в рацион витамин D и кальций.

Существует одна форма ХП, которая имеет специфическое медикаментозное лечение. Аутоиммунный панкреатит имеет 2 формы [26]. Тип 1 характеризуется наличием IgG4-положительных плазматических клеток в пораженных органах, и некоторые пациенты имеют повышенный сывороточный уровень IaG4. Самым частым проявлением этого типа аутоиммунного ХП является механическая желтуха, но могут вовлекаться и ряд других органов, включая слюнные железы, желчные протоки, почки и легкие. Тип 2 не связан с изменением уровня IgG4, при этом типе поражается только ПЖ. Оба типа аутоиммунного панкреатита реагируют на терапию кортикостероидами, хотя могут возникать рецидивы, требующие применения других иммуносупрессивных препаратов. Терапия кортикостероидами при своевременном назначении может предотвратить развитие экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

Для пациентов, которые не отвечают на медикаметозную терапию, возможны другие методы: эндоскопические, блокады или невролиз и хирургическое лечение. Эндоскопическая терапия направлена на удаление обструкции (стриктур или камней) в главном панкреатическом протоке. Этот подход требует тщательного отбора пациентов и детальной оценки анатомии ПЖ. Изменения протоков, которые чаще всего поддаются эндоскопической терапии, включают в себя дилатацию главного протока ПЖ (обычно более 5-6 мм) с камнем или стриктурой протока в головке. Неясно, какая часть пациентов с ХП имеют изменения протоков, которые поддаются эндоскопическому лечению, но, безусловно, гораздо меньше, чем половина. Важно исключить рак перед лечением изолированной стриктуры ПЖ. У пациентов с несколькими камнями и вклиненными камнями эндоскопическая терапия является более сложной и менее эффективной. Следует отметить, что изменения протоков, такие как дилатация и камни, не коррелируют с симптомами. Кроме того, динамика диаметра главного протока после эндоскопической терапии (эффективная декомпрессия протока теоретически должна способствовать уменьшению его диаметра) не коррелирует с облегчением симптомов.

Эндоскопическая терапия включает панкреатическую и билиарную сфинктеротомии, ликвидацию стриктур и стентирование, экстракцию камней и литотрипсию. Камни и стриктуры, которые расположены далеко от ампулы, как правило, не поддаются эндоскопической терапии. Более крупные камни и вклиненные камни, как правило, требуют проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) или внутрипротоковой литотрипсии.

В ряде крупных ретроспективных исследований оценивалась эффективность эндоскопической терапии болевого ХП. Ретроспективный анализ 1000 больных, получивших лечение с помощью различных методов, в том числе ЭУВЛ, обнаружил, что эндоскопическая терапия была технически успешной у 69% пациентов с более низкими показателями успеха при сложных изменениях протоков [10]. В среднем через 4,9 года 66% пациентов избавились от боли, а другие 19% имели легкую боль. Примерно 25% пациентов подверглись хирургическому лечению, как правило, при отсутствии адекватного ответа на эндоскопическую терапию. Другой ретроспективный анализ 146 пациентов обнаружил, что примерно 50% тех, кто подвергся эндоскопическому лечению, получили облегчение боли, а вторая половина, не имеющая ответа, нуждалась в хирургическом лечении [9]. Боль также уменьшилась примерно у 33% пациентов, которые получали только медикаментозную терапию.

Поскольку это были ретроспективные исследования, которые не использовали стандартизированные или сертифицированные методы, они могут только оценить эффективность эндоскопической терапии. Тем не менее, эндоскопическая терапия является технически успешной (приблизительно 80%) у тщательно отобранных пациентов с соответствующими изменениями протоков, и 50-70% этих пациентов получают некоторое облегчение боли.

Литотрипсия является необходимой в качестве дополнения к эндоскопической терапии для многих пациентов с протоковыми камнями ПЖ. В рандомизированном исследовании сравнивали ЭУВЛ с ЭУВЛ с последующей ЭРХПГ для удаления протоковых камней ПЖ [30]. Облегчение боли достигалось со сходной частотой в этих группах, кроме того, имела место существенная экономия расходов в группе, которая не подвергалась ЭРХПГ. Эти результаты показывают, что литотрипсия обтурирующих камней может быть достаточной для улучшения протокового дренажа и уменьшения боли. Однако другое объяснение заключается в том, что литотрипсия снижает боль через механизм, не включающий дробление камня, возможно, путем изменения ноцицепции за счет некоторого влияния на интрапанкреатические нервы.

Другой вариант лечения заключается в блокаде нервов или невролизе с помощь ЭУЗИ. Невролиз под контролем ЭУЗИ является более безопасным и более эффективным, чем методы под контролем КТ. Доставка анестетиков и кортикостероидов под контролем ЭУЗИ для блокады нервов имеет ограниченную эффективность у больных с ХП. Примерно у 50% больных боли возобновляются через несколько недель, так что этот подход не рекомендуется при ХП. Он является более эффективным для пациентов с болью при раке ПЖ. Невролиз с помощью инъекции этанола не рекомендуется у пациентов с болевым ХП. Невролиз при помощи торакоскопической спланхникэтомии редко используется при ХП, и его эффективность ограничена и сходна с результатами нервного блока под контролем ЭУЗИ.

Хирургическое лечение рассматривается для пациентов, которые не ответили на медикаментозную или эндоскопическую терапию. Хирургия подходит для боли, местных осложнений, таких как дуоденальная или билиарная обструкция, а также при подозрении на рак ПЖ, который не может быть исключен до операции. Применяют различные варианты хирургических вмешательств. Выбор соответствующего хирургического подхода требует анализа изменений панкреатического протока, местных осложнений, таких как компрессия двенадцатиперстной кишки или желчных протоков, и оценки имеющегося хирургического опыта. Наиболее часто выполняемая операция латеральная панкреатоеюностомия или операция по Puestow. Она включает в себя продольный разрез передней части ПЖ и панкреатического протока. Разрез обычно проходит от хвоста ПЖ и далее как можно ближе к двенадцатиперстной кишке. Протоковые камни удаляются и стриктуры рассекаются, и накладывается анастомоз по Ру. Эта операция требует наличия дилатированного панкреатического протока (обычно более 6 мм в диаметре). Примерно 80% больных получают облегчение боли сразу после операции, но только приблизительно в 50% это облегчение сохраняется в течение 5 или более лет наблюдения.

Несколько хирургических подходов предусматривают дренаж панкреатического протока вместе с минимальной резекцией головки ПЖ, с сохранением двенадцатиперстной кишки (РГПЖСДПК) или панкреатодуоденэктомией (операция Уиппла). Эти операции наиболее часто рассматриваются для пациентов с воспалительными массами головки ПЖ, часто с сопутствующей обструкцией желчных протоков или двенадцатиперстной кишки. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях получен сходный эффект в отношении боли после этих операций, но обнаружено, что после операции Уиппла чаще развивается сахарный диабет и более существенно снижается качество жизни [2, 7]. Существует 3 варианта РГПЖСДПК: операции по Фрею, Бегеру и Берну. Они, по-видимому, одинаково эффективны, и выбор операции зависит от конкретной хирургической ситуации. Краткосрочное облегчение боли после этих операций эквивалентно таковому после модифицированной операции Puestow. Долгосрочное облегчение более значительно [2]. Пациенты, которые подвергаются РГПЖСДПК, часто имеют экзокринную и эндокринную недостаточность ПЖ как последствие хирургической резекции и дальнейшего панкреатита в остатке ПЖ.

Дистальная панкреатэктомия с резекцией хвоста ПЖ выполняется редко, но может быть показана пациентам с изменениями, которые ограничиваются хвостом ПЖ (например, протоковая стриктура в результате травмы ХП в хвосте ПЖ). Пациенты с нерасширенным панкреатическим протоком могут подвергаться вариации модифицированной операции Рuestow, при которой на передней поверхности ПЖ выполняется V-образный разрез для включения нерасширенного панкреатического протока; накладывается анастомоз по Ру. Эта процедура, называемая V-пластикой или операцией Hamburg, выполняется в основном в Европе.

Тотальная панкреатэктомия также редко выполняется и может быть сделана одновременно с аутотрансплантацией островковых клеток. При этой операции резецированная ПЖ обрабатывается, а островки собирают и вводят в воротную вену; они имплантируются в печени и уменьшают тяжесть течения диабета после панкреатэктомии. Эта операция рассматривалась в качестве последнего средства для пациентов, которые не ответили на другие предыдущие хирургические вмешательства, хотя все чаще она выполняется у пациентов, которые не подвергались операции ранее. Исчезновение боли происходит приблизительно у 66% пациентов после тотальной панкреатэктомии, что свидетельствует о сложном внепанкреатическом патогенезе боли [14, 29]. Исследование показало, что 45% пациентов, перенесших панкреатэктомию, были первоначально инсулин-независимыми после операции, хотя со временем эта независимость от инсулина уменьшилась [29]. Пациенты для тотальной панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков должны тщательно отбираться. Таким образом, на данный момент эта операция является крайней мерой.

В одном из исследований сравнили результаты эндоскопического и хирургического лечения боли при ХП. Первая группа включала в себя 72 пациента, подвергшихся эндоскопическому лечению (включая сфинктеротомию, дилатацию стриктур и стентирование, извлечение камня с литотрипсией при необходимости); вторая группа включала пациентов, подвергнутых хирургическому лечению (латеральная панкреатоеюностомия или РГПЖСДПК, или операция Уиппла) [22]. Через год облегчение боли было сходным в обеих группах. Через 5 лет 34% пациентов из группы хирургии и 15% из группы эндоскопии имели полное или частичное облегчение боли. Частичное облегчение боли имело место со сходной частотой между группами (примерно 50%).

Исследование 39 пациентов было преждевременно остановлено, потому что пациенты в группе хирургического лечения имели значительные преимущества [11]. После среднего периода наблюдения 24 месяца 75% пациентов в группе хирургического лечения и 32% в группе эндоскопии имели полное или частичное облегчение боли. Спустя пять лет 68% пациентов в группе эндоскопии была выполнена операция, которая имела преимущества в облегчении боли [16]. Затраты, качество жизни и функция ПЖ были сходными в двух группах.

Эти исследования включали пациентов с такими изменениями протоков, которые поддавались эндоскопическому или хирургическому лечению. Они включали пациентов с расширенным панкреатическим протоком и обтурирующим камнем или стриктурой. Для этих пациентов хи-

рургическое лечение оказалось несколько более эффективным с более долгосрочным результатом, чем эндоскопическая терапия [8]. Эти результаты целесообразно обсудить с пациентами, многие из которых предпочтут эндоскопическое лечение из-за желания избежать операции.

Лечение боли остается самой трудной задачей в лечении пациентов с ХП [13]. Медикаментозная терапия подходит для всех пациентов, и у большинства боль может быть уменьшена до приемлемого уровня. Эндоскопия и хирургия являются вариантами для некоторых пациентов (рис. 3).

Лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Экзокринная недостаточность обычно развивается после 5–10 лет ХП, но может также развиваться у пациентов с другими заболеваниями ПЖ (дополнительная табл. 2). Экзокринную недостаточность нужно подозревать у пациентов, которые имеют клинические проявления или лабораторные показатели, типичные для мальабсорбции: диарею, стеаторею, потерю массы тела, нарушение костного метаболизма, витаминную и минеральную недостаточность. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ остается недиагностированной у многих пациентов при ее наличии, а многие пациенты с диагностированной панкреатической недостаточностью не получают полноценную заместительную терапию. Для выявления стеатореи необходим анализ содержания жира в кале за 72 часа, но это исследование редко выполняется. У пациентов с панкреатической недостаточностью, как правило, наблюдаются низкие уровни фекальной эластазы (<200 мкг/г) или сывороточного трипсина (<20 нг/мл), что может подтвердить наличие этой недостаточности у пациентов с ее типичными клиническими признаками.

Перед началом заместительной ферментной терапии должна быть проведена оценка исходного нутритивного статуса. Должны быть определены масса тела и индекс массы тела пациентов, а также выполнены основные лабораторные тесты, в т. ч. развернутый анализ крови (с лейкоцитарной формулой) и полная метаболическая панель, международное нормализованное отношение и уровень альбумина, преальбумина, каротина, витамина D. Также целесообразно определить минеральную плотность костной ткани

Лечение экзокринной недостаточности ПЖ требует назначения заместительной ферментной терапии. Доказано, что ПЖ здорового человека вырабатывает 900 000 единиц липазы (Единиц Фармакопеи США — USP) с каждым приемом пищи и примерно 10% этого количества необходимо для достижения нормальной абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов. Ферментные препараты в Соединенных Штатах оценивают в USP. Для полноценного гидролиза жира необходимо около 90 000 USP липазы. У многих пациентов ПЖ продолжает вырабатывать некоторое количество липазы или происходит компенсаторное увеличение секреции желудочной липазы, так что 90 000 USP липазы на прием пищи не всегда необходимы. Тем не менее, исследования из нескольких стран обнаружили, что многие пациенты не получают достаточную дозу ферментов. Доступен ряд препаратов (табл. 2). Большинство из них являются микросферическими, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой, заключены в желатиновые капсулы, но один препарат имеет форму таблетки и не покрыт кишечнорастворимой оболочкой. Липаза чувствительна к инактивации кислотой, таким образом, применение некишечнорастворимой формы требует параллельного назначения препаратов для подавления продукции кислоты в желудке, например, Н₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы.

Установление правильного диагноза

- Соответствующий анамнез
 - Подтверждающие результаты визуализациии
 - ΜΡΤ/ΜΡΧΠΓ
 - ЭУЗИ
 - -KT
- Функциональные тесты, если методы визуализации дали сомнительные результаты
 - Зондовый секретиновый тест
- Эндоскопический секретиновый тест
- Оценка наличия альтернативных заболеваний и осложнений и при необходимости их лечение
 - Рак ПЖ или внутрипротоковая муцинозная неоплазия
 - Псевдокиста
- Обструкция желчных протоков
- Дуоденальная обструкция

Медикаментозное лечение

- Определение выраженности боли, ее характера и влияния на качество жизни
- Направление на участие в программах отказа от злоупотребления алкоголем и курением
- Объяснение правильного питания и начало дополнительного приема витамина D и кальция
- Тестирование исходной минеральной плотности костной ткани
- Предоставление информации в отношении местных и национальных групп поддержки
- Начало приема анальгетиков (начиная с трамадола)
- При необходимости медленное повышение дозы и мощности анальгетиков
- Начало применения дополнительных препаратов при наличии персистирующей боли или при необходимости более высоких доз или мощности наркотических препаратов
- Прегабалин, габапентин
- СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)
- ИОЗСН (ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина)
- Трициклические антидепрессанты
- Оценка доказательств одновременного наличия экзокринной и эндокринной недостаточности и при необходимости их лечение
- Фекальная эластаза-1 или сывороточный трипсин
- Гликозилированный гемоглобин или тест толерантности к глюкозе
- Начало приема глюкокортикостероидов при наличии аутоиммунного панкреатита



• Эндоскопическое лечение - Панкреатическая и билиарная

- Дилатация и стентирование

- Модифицированная операция

сфинктеротомия

стриктуры

- Литотрипсия

- Экстракция камня

• Хирургическое лечение

Puestow[']

Рис. 3. Алгоритм лечения ХП.

• Операция Whipple

Ферментные препараты

Препарат	Состав	Производитель	Содержание липазы в USP/таблетка или капсула
Zenpep	Свиной панкреатин, кишечнорастворимая оболочка	Aptalis	3000, 5000, 10 000, 15 000, 20 000
Creon	Свиной панкреатин, кишечнорастворимая оболочка	Abbott	3000, 6000, 12 000, 24 000
Pancreaze	Свиной панкреатин, кишечнорастворимая оболочка	Ortho-McNeil-Janssen	4200, 10 500, 16 800, 21 000
Pertzye	Свиной панкреатин, кишечнорастворимая оболочка, с бикарбонатными гранулами	Digestive Care	8000, 16 000
Ultresa	Свиной панкреатин, кишечнорастворимая оболочка	Aptalis	13 800, 20 700, 23 000
Viokace	Свиной панкреатин, таблетки, не покрытые кишечнорастворимой оболочкой	Aptalis	10 440, 20 880

Примечание: 1 USP липазы = 1 Eд. Ph. Eur. (Pharmacopea of Europe) липазы = 1 Ед. FIP (Federation International Pharmaceutical Unit) липазы.

Несмотря на то, что при экзокринной недостаточности ПЖ нарушается гидролиз жиров, белков и углеводов, наиболее выраженное влияние оказывается на гидролиз жиров и жирорастворимых витаминов. Целесообразно начинать терапию, по меньшей мере, с 40 000-50 000 USP липазы с каждым приемом пищи и с половины этой дозы при перекусах. Ферментные препараты должны приниматься во время и после приема пищи; обычно рекомендуется разделение дозы между этими приемами. Дозу ферментов можно подбирать на основе динамики клинических симптомов (уменьшение диареи или стеатореи, увеличение массы тела) или роста уровней жирорастворимых витаминов и других показателей нутритивного статуса. При недостаточном эффекте доза может быть увеличена до 90 000 USP липазы с каждым приемом пищи, а иногда и выше. Также целесообразен дополнительный прием жирорастворимых витаминов.

Существуют количественные методы определения эффективности усвоения жира, в том числе 72-часовой тест измерения количества жира в кале и дыхательные тесты, но они редко выполняются вне клинических исследований. Заместительная ферментная терапия может быть неэффективной из-за недостаточной дозы, асинхронизма в пассаже ферментов и химуса в кишечник (особенно у пациентов, которые подверглись хирургии ПЖ или принимают таблетированные ферментные препараты) или инактивации липазы кислотой в желудке или двенадцатиперстной кишке. Препараты без кишечнорастворимой оболочки требуют параллельного приема препаратов, снижающих продукцию кислоты, они же могут повысить эффективность препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. Антисекреторные средства позволяют ферментам высвобождаться из препаратов с кишечнорастворимой оболочкой именно в двенадцатиперстной кишке (в месте наиболее физиологического гидролиза жиров и жирорастворимых витаминов) [19]. Неэффективность заместительной терапии несмотря на адекватную дозу и дополнительное применение Н₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы, как правило, указывает на наличие другой или еще одной причины диареи или мальабсорбции; наиболее частой причиной недостаточной эффективности ферментных препаратов в этом отношении является избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике.

Лечение эндокринной недостаточности

Как и экзокринная недостаточность, эндокринная недостаточность ПЖ является следствием многолетнего ХП. Соотношение между диабетом и ХП является сложным. Некоторые пациенты с более ранними стадиями ХП имеют сахарный диабет 2-го типа из-за ожирения и метаболического синдрома. Некоторые пациенты с длительным сахарным диабетом 1-го типа также имеют ХП, но мало что известно о механизмах этих взаимоотношений. У пациентов с длительным ХП или обширной резекцией ПЖ может развиться сахарный диабет 3-го типа [5], который характеризуется дефицитом инсулина и других островковых гормонов, таких как глюкагон. Эти особенности вызывают более частую гипогликемию в результате лечения и низкий уровень глюкагона, панкреатического полипептида, а также желудочного ингибиторного пептида, и в редких случаях кетоацидоз. ХП является фактором риска развития рака ПЖ, а диабет может увеличить этот риск [4]. Использование препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, таких как метформин, может уменьшить риск рака у этих пациентов. Точная распространенность диабета у пациентов с ХП не известна, но диабет и нарушение толерантности к глюкозе наблюдаются у многих больных в зависимости от стадии заболевания.

Диагностика сахарного диабета у пациентов с панкреатитом опирается на те же критерии, что и для всех форм сахарного диабета: натощак уровень глюкозы в плазме ≥126 мг/дл, результат двухчасового теста толерантности к глюкозе >200 мг/дл или уровень гликозилированного гемоглобина ≥6,5%. Хотя отсутствуют рекомендации по наблюдению и скринингу больных с ХП в отношении оценки эндокринной функции ПЖ, целесообразно выполнять определение уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина натощак, если результаты сомнительны. Также целесообразно повторять эти тесты ежегодно.

Лечение диабета у пациентов с панкреатитом обычно проводится эндокринологом. Преимущества име-

ет инсулинотерапия, но гипогликемия, вызванная таким лечением, является потенциальным недостатком. Метформин может снизить долгосрочный риск рака, но часто является недостаточным в качестве единственного препарата для лечения сахарного диабета при ХП. Пациенты с низким уровнем инсулина и С-пептида и небольшой массой тела, вероятно, получат наибольшую выгоду от терапии инсулином, но также будут иметь наибольший риск гипогликемии.

У больных с ХП могут развиться осложнения, в том числе остеопороз, псевдокисты ПЖ и рак ПЖ. Хотя они не обсуждаются подробно, некоторые аспекты лечения изложены в дополнительной таблице 3.

Заключение

Лечение больных с XП претерпело значительные изменения за последнее десятилетие. Стратегии для повы-

шения точности диагностики, лучшая оценка симптомов и осложнений, а также лечение пациентов с использованием мультидисциплинарной команды повысили эффективность лечения. К сожалению, до сих пор у множества пациентов сохраняются симптомы заболевания. Направление этих пациентов в группы поддержки, такие как Национальный фонд ПЖ (www.pancreasfoundation.org), может повысить эффективность лечения.

Дополнительные материалы

Примечание: для доступа к дополнительным материалам, сопровождающим эту статью (рисунки и таблицы), необходимо посетить онлайн-версию Gastroenterology на www.gastrojournal.org. и http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro_2013.02.008

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

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, A. J. Sheen [et al.] // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 655–663.
- 2. Buchler M. W. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis / M. W. Buchler, A. L. Warshaw // Gastroenterology. 2008. Vol. 134. P. 1605–1607.
- 3. Conwell D. L. Chronic pancreatitis: making the diagnosis / D. L. Conwell, B. U. Wu // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 1088–1095.
- 4. Cui Y. Diabetes and pancreatic cancer / Y. Cui, D. K. Andersen // Endocr. Relat. Cancer. 2012. Vol. 19. P. F9–26.
- 5. Cui Y. Pancreaticogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // Pancreatology. 2011. Vol. 11. P. 279–294.
- 6. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // Gastroenterology. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
- 7. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // Ann. Surg. 2008. Vol. 247. P. 950–961.
- 8. Endoscopic or surgical intervention for painful chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, J. M. Pahlplatz, W. H. Nealon [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 1. P. CD007884.
- 9. Endoscopic therapy is effective for chronic pancreatitis / B. Clarke, A. Slivka, Y. Tomizawa [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. P. 795–802.
- 10. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up / T. Rosch, S. Daniel, M. Sholz [et al.] // Endoscopy. 2002. Vol. 34. P. 765–771.
- 11. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct I painful chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, Y. Nio [et al.] // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 676–684.
- 12. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. 2011. Vol. 120. P. 682–707.
- 13. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 533–535.
- 14. Harris H. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / H. Harris // Br. J. Surg. 2012. Vol. 99. P. 761–766.
- 15. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A. S. Tignor, B. U. Wu, T. L. Whitlock [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. P. 2680–2686.
- 16. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, P. Laramee [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. P. 1690–1695.
- 17. 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.

- 18. NAPS2 Consortium. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // Gut. 2011. Vol. 60. P. 77–84.
- 19. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-Gasrcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // Gut. 2006. Vol. 55. P. 1056–1057.
- 20. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. P. 140–151.
- 21. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwense, O. H. Wilder-Smith [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. P. 536–543.
- 22. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril [et al.] // Endoscopy. 2003. Vol. 35. P. 553–558.
- 23. Proteomic analysis (GeLC-MS/ MS) of ePFT-collected pancreatic fluid in chronic pancreatitis / J. A. Paolo, V. Kadiyala, L. S. Lee [et al.] // J. Proteome. Res. 2012. Vol. 11. P. 1897–1912.
- 24. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P. K. Garg, S. K. Maulik [et al.] // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. P. 149–159.
- 25. The recurrence of alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. P. 848–855.
- 26. Sah R. P. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis natural history, and management / R. P. Sah, S. T. Chari // Curr. Gastro-enterol. Rep. 2012. Vol. 14. P. 95–105.
- 27. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function / R. Sanyal, T. Stevens, E. Novak [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2012. Vol. 198. P. 124–132.
- 28. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis / T. Stevens // Curr. Gastroenterol. Rep. 2011. Vol. 13. P. 117–122.
- 29. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A. N. Gordon-Weeks, P. J. Friend [et al.] // Br. J. Surg. 2012. Vol. 99. P. 761–766.
- 30. Treatment for painful chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomized controlled trial / J. M. Dumonceau, G. Costamanga, A. Tringali [et al.] // Gut. 2007. Vol. 5. P. 545–552.
- 31. Whitcomb D. C. What is personalized medicine and what should it replace? / D. C. Whitcomb // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. P. 418–424.
- 32. Winstead N. S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis: a review / N. S. Winstead, C. M. Wilcox // Pancreatomy. 2009. Vol. 9. P. 344–350.
- 33. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, Gl. Papachristou // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 1096–1103.

УДК 616.37-002.2-085

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

C. F. Forsmark

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida (Гейнсвилл, штат Флорида)

Статья опубликована в журнале Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, боль, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, эндокринная недостаточность поджелудочной железы

Прогресс нашего понимания хронического панкреатита улучшил результаты лечения больных с данным заболеванием. Хотя наши методы лечения являются несовершенными, и у многих пациентов остаются симптомы, медицинская помощь улучшает их качество жизни. Правильное лечение требует точной диагностики, определения модифицируемых причин заболевания, оценки симптомов и осложнений, их терапии с использованием мультидисциплинарной команды, а также постоянно проводимого мониторинга эффекта лечения и развития осложнений.

УΔK 616.37-002.2-085

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

C. F. Forsmark

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida (Ґейнсвілл, штат Флорида)

Стаття опублікована в журналі Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, біль, екзокринна недостатність підшлункової залози, ендокринна недостатність підшлункової залози

Прогрес нашого розуміння хронічного панкреатиту поліпшив результати лікування хворих з даним захворюванням. Хоча наші методи лікування є недосконалими, і в багатьох пацієнтів залишаються симптоми, медична допомога поліпшує їхню якість життя. Правильне лікування вимагає точної діагностики, визначення причин захворювання, що модифікуються, оцінки симптомів і ускладнень, їхньої терапії з використанням мультидисциплінарної команди, а також постійного моніторингу ефекту лікування та розвитку ускладнень.

MANAGEMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

C. F. Forsmark

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida

Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, pain, exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency

Advances in our understanding of chronic pancreatitis have improved our care of patients with this disease. Although our therapies are imperfect and many patients remain symptomatic, appropriate medical care improves the quality of life in these patients. Proper management requires an accurate diagnosis, recognition of the modifiable causes of disease, assessment of symptoms and complications, treatment of these symptoms and complications utilizing a multidisciplinary team, and ongoing monitoring for the effect of therapy and the occurrence of complications.

УДК 616.37

Новости европейской панкреатологии (по материалам 47-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Европейский Клуб Панкреатологов, Украинский Клуб Панкреатологов, диагностика и лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность, Креон

24–26 июня в Толедо (Испания) состоялась очередная — 47-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов, на которой были представлены более 300 устных и постерных докладов [1].

Прежде всего остановимся на лекции проф. J. Mayerle (Германия). В начале лекции было дано определение хронического панкреатита (ХП).

ХП — прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется необратимыми структурными изменениями, приводящими к экзокринной и/или эндокринной недостаточности. Структурные изменения включают неравномерный фиброз, диффузную или очаговую деструкцию, утрату ацинарных клеток и островков, воспалительную инфильтрацию и изменения протоков. Осложнения ХП — формирование псевдокист, стенозирование протоков, обструкция общего желчного протока, мальнутриция, хроническая абдоминальная боль. Изнуряющая боль — основной симптом ХП. Заболевание является доказанным фактором риска рака ПЖ. ХП снижает качество жизни пациентов.

Это определение ХП не очень далеко ушло от старого определения, которое было дано 10 лет назад: «ХП — загадочное заболевание с неясным патогенезом, непредсказуемым клиническим течением и непонятным лечением» [19].

В настоящее время частота ХП составляет 1,6–23,0 на 100 тыс. населения, распространенность — 27,4 на 100 тыс. населения, смертность — 12,8-19,8% за 10 лет.

Было подчеркнуто, что важно определение этиологии ХП, т. к. ее следует учитывать при назначении лечения. Кроме того, каждому этиологическому варианту ХП присущи те или иные сопутствующие заболевания (например, алкогольному ХП нередко сопутствует алкогольное поражение печени). Этиология важна и для планирования наблюдения за больным, поскольку она ассоциируется с различным риском рака ПЖ (например, этот риск резко повышен при наследственном ХП). В последние годы отмечается тенденция к росту частоты наследственного и аутоиммунного панкреатитов и к снижению частоты алкогольного и идиопатического панкреатитов, а также ХП на фоне аномалий ПЖ. Эти тенденции, вероятно, объясняются современными возможностями диагностики и лечения.

При метаболическом ХП возможно этиотропное лечение. Так, гиперлипидемический панкреатит развивается при дефиците аполипопротеина СІІ, липопротеинлипазы. Такой панкреатит встречается очень редко и возникает при уровне триглицеридов в сыворотке крови выше 1000 мг/дл.

Если лечение будет приводить к снижению показателя ниже 500 мг/дл, то симптомы заболевания исчезнут. Частота XП при гиперпаратиреозе— не более 1,5-7,0%. При этом повышен уровень кальция в сыворотке, что увеличивает риск панкреатита. Своевременная паратиреоидэктомия способствует исчезновению симптомов панкреатита.

Был проведен анализ риска прогрессирования от острого панкреатита до ХП. У 24,1% больных с острым панкреатитом развивается ХП. Но эта частота зависит от этиологии острого панкреатита: при алкогольном панкреатите она составляет 48,2%, при идиопатическом панкреатите (ненаследственном) — 47%, при панкреатите, связанном с другими причинами, — 4,8%.

Курение — значительный фактор риска перехода острого панкреатита в ХП. Оно повышает риск ХП на 25%, снижает продукцию бикарбонатов и а $_1$ -антитрипсина. Длительность жизни больных после перенесенного острого панкреатита значительно зависит от того, перейдет ли он в ХП (рис. 1).

Риск развития XП после острого панкреатита и риск кальцификации ПЖ уменьшается при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 2). При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше, чем у тех пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 3). Однако и курение имеет большое значение для дальнейшего течения патологии ПЖ (рис. 4, рис. 5).

Проф. J. Mayerle представила частоту генных мутаций при неалкогольном XП (рис. 6).

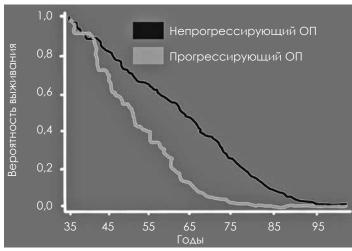


Рис. 1. Вероятность выживания больных острым панкреатитом (по Р. G. Lankisch, 2009 [14]).

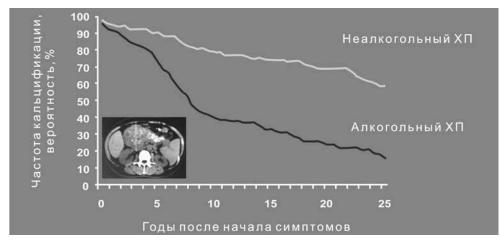


Рис. 2. Снижение риска кальцификации ПЖ при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности ХП (по P. Layer et al., 1994 [7]).

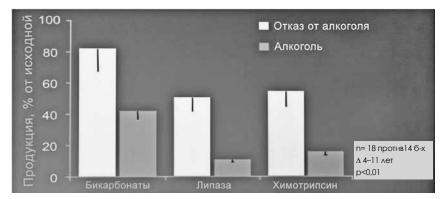


Рис. 3. Продукция бикарбонатов и ферментов ПЖ у больных ХП, продолжающих и прекративших прием алкоголя (по L. Gullo et al., 1988 [10]).

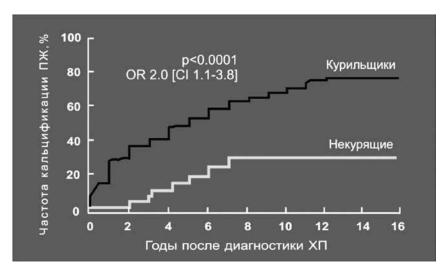


Рис. 4. Риск кальщификации ПЖ у больных XП в зависимости от курения (по Р. Maisonneuve, 2005 [5]).

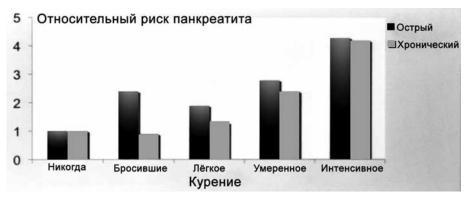


Рис. 5. Относительный риск острого панкреатита и ХП в зависиллости от курения (по O. Sadr-Azodi et al., 2012 [6]).

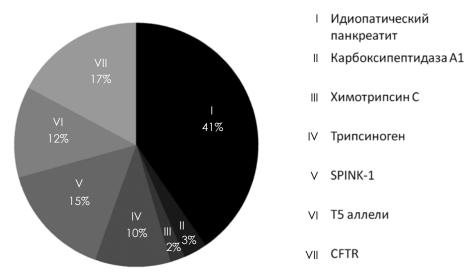


Рис. 6. Частота генетических мутаций при неалкогольном ХП (по H. Witt et al., 2013 [20]).

Аутоиммунный панкреатит — панкреатит, который клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией и муароформным фиброзом, терапевтически — быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды.

В диагностике ХП по-прежнему учитывают активность панкреатических ферментов крови. Однако, если раньше подъем активности амилазы считали краеугольным камнем диагностики панкреатита, то в настоящее время решено, что этот показатель не годится для ранней диагностики ХП, т. к. его специфичность — 90-95%, чувствительность — <10%. Показатели трипсиногена, белка панкреатических камней, прокарбоксипептидазы В не оправдали

ожиданий в диагностике ХП. Белки экстрацеллюлярного матрикса (например, гиалуроновая кислота, проколлаген-III-пептид) представляются информативными в диагностике ХП. Однако более информативны методы визуализации, особенно эндосонография (табл. 1). Причем, эндосонографические изменения ПЖ коррелируют с соответствующими им морфологическими изменениями. Эндосонография в последние годы дает возможность проведения эндосоноэластографии с количественной оценкой. Еще более прогрессивной является эндосоноэластография с контрастированием, результаты которой позволяют провести дифференциальную диагностику между воспалительными и опухолевыми заболеваниями ПЖ.

Таблица 1

Эндосонографические критерии диагностики ХП

(по М. F. Catalano et al., 2009 [8])

Критерий	Визуализация	Гистология
Гиперэхогенные фокусы	Четкие мелкие гиперэхогенные фокусы	Фиброз
Гиперэхогенные тяжи	Мелкие линейные гиперэхогенные участки	Мостовидный фиброз
Дольчатость	Округлые области, отделенные гиперэхогенными линейными тяжами	Фиброз, гранулярная атрофия
Киста	Анэхогенные округлые или овальные структуры	Киста или псевдокиста
Кальцификация	Гиперэхогенные структуры с акустической тенью	Кальцификация
Расширение главного протока	Более 3 мм	Расширение главного протока
Расширение боковых протоков	Мелкие анэхогенные структуры вне главного протока	Расширение боковых протоков
Неравномерный просвет протока	Колебания диаметра протока	Фокальная дилатация и сужение
Гиперэхогенность стенки протока	Гиперэхогенная стенка главного протока	Перидуктальный фиброз

Из методов визуализации в последние несколько лет повысилось диагностическое значение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с введением секретина. По объему заполнения двенадцатиперстной кишки (объему поступившего в нее секрета ПЖ) можно судить о внешнесекреторной функции ПЖ. Чувствительность метода при легкой ВНПЖ достигает 92%, специфичность — 75%.

Проф. J. Mayerle вновь подчеркнула известный факт, что в диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) не следует опираться на данные копроскопии, т. к. стеаторея появляется только в поздних стадиях ХП, когда объем функционирующей паренхимы ПЖ не превышает 10% от нормального объема. Информативность применяющихся в настоящее время функциональных тестов представлена в табл. 2.

Таблица 2

23

Диагностическая информативность функциональных тестов

Тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Секретин-холецистокининовый тест	90	94
Фекальный химотрипсин	57	88
Фекальная эластаза	70	85
Панкреолауриловый тест	82	90
13С-дыхательный тест	90	90

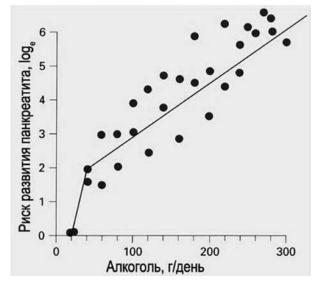
Были подчеркнуты преимущества фекального эластазного теста: неинвазивный беззондовый метод; эластаза-1 — панкреатоспецифический фермент; минимальные изменения активности эластазы-1 при кишечном транзите; стабильность фермента; простое измерение в техническом отношении; перед проведением исследования нет необходимости в отмене ферментных препаратов; невысокая стоимость. В лекции было обращено внимание на патогенез абдоминальной боли при ХП. Был выделен ряд механизмов ее развития, которые следует учитывать при выборе лечебной тактики [15]:

- местные причины: воспалительный фокус (масса), псевдокиста и др.;
 - обструкция протоков;
- экстрапанкреатические осложнения (пептическая язва и др.);
 - воспаление (провоспалительные цитокины);
 - внутритканевая гипертензия;
- осложнения хирургического или эндоскопического вмешательства;
- лекарственно-индуцированная дисфункция кишечника (вследствие введения наркотических аналгетиков);
 - повышенная продукция холецистокинина;
- дефицит гастроинтестинальных гормонов, нарушения кишечной перистальтики, синдром избыточного бактериального роста (СИБР);
- периферическая сенситизация, психосоматика, нейропатия;
- другие причины: изменения со стороны энтеральной нервной системы, повышение симпатического тонуса, мезентериальная ишемия, сопутствующая патология, опиоид-индуцированная гипералгезия.

Кроме того, в лекции были освещены некоторые теоретические вопросы, касающиеся развития и прогрессирования фиброза ПЖ при ХП, возможных направлений торможения фиброза в перспективе.

Лекция проф. Carlo La Vecchia (Италия) была посвящена курению и алкоголю как этиологическим и патогенетическим факторам развития патологии ПЖ. В отношении острого панкреатита были подчеркнуты такие позиции [12]:

- этанол способствует увеличению концентрации пищеварительных и лизосомальных ферментов в ацинарных клетках, дестабилизирует органеллы, содержащие эти ферменты;
- курение приводит к инфильтрации ПЖ лимфоцитами и плазматическими клетками, к оксидативному стрессу, увеличению продукции интерлейкина-6;
- в мета-анализе пяти исследований показано, что риск развития острого панкреатита у курильщиков 1,74, у бывших курильщиков 1,32;
- по результатам мета-анализа риск XП у курильщиков — 2,8, у бывших курильщиков — 1,4; а риск развития XП прямо пропорционален ежедневной дозе принимаемого этанола (рис. 7);
- при отказе от алкоголя внешнесекреторная функция ПЖ значительно лучше, чем при продолжении приема (рис. 3);
- риск кальцификации ПЖ значительно уменьшается при отказе от курения (рис. 4);
- в исследовании PanC4 показано, что риск рака ПЖ у курильщиков 2,20, у злостных курильщиков (>35 сигарет в день) 3,39, у бывших курильщиков 1,17 (рис. 8) [18];



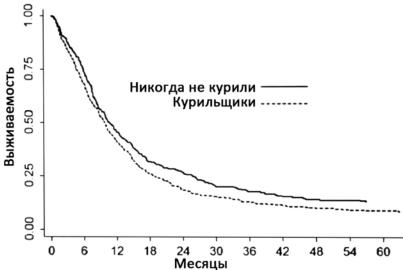


Рис. 7. Зависимость между дозой принимаемого этанола в день и риском развития ХП (по М. W. Buchler et al., 2004 [4]).

Рис. 8. Выживаемость при раке ПЖ в зависимости от курения (по C. Pelucchi et al., 2014 [18]).

– в исследовании PanScan не выявлено связи между приемом алкоголя и развитием рака ПЖ, но при употреблении более 60 г этанола в сутки риск возрастал до 1,38, при употреблении крепких алкогольных напитков — до 2,23 [3].

В сообщениях о диагностике заболеваний ПЖ обратила на себя внимание следующая информация. J. Carvallo (Испания) представил данные об ошибочном диагнозе злокачественного заболевания ПЖ до хирургического вмешательства. После операции оказалось, что такие ошибки имели место в 22% случаев, т. е. в этих ситуациях диагноз аденокарциномы ПЖ после вмешательства не был подтвержден гистологически и даже в редких случаях выявлена нормальная ткань ПЖ. При оперативных вмешательствах по поводу предполагаемых злокачественных кистозных образований в 47,0% выявлена серозная цистаденома, в 25,0% — внутрипротоковая

муцинозная неоплазия, в 14,7% — муцинозная цистаденома, в 12,5% — солидная псевдопапиллярная неоплазма.

F. Bolado et al. (Испания) показали, что эндосонография значительно информативнее в установлении этиологии идиопатического панкреатита по сравнению с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией с введением секретина. Так, при обследовании 34 больных с помощью эндосонографии в 15 случаях выявлен холелитиаз, в 2 — холедохолитиаз, в 3 — pancreas divisum, в 3 — внутрипротоковая муцинозная неоплазия, в 5 — ХП. При обследовании тех же пациентов с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с введением секретина: 1 — холедохолитиаз, 4 — pancreas divisum, 3 — внутрипротоковая муцинозная неоплазия, 2 — ХП.

De Jesus et al. (Испания) обратили внимание на необходимость скрининга рака ПЖ у больных с впервые выявленным или декомпенсированным сахарным диабетом. Так, при проведении эндосонографии 18 таким пациентам в 13% случаев выявлена аденокарцинома ПЖ, в 7%— нейроэндокринная опухоль ПЖ.

В. Napoleon et al. (Франция) доложили о возможностях нового метода — кофокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике кистозных опухолей ПЖ. Были продемонстрированы клинические наблюдения, подтверждающие информативность метода в выявлении внутрипротоковой муцинозной неоплазии.

Е. Martinez-Moneo et al. (Испания) доложили о диагностическом и прогностическом значении соотношения нейтрофилы/лимфоциты при аденокарциноме ПЖ. Результаты исследования «подкупают» простотой метода, но все же предлагаемый коэффициент может иметь только ориентировочное «скрининговое» значение.

С. Meyer et al. (Германия) представили результаты исследования по лечению гипертриглицеридемического панкреатита препаратом Алипоген, созданным с помощью генной инженерии. Дефицит липопротеинлипазы — редкая причина панкреатита:

- частота 1-2 случая на 1 миллион населения;
- причина мутация гена липопротеинлипазы (chr8p22);
- результат значительно повышенный уровень триглицеридов крови из-за нарушения липолиза хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности.

Клиника такого панкреатита: плазма крови, визуально сходная с молоком; ксантомы; рецидивирующий панкреатит.

Терапевтические возможности в настоящее время — строжайшая диета (только 15% калорий из жиров).

Патогенез гиперлипидемического панкреатита связан с высоким уровнем хиломикронов в крови при приеме жира с пищей. В капиллярах образуются агрегаты хиломикронов, что и приводит к затруднению кровотока в ПЖ, ее отеку и развитию панкреатической атаки.

Алипоген вводится внутримышечно. При поступлении его в мышечную клетку односпиральная ДНК липопротечинлипазы внедряется в ядро, формируется двуспиральная ДНК фермента, и он транспортируется к эндотелию, где участвует в липолизе хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности. Результатом лечения является снижение частоты эпизодов панкреатита на 48% (авторы обследовали 27 больных). Побочные эффекты Алипогена: мышечная боль, уплотнение и гипертермия в местах инъекций.

Большой интерес вызвала лекция проф. V. Singh (США) на тему «Поджелудочная железа и жир». Она была

посвящена особенностям течения панкреатитов у пациентов с избытком периферического и/или висцерального жира. Лектор акцентировал внимание на роли адипокинов (резистина, висфатина, адипонектина, лептина и др.) в патогенезе острого панкреатита и ХП. Было показано, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела, и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза. При увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности. Кроме того, оба варианта повышают риск рака ПЖ. Были приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие эти положения. К сожалению, доказательные исследования по лечению стеатоза ПЖ, стеатопанкреатита до настоящего времени не проводились, а статины (розувастатин) даже приводили к ухудшению течения этой патологии.

Анализу современных подходов к диагностике и лечению ВНПЖ была посвящена программная лекция проф. E. Dominguez-Munoz (Испания). Прежде всего, были названы основные причины первичной и вторичной ВНПЖ. Первичная ВНПЖ чаще всего связана с острым панкреатитом, ХП, муковисцидозом, сахарным диабетом, панкреатэктомией или резекцией ПЖ. Вторичная ВНПЖ может быть вызвана гастрэктомией, дуоденэктомией, болезнью Крона, целиакией, состояниями, сопровождающимися закислением дуоденального просвета (СИБР и др.). Профессор обратил внимание на тот факт, что внутрисекреторная недостаточность ПЖ (сахарный диабет) диагностируется и лечится различными врачами: терапевтами, эндокринологами, врачами общей практики и т. д. ВНПЖ, по мнению проф. E. Dominguez-Munoz, никогда не диагностируется и не лечится врачами общей практики, а только гастроэнтерологами и редко — хирургами (к сожалению, в Украине хирурги недостаточно обращают внимание на ВНПЖ). Симптомы сахарного диабета (жажда, полиурия и др.) известны всем врачам, тогда как симптомы ВНПЖ, обусловленные трофологической недостаточностью (гипопротеинемия, гиповитаминозы, остеопороз и др.) известны значительно меньшему кругу врачей, что приводит к поздней диагностике ВНПЖ.

В то же время, связанные с мальнутрицией низкие уровни в крови незаменимых аминокислот, жирных кислот, микронутриентов, жирорастворимых витаминов приводят к осложнениям с высокими заболеваемостью и смертностью. Например, последствиями мальнутриции являются остеопороз, иммунодефицит, которые приводят к патологическим переломам, иммунодефициту. В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое вошли 147 больных, оперированных по поводу ХП (выполнены резекции ПЖ, панкреатэктомия), показано, что продолжительность жизни пациентов после хирургического вмешательства достоверно больше при условии назначения адекватной заместительной терапии (минимикросферический препарат — Креон — в дозе 50 000 Ед. FIP на основной прием пищи и 25 000 Ед. FIP при перекусе) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которые после операции не получали ферментные препараты. Причем, через 6 лет после хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость больных, получавших ферментные препараты, была почти вдвое больше, чем выживаемость пациентов, не принимавших заместительную терапию (рис. 9) [11].

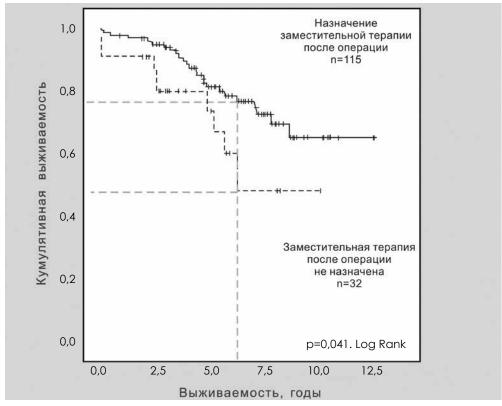


Рис. 9. Продолжительность жизни больных ХП после оперативных вмещательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по М. Winny et al., 2014 [11]).

Показательные результаты получены в исследовании N. Vallejo-Senra et al. (2015) [13]. Авторы наблюдали 480 больных ХП в течение 5 лет. За этот период умер 41 (8,5%) пациент, что составляет 17,2‰ в год. В общей популяции смертность оказалась достоверно ниже — 4,29‰ в год (p<0,05). При анализе смертности в зависимости от наличия ВНПЖ оказалось, что все показатели смертности при ХП с

ВНПЖ существенно хуже, чем при ХП без ВНПЖ (табл. 3). Авторы показали, что дефицит нутриентов ассоциируется с повышенным риском рака, инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти больных ХП были следующими: рак различной локализации — 39%, инфекции — 24%, сердечно-сосудистые заболевания — 10%, цирроз печени — 10%, другие причины — 17% [13].

Таблица 3

Показатели смертности больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2015 [13])

	ХП с ВНПЖ	ХП без ВНПЖ	р
Смертность	17,4%	6,1%	<0,05
Уровень смертности	34,3‰ в год	12,3‰ в год	<0,05
Возраст смерти	57	63	<0,05

Для оценки нутритивного статуса применяются антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела, соотношение различных тканей организма) и нутритивные показатели (уровень в крови жирорастворимых витаминов, белков, липидов, макро- и микроэлементов). Для оценки соотношения различных тканей тела используют метод двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Для диагностики ВНПЖ применяют следующие лабораторные показатели.

- Жирорастворимые витамины:
- витамины A, D, E;
- витамин К и водорастворимые витамины дефицит не отражает наличие ВНПЖ.
 - Белки плазмы крови:
- общий белок, альбумины, преальбумин, ретинол-связывающий белок.
 - Макро- и микроэлементы:
 - магний;

- цинк снижен у больных после панкреатодуоденэктомии, но не при ХП;
 - железо и селен не страдают при ВНПЖ.
- С. M. Sikkens et al. (2013) обследовали 40 пациентов с ХП, у 28 из которых по данным фекального эластазного теста диагностирована ВНПЖ. Показано, что у больных с ВНПЖ содержание в крови жирорастворимых витаминов достоверно снижено (рис. 10) [16].

Наличие гиповитаминозов при ХП в зависимости от наличия ВНПЖ подтверждено и другими исследованиями (рис. 11) [9].

В упоминавшемся выше исследовании С. М. Sikkens et al. (2013) показано, что у больных XП с ВНПЖ при отсутствии адекватной заместительной терапии Креоном достоверно снижается минеральная плотность костей (рис. 12) [16].

В исследовании В. Lindkvist et al. (2012) продемонстрировано достоверное снижение уровня белков плазмы крови при ХП с ВНПЖ (рис. 13) [17]. В том же исследовании показано, что при ВНПЖ достоверно снижены следующие

нутритивные параметры: гемоглобин, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, магний. Кроме того, при ВНПЖ зарегистрировано существенное повышение гликозилированного гемоглобина. Чем больше измененных трофологических показателей, тем выше вероятность ВНПЖ (рис. 14).

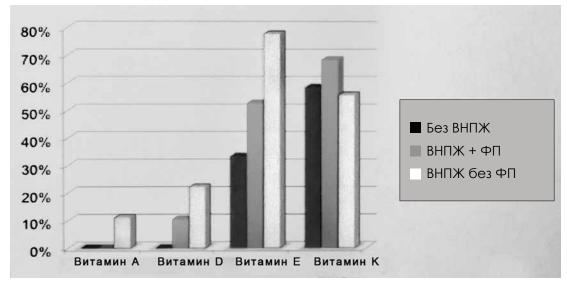
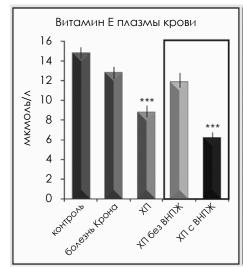
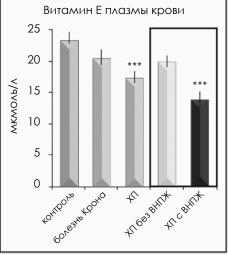


Рис. 10. Частота пиповитаминозов при ХП в зависимости от наличия ВНПЖ и назначения ферментных препаратов (ФП) (по С. М. Sikkens et al., 2013 [16]).





100 ■ ВНПЖ нет 90 80 ■ ВНПЖ + ФП Частота снижения МПК,% 70 □ ВНПЖ без ФГ 60 50 40 30 20 10 0 Снижение МПК

Рис. 11. Частота гиповитаминозов А и Е при XП в зависимости от наличия ВНПЖ (p<0,05 по сравнению с контролем) (по F. Marotta et al., 1994 [9]).

Рис. 12. Минеральная плотность костей (МПК) у больных ХП с и без ВНПЖ в зависимости от назначения ферментных препаратов (ФП) (по С. М. Sikkens et al., 2013 [16]).



Рис. 13. Частота снижения уровня белков плазмы крови при XП (по В. Lindkvist et al., 2012 [17]).

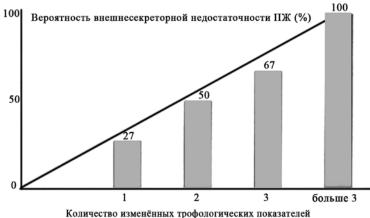


Рис. 14. Связь между вероятностью ВНПЖ и количеством измененных показателей нутритивного статуса (по В. Lindkvist et al., 2012 [17]).

27

Нутритивные параметры необходимо использовать и для диагностики, и для контроля эффективности заместительной терапии, и для мониторинга ее течения и состояния трофологического статуса пациентов. Например, достоверная позитивная динамика массы тела и нутритивных показателей была продемонстрирована в высокодоказательном исследовании Н. Ramesh et al. (2013), в котором пациентам с ВНПЖ назначали в течение 51 недели минимикросферический ферментный препарат Креон) в дозе 80 000 Ед. FIP на основной прием пищи и 40 000 Ед. FIP на промежуточный прием пищи [2].

Регеz Aisa A. et al. (Испания) изучили частоту вторичной ВНПЖ у 61 больного, перенесшего гастрэктомию или резекцию желудка. Пациентам проводили триглицеридный и водородный дыхательный тесты, оценивали нутритивный статус. ВНПЖ диагностирована в 38% случаев, СИБР— в 68,9% случаев. У пациентов были достоверно снижены индекс массы тела и уровень витамина D в крови.

Интересное исследование провели F. P. Roldan et al. (Испания). Они показали, что интенсивность боли у пациентов с фибромиалгией и генерализованной костно-мышечной болью коррелирует со степенью снижения панкреатической секреции по результатам триглицеридного дыхательного теста и с уменьшением показателей витамина D в плазме крови. Авторы предположили, что генерализованная мышечная боль и фибромиалгия являются проявлением ВНПЖ.

Проф. S. L. Haas et al. (Швеция) обследовали 1105 пациентов с различными гастроэнтерологическими жалобами. При проведении фекального эластазного теста оказалось, что содержание эластазы-1 ниже 200 мкг/г имеет место в 18,4%, а ниже 100 мкг/г — в 8,3% случаев. Причем, частота ВНПЖ увеличивалась с возрастом обследованных. Так, в возрасте младше 30 лет сниженные показатели фекальной эластазы-1 определялись в 8,3% случаев, а в возрасте 80 лет и старше — в 25,0% случаев.

М.-L. Valenciano et al. (Испания) обследовали пациентов с XП, которые до этого исследования не наблюдались у врача. Оказалось, что в 54% случаев у них снижены показатели фекального эластазного теста, причем в 45,9% случаев эти показатели ниже 100 мкг/г. Т. е., более половины больных XП, которые не наблюдаются у врача, имеют ВНПЖ, и они не получают адекватного лечения. У больных XП без наблюдения врача достоверно снижено качество жизни, особенно показатель общего здоровья.

А. Peixoto et al. (Испания) показали, что при ХП тяжесть структурных изменений ПЖ по данным КТ с использованием Кембриджской классификации не соответствует частоте ВНПЖ по результатам триглицеридного дыхательного теста. Так, тяжелые структурные изменения ПЖ были найдены у 10% больных, а ВНПЖ — у 79% пациентов. Авторы отметили, что результаты дыхательного теста коррелировали с показателями фекальной эластазы-1.

Ю. Шеховцова с соавт. (Украина) сообщили о высокой частоте ВНПЖ у больных с сахарным диабетом 2-го типа — 90% (по результатам фекального эластазного теста). Авторы обнаружили положительную корреляционную связь между показателями фекальной эластазы-1 и индексом массы тела.

G. Capurso et al. (Италия) доложили о результатах мета-анализа частоты СИБР при ХП. В мета-анализ вошли 8 исследований (1579 пациентов) различного уровня доказательности. Для диагностики СИБР использовали водородный дыхательный тест с лактулозой или глюкозой. Ока-

залось, что СИБР имеет место не менее, чем у 20% больных ХП. Авторы сделали вывод о необходимости диагностики СИБР при ХП, т. к. возникающее при этом закисление дуоденального просвета снижает эффективность заместительной ферментной терапии и усугубляет клинические проявления.

G. Oracz et al. (Польша) выясняли этиологию XП у детей. В трети случаев причиной заболевания оказались генетические мутации, реже — аномалии ПЖ, заболевания желчных путей, гиперлипидемия, травма, аутоиммунный ХП, другие причины (глистные инвазии, лекарственный панкреатит и др.); почти в пятой части случаев поставлен диагноз идиопатического панкреатита. Среди генетических мутаций преобладали мутации PRSS1, SPINK 1, CFTR — как изолированные, так и их сочетания.

S. Fernandes (Испания) сравнил тяжесть острого панкреатита у больных с билиарной патологией, перенесших и не перенесших холецистэктомию. Использовались различные системы оценки тяжести панкреатита, в т. ч. обновленная классификация Атланта. Автор пришел к выводу, что хотя холецистэктомия не гарантирует излечения от панкреатита, его тяжесть у перенесших вмешательство достоверно меньше, чем у пациентов, не подвергшихся холецистэктомии (с учетом летальности, частоты госпитализации, необходимости дополнительных инвазивных вмешательств, длительности пребывания в стационаре, в т. ч. в отделении интенсивной терапии).

Наше внимание привлекло исследование проведенное D. R. Morice (Великобритания) об эмпирической антибиотикотерапии при инфицированном панкреонекрозе (ретроспективный анализ). Чаще всего из ткани ПЖ высевали грам-отрицательные кишечные бактерии, особенно Enterococcus faecalis, определялась чувствительность бактериальной флоры к гентамицину, ципрофлоксацину, ванкомицину, тазоцину, тейкопланину. Следовательно, при выборе препарата для эмпирической антибактериальной терапии при панкреонекрозе следует выбирать эти средства.

С. Лярский с соавт. (Беларусь) поделились своим большим опытом выполнения лапароскопических вмешательств при ХП. Были представлены результаты цистогастростомии, цистодуоденостомии, цистоеюностомии, панкреатоеюностомии.

А. Рар et al. (Венгрия) сообщили о целесообразности терапии в течение 2–3 дней нитроглицерином и/или теофиллином при необходимости отсрочить лечебную эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию у больных с билиарным панкреатитом без холангита, но с билиарной обструкцией. По данным авторов, такое лечение приводит к спонтанному выходу желчных конкрементов в половине случаев.

L. Archibugi et al. (Италия) представили предварительные результаты о возможности профилактики аденокарциномы ПЖ с помощью длительного приема аспирина и статинов.

Интересными были клинические наблюдения дуоденальной дистрофии (Л. В. Винокурова с соавт., Россия), миксофибросаркомы ПЖ (Т. Marjal, Венгрия).

Р. Hurnik et al. представили клиническое наблюдение сочетания аденокарциномы ПЖ с наличием лямблий в ткани органа. Авторы задали вопрос: «Первичная карцинома ПЖ или реактивная атипия при лямблиозе?». Это не первый случай такого сочетания, а ответа на вопрос еще нет.

Р. Gomez-Rubio et al. (Испания, Нидерланды, Швеция, Германия) доложили результаты многоцентрового исследования типа случай-контроль, касающегося возможного значения бронхиальной астмы и ингаляционных аллергенов в снижении риска аденокарциномы ПЖ. В исследование вошли 1297 больных, группа контроля включала 1024 практически здоровых. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между риском рака ПЖ и аллергическими заболеваниями. Механизмы этой зависимости остаются неясными и требуют дальнейших исследований.

В рамках встречи Европейского Клуба панкреатологов состоялось заседание группы европейских экс-

пертов по созданию унифицированных рекомендаций по диагностике и лечению ХП (HaPanEU). К концу 2015 г. планируется публикация рекомендаций в журнале EUG. Президент Украинского Клуба Панкреатологов проф. Н. Б. Губергриц приняла участие в работе этой группы (подгруппа по диагностике и лечению ВНПЖ). Кроме того, проф. Н. Б. Губергриц была избрана в Совет Европейского Клуба Панкреатологов (первый и единственный член Совета из постсоветских стран).

Встреча Европейского Клуба панкреатологов, как всегда, прошла интересно и дала возможность получить новую информацию и пообщаться с коллегами.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. 47th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. 2015. Vol. 15, No 3S. P. S2–S131.
- 2. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // Pancreatology. 2013. Vol. 13. P. 133–139.
- 3. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan) / D. S. Michaud, L. Jiao [et al.] // Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21, No 8. P. 1213–1225.
- 4. Buchler M. W. Diseases of the pancreas / M. W. Buchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. Basel [et al.]: Karger, 2004. 212 p.
- 5. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // Gut. 2005. Vol. 54, No 4. P. 510–514.
- 6. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // Gut. 2012. Vol. 61, No 2. P. 262–267.
- 7. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // Gastroenterology. 1994. Vol. 107, No 5. P. 1481–1487.
- 8. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2009. Vol. 69, No 7. P. 1251–1261.
- 9. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea / F. Marotta, D. Labadarios, L. Frazer [et al.] // Dig. Dis. Sci. 1994. Vol. 39. P. 993–998.
- 10. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // Gastroenterology. 1988. Vol. 95, No 4. P. 1063–1068.

- 11. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis / M. Winny, V. Paroglou, H. Bektas [et al.] // Surgery. 2014. Vol. 155, No 2. P. 271–279.
- 12. Lankisch P. G. Acute pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks // Lancet. 2015. Vol. 386, No 9988. P. 85–96.
- 13. Mortality in patients with chronic pancreatitis with and without exocrine pancreatic insufficiency / N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia, J. Larinj-Noia [et al.] // 47th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. 2015. Vol. 15, No 3S. P. \$12–\$13.
- 14. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P. G. Lankisch, N. Breuer, A. Bruns [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104, No 11. P. 2797–2805.
- 15. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fire / I. E. Demir, E. Tieftrunk, M. Maak [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. 2011. Vol. 396, No 2. P. 151–160.
- 16. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / C. M. Sikkens, D. L. Cahen, A. D. Koch [et al.] // Pancreatology. 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
- 17. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J.E.Dominguez-Munoz, M. Luaces-Regueira [et al.] // Pancreatology. 2012. Vol. 12, No 4. P. 305–310.
- 18. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients / C. Pelucchi, C. Galeone, J. Polesel [et al.] // Pancreas. 2014. Vol. 43, No 1. P. 47–52.
- 19. Steer M. L. Chronic Pancreatitis / M. L. Steer, I. Waxman, S. Freedman // N. Engl. J. Med. 1995.— Vol. 332. P. 1482–1490.
- 20. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl [et al.] // Nat. Genet. 2013. Vol. 45, No 10. P. 1216–1220.

УДК 616.37

НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 47-Й ВСТРЕЧИ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ)

Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Украина

Ключевые слова: Европейский Клуб Панкреатологов, Украинский Клуб Панкреатологов, диагностика и лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность, Креон

В статье изложены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2014–2015 гг. Представлены достижения ведущих панкреатологов Европы в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы.

УДК 616.37

НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ 47-Ї ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ)

Н.Б.Губергріц, Н.В.Беляєва Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, Україна

Ключові слова: Європейський Клуб Панкреатологів, Український Клуб Панкреатологів, діагностика та лікування хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність, Креон У статті викладені результати основних наукових досліджень в галузі панкреатології, які були проведені в 2014–2015 роках. Представлені досягнення провідних панкреатологів Європи у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, лікування панкреатитів, пухлин підшлункової залози.

NEWS OF THE EUROPEAN PANCREATOLOGY (BY MATERIALS OF THE 47TH MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB)

N. B. Gubergrits, N.V. Byelyayeva Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: European Pancreatic Club, Ukrainian Pancreatic Club, diagnostics and treatment of chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, Creon

Article represents the results of main scientific researches in pancreatology conducted in 2014–2015. There are stated achievements of leading pancreatologists of Europe regarding study of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of pancreatitis and tumors of the pancreas.

УДК 616.37-002.1 + 616-079.1

Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита (часть 2)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

острый панкреатит, классификация, диагностика, визуализация, компьютерная томография

В предыдущем номере журнала мы представили первое сообщение по проблеме КТ-визуализации острого панкреатита (ОП), основной целью которого являлся обзор литературы по современным возможностям компьютерной томографии (КТ) в диагностике и лечении ОП. Мы подытожили, что в настоящее время основная роль в диагностике, стратификации ОП и дифференцировке его различных форм отводится КТ-визуализации с внутривенным болюсным контрастированием. Это связано с достаточно высокой диагностической точностью, доступностью метода, возможностью выполнения находящимся на ИВЛ больным, быстрым временем сканирования и относительно простой интерпретацией получаемых

изображений лечащими врачами и рентгенологами. Целью данного сообщения (часть 2) является обзор современных классификационных КТ-определений различных форм ОП.

В настоящее время в мире наибольшее распространение получили две классификации ОП: Ревизованная классификация Атланты (Revision of the Atlanta Classification) [9] и Детерминант-основанная классификация (классификация на основе определяющих факторов) (Determinant-based Classification) [16]. Эти классификации принципиально различаются между собой количеством степеней тяжести ОП: три и четыре (табл. 1, 2, 3) [15] и, соответственно, основными определяющими факторами.

Таблица 1

Категории тяжести ОП согласно Ревизованной классификации Атланты

Тяжесть ОП	Органная недостаточность / местные или системные осложнения
Легкий ОП	- нет полиорганной недостаточности - нет местных или системных осложнений
Умеренно тяжелый ОП	- интермиттирующая (преходящая) органная недостаточность (до 48 часов) - локальные или системные осложнения без персистирующей (стойкой) органной недостаточности
Тяжелый ОП	- наличие персистирующей (стойкой) органной недостаточности (одиночное или множественное поражение органов и систем)

Таблица 2

Категории тяжести ОП согласно Детерминант-основанной классификации

Тяжесть ОП	Органная недостаточность / наличие некроза
Легкий ОП	- нет некроза - нет органной недостаточности
Умеренно тяжелый ОП	- наличие стерильного некроза - и/или преходящая органная недостаточность
Тяжелый ОП	- инфицированный некроз - или стойкая органная недостаточность
Критический ОП	- инфицированный некроз - и стойкая органная недостаточность

Таблица 3

Различия между Ревизованной классификацией Атланты и Детерминант-основанной классификацией ОП

Различия	PKA	ДОК	
Число категорий	3	4	
Форма панкреонекроза (стерильный или инфицированный)	не классифицируется	классифицируется	
Острые жидкостные скопления или кисты	классифицируется	не классифицируется	
Определение органной дисфункции	>2 баллов по модифицированной шкале Marshall	>2 баллов по шкале SOFA	

ВО ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

Различием классификаций также является большее внимание в Ревизованной классификации Атланты к характеристике морфологических изменений в тканях поджелудочной железы на основании данных КТ; данная классификация ОП имеет большую КТ-визуализационную направленность по сравнению с Детерминант-основанной классификацией.

Итак, в Ревизованной классификации Атланты ОП (Майами, 2012) основные два вида патологического процесса при ОП определяются как отечный интерстициаль-

ный панкреатит (ОИП) и острый некротизирующий панкреатит (ОНП). Согласно этой классификации, ОНП, в свою очередь, подразделяется на некроз собственно паренхимы железы — панкреатический некроз, на перипанкреатический некроз, а также их сочетание — некроз паренхимы поджелудочной железы с перипанкреатическим некрозом [3]. Перечисленные формы заболевания могут быть как стерильными, так и инфицированными (табл. 4). Разделение в терминологии также проходит по времени, прошедшему от начала заболевания: более или менее 4 недель.

Таблица 4
Терминология изменений в поджелудочной железе и перипанкреатической клетчатке при ОП согласно Ревизованной классификации Атланты

при отгеотласно гевизованной классификации ятланты				
Тип панкреатита Вид жидкостного скопления				
<4 недель от начала болезни				
	Острое перипанкреатическое жидкостное скопление			
ОИП	— стерильное			
	— инфицированное			
	Панкреатический некроз			
	— стерильный			
	— инфицированный			
	Перипанкреатический некроз			
ОНП	— стерильный			
	— инфицированный			
	Панкреатический некроз в комбинации с перипанкреатическим некрозом			
	— стерильный			
	— инфицированный			
	≥4 недель от начала болезни			
	Панкреатическая псевдокиста			
ОИП	— стерильная			
	— инфицированная			
	Отграниченный некроз			
ОНП	— стерильный			
	— инфицированный			

Отечный интерстициальный панкреатит

При проведении контрастной КТ у пациентов с ОИП выявляется локальное или диффузное увеличение поджелудочной железы с нормальным гомогенным или слегка гетерогенным усилением паренхимы поджелудочной железы, связанным с отеком (рис. 1) [4]. Перипанкреатическая и забрюшинная клетчатка может выглядеть неизмененной, что часто встречается на ранних стадиях заболевания и при тяжелом панкреатите. Иногда могут выявляться незначительные воспалительные изменения в окружающих мягких тканях, которые проявляются как «туманносты» или легкая «исчерченносты» жировой клетчатки с различным количеством перипанкреатической жидкости [33]. При контрастном КТ, выполненном в первые несколько дней от начала ОП, иногда отмечается усиленное гетерогенное прокрашивание паренхимы поджелудочной железы, что не может быть однозначно отнесено ни к ОИП, ни к ОНП. Однако с течением времени происходит реабсорбция жидкостного компонента при ОИП либо расплавление нежизнеспособных тканей при ОНП, что и позволяет дифференцировать данные заболевания при повторном КТ-исследовании через 5-7 дней.



Рис. 1. КТ пациента Л., 45 лет, с алкогольным панкреатическим некрозом. 6-й день от начала болезни. Тонкие белые стрелки указывают на увеличенную поджелудочную железу в области тела и хвоста, черные — на формирующиеся острые перипанкреатические жидкостные скопления и диффузный отек в области головки поджелудочной железы.

Некротизирующий панкреатит (панкреонекроз)

Некроз поджелудочной железы развивается в результате выраженных нарушений панкреатической микроциркуляции. Визуально данный патологический процесс определяется как диффузные или очаговые участки нежизнеспособной паренхимы, чаще всего сочетающиеся с некрозом перипанкреатической клетчатки. Для развития истинного панкреатического некроза требуется около 24–48 часов от начала заболевания, но хорошо различимым по данным КТ он становится лишь спустя 48–72 часа от момента появления симптомов [6, 43]. Именно по этой причине чувствительность КТ с контрастированием при диагностике панкреонекроза в первые 72 часа составляет лишь 60–70% [41].

Некроз паренхимы поджелудочной железы

Изолированный некроз паренхимы поджелудочной железы (без перипанкреатического некроза) наблюдается менее чем у 5% больных ОНП и проявляется на контрастных КТ-изображениях как отсутствие прокрашивания ткани железы на определенных участках. Чаще всего при данной форме процесса поражаются тело и хвост железы. На 1-й неделе заболевания при проведении контрастной КТ некротизирующий панкреатит проявляется как однородная не усиленная контрастом зона (рис. 2), а затем, в течение развития патологического процесса, как более гетерогенная область [44]. Выявляемые на КТ изменения являются результатом процесса, в котором некротизированные ткани поджелудочной железы постепенно расплавляются.



Рис. 2. КТ пациента В., 61 год, с алкогольным панкреатическим некрозом. 12-й день от начала болезни. Тонкие стрелки указывают на зоны сниженного прокрашивания и легкой гетерогенности, толстой стрелкой отмечен участок сохраненной ткани хвоста поджелудочной железы.

Перипанкреатический некроз

32

Изолированный перипанкреатический некроз наблюдается примерно у 20% пациентов с ОНП [44]. Его присутствие диагностируется при наличии гетерогенных непрокрашенных областей в перипанкреатической клетчатке, которые содержат неликвифицированные компоненты (рис. 3) [40]. Перипанкреатический некроз обычно располагается в забрюшинном пространстве и сальниковой сумке. Клиническое значение данной формы ОП заключается в том, что такие пациенты имеют лучший прогноз, чем при изолированном панкреатическом некрозе [32], но большее число осложнений, чем при ОИП [35].



Рис. 3. КТ пациента Е., 24 лет, с алкогольным перипанреатическим некрозом на 5-е сутки от начала заболевания. Отмечается увеличение и отек поджелудочной железы (белые стрелки). Вокрут тела и хвоста с переходом на околопочечную клетчатку отмечается зона неоднородного прокрашивания — собственно перипанкреатический некроз (черные стрелки).

Некроз паренхимы поджелудочной железы с перипанкреатическим некрозом

Сочетание некроза паренхимы поджелудочной железы с перипанкреатическим некрозом является наиболее распространенным типом течения заболевания и его можно наблюдать у 75–80% пациентов с ОНП [44]. Радиологическими проявлениями данной формы заболевания является сочетание изменений, описанных ранее для изолированного некроза паренхимы поджелудочной железы и собственно перипанкреатического некроза (рис. 4). Считается, что перипанкреатический некроз, ассоциированный с обширным некрозом паренхимы поджелудочной железы, чаще всего связан с повреждением стенки главного панкреатического протока [19].

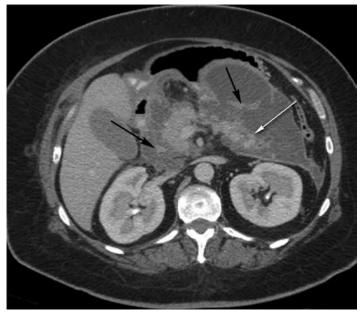


Рис. 4. КТ пациентки Р., 48 лет, с идиопатическим панкреонекрозом. Отмечается некроз хвоста поджелудочной железы (белая стрелка). Вокруг головки и кпереди от тела железы отмечаются зоны перипанкреатического некроза (черные стрелки).

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

Панкреатические и перипанкреатические скопления

ОП может сопровождаться формированием панкреатических (паренхиматозных) или перипанкреатических скоплений. В Ревизованной классификации Атланты (2012) имеется существенное разграничение между жидкостными и постнекротическими скоплениями, которого не было в оригинальной классификации (Атланта) 1992 года [39]. Соответственно новым подходам все острые скопления определяются либо как острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС) либо как острое некротическое скопление (ОНС), в зависимости от отсутствия или присутствия в скоплении некроза соответственно. ОИП может приводить к образованию ОПЖС и, со временем, к формированию псевдокист поджелудочной железы. Некротизирующий панкреатит в трех его формах может стать причиной формирования ОНС, а в процессе течения заболевания — отграниченного некроза. Еще раз отметим, что все эти скопления могут быть как стерильными, так и инфицированными.

Острое перипанкреатическое жидкостное скопление (ОПЖС)

Перипанкреатические жидкостные скопления возникают у пациентов с ОИП в результате воспалительных процессов или повреждения одной (нескольких) небольших периферических ветвей панкреатического протока. ОПЖС формируются в пределах 48 часов у 30-50% пациентов с ОП [27]. Эти образования обычно располагаются в анатомических границах забрюшинного пространства и чаще всего в непосредственной близости от поджелудочной железы (рис. 5), при этом они не имеют различимой стенки. Чаще всего жидкостные скопления формируются в сальниковой сумке, однако возможны и другие локализации: переднее параренальное пространство (чаще левое), брыжейка поперечной ободочной кишки, корень брыжейки тонкой кишки, а также желудочно-печеночная, желудочно-селезеночная и желудочно-поперечная связки [5, 27]. Около 50% ОПЖС рассасываются спонтанно в первые несколько недель, следовательно, хирургических вмешательств на данном этапе у этой категории пациентов следует избегать, так как дренирование или аспирация содержимого могут стать причиной инфицирования [44].

Считается важным тот факт, что жидкостное скопление, расположенное в паренхиме поджелудочной железы (деформирующее или замещающее ее часть) следует расценивать как некроз (точнее, как ОНС), а не как ОПЖС [44]. При этом на 1-й неделе ОП различить между собой ОПЖС и ОНС может быть сложно или даже невозможно, потому что оба вида скоплений проявляются как области без контрастного прокрашивания при проведении КТ-исследования. При этом если наблюдаются непрокрашенные области с переменными участками ослабления контрастирования в этих скоплениях, следует предполагать диагноз перипанкреатического некроза [44]. Когда диагноз перипанкреатического некроза невозможно установить однозначно, но при этом выявляется легкая гетерогенность содержиллого перипанкреатического скопления, рекомендуется проведение КТ в динамике, при котором (обычно спустя 7-10 дней от начала заболевания) гетерогенность становится отчетливой и можно с большей уверенностью установить правильный диагноз.

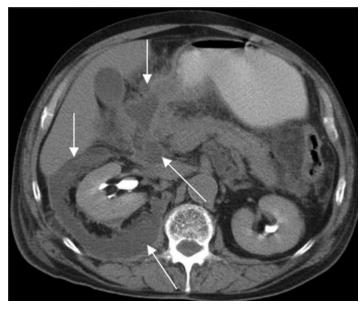


Рис. 5. Пациент Ф., 70 лет, 7 дней от начала заболевания. Отмечается незначительный отек поджелудочной железы с формированием жидкостных скоплений в области головки железы и околопочечной клетчатке справа (белые стрелки).

Псевдокиста

В течение 4 недель от начала ОИП ОПЖС могут постепенно переходить в псевдокисты. Псевдокиста возникает как осложнение ОП примерно в 10-20% случаев [29]. На контрастных КТ-изображениях псевдокисты диагностируются как хорошо очерченные, как правило, круглые или овальные перипанкреатические жидкостные СКОПЛЕНИЯ ГОМОГЕННОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЗОТЕМНЕНИЯ (около 20 HU) [24]. Эти жидкостные скопления обычно окружены хорошо определяемой прокрашенной тонкой капсулой до 1-3 мм (последняя состоит из фиброзной или грануляционной ткани) и при этом не содержат некротических компонентов (рис. 6) [8, 30]. Как правило, хорошо прокрашиваемая стенка не успевает сформироваться до 4 недель и жидкостное скопление с неконтрастированной стенкой должно быть классифицировано как ОПЖС.

Необходимо отметить, что в 25-58% случаев псевдокиста содержит жидкость с повышенной активностью амилазы и липазы за счет сообщения с системой протоков поджелудочной железы [5]. При этом у 50% пациентов псевдокисты не вызывают какой-либо симптоматики и зачастую такое сообщение с протоками спонтанно прерывается с течением времени, а данные жидкостные скопления исчезают [5, 26]. Определение наличия или отсутствия функционирующего сообщения с главным протоком поджелудочной железы достаточно важно, так как это влияет на дальнейшую тактику лечения. И, как правило, в решении данной задачи наиболее информативной является МР-холангиопанкреатикография [14, 25]. У второй половины пациентов наличие псевдокисты проявляется болями в животе, вторичным инфицированием, кровотечением из аррозированного сосуда, синдромом системного воспалительного ответа на фоне прорыва кисты в брюшную полость, а также развитием явлений билиарной обструкции или диспепсии на фоне сдавления двенадцатиперстной кишки [42].

Панкреатические псевдокисты бывают инфицированными и стерильными. Инфицированная (нагноившаяся) киста — это термин, введенный Ревизованной классификацией Атланты ОП вместо ранее использо-

вавшегося понятия абсцесса поджелудочной железы [3]. Инфицированная киста на КТ определяется как хорошо очерченное инкапсулированное образование вблизи от поджелудочной железы, при этом стенка капсулы толще и неоднороднее, чем при стерильной форме заболевания [12]. В 20% случаев внутри инфицированных псевдокист могут выявляться пузырьки газа или уровень жидкости с газом над ним [7].

Вместе с тем известно, что в 30% случаев патологические образования парапанкреатической зоны, первично расцененные как псевдокисты поджелудочной железы, оказываются ее кистозными опухолями [49]. Считается, что для успешной дифференциальной диагностики между этими заболеваниями большое внимание следует уделять анамнезу жизни пациента и детальному изучению данных КТ/МРТ. Если у пациента не было характерных приступов ОП, при КТ-визуализации определяется наличие перемычек в просвете жидкостного скопления или узловатое строение стенки, имеется наличие изменений в регионарных лимфатических узлах или усиленное прокрашивание стенок капсулы — следует предполагать наличие кистозного неопроцесса [5, 49].



Рис. 6. Пациентка Е., 40 лет, с хроническим панкреатитом, контрольное Ктисследование вне обострения. Видно жидкостное скопление в области хвоста поджелудочной железы с четко определяемыми стенками (черные стрелки) псевдокиста (белые стрелки).

Острое некротическое скопление (ОНС)

В первые 4 недели от начала заболевания панкреонекрозом сформировавшиеся скопления, которые содержат как жидкость, так и некротические ткани (некротизированная жировая ткань, секвестры, кровяные сгустки) в различных соотношениях, должны диагностироваться как ОНС. В ОНС расплавление некротических тканей происходит постепенно (обычно в течение 2-6 недель), по мере того как происходит их разрушение [21]. Именно по этой причине из-за недостаточного времени для организации наиболее крупных фрагментов погибших тканей с формированием соответствующей гетерогенности при визуализации в течение 1-й недели дифференцировка ОПЖС и ОНС крайне затруднительна. Оба этих скопления могут проявляться в виде однородных непрокрашенных областей на КТ-изображениях [1]. Как правило, отличие данных патологических скоплений становится возможным после 1-й недели заболевания, так как скоп-

34

ления, содержащие некротические остатки, становятся более неоднородными (рис. 7).



Рис. 7. Пациент К., 24 года, с острым алкогольным панкреатитом, 7-е сутки от начала заболевания. Определяется два панкреатогенных скопления в области тела и хвоста поджелудочной железы с неоднородным содержимым в одном из них (белые стрелки). Черной стрелкой отмечен участок сохраненной паренхимы хвоста поджелудочной железы (черная стрелка).

Отграниченный некроз

Так же как из ОПЖС формируются псевдокисты, с течением времени (как правило, на 4-й неделе и позднее) OHC «созревает» в отграниченный некроз (walled of necrosis). Данный термин пришел на смену таким понятиям, как панкреатический секвестр, псевдокиста с некрозом, некрома или организованный панкреонекроз, которые являются проявлениями поздней стадии развития ОНС [9, 13]. Считается, что отграниченный некроз развивается в 1-9% случаев осложненного течения ОП, при этом до 90% таких образований локализуется в теле или хвосте железы [48]. Как и ОНС, отграниченный некроз может вовлекать в себя и паренхиму поджелудочной железы и перипанкреатические ткани (рис. 8), или только перипанкреатические ткани, или только поджелудочную железу. Характерными чертами для отграниченного некроза принято считать крупные размеры скопления, распространение его в параколическое или ретроколическое пространства, неровную капсулу образования, наличие в нем тканевых компонентов, деформацию или нарушение целостности поджелудочной железы, а также отсутствие панкреатической гипертензии (диаметр панкреатического протока до 4 мм) [13]. Причем вышеуказанные изменения обнаруживаются приблизительно в 80% случаев при дифференциальной диагностике отграниченного некроза и псевдокист.

До введения современной терминологии отграниченный некроз зачастую расценивали как псевдокисту с некрозом, что приводило к выбору ошибочной тактики ведения пациентов с данной патологией и, соответственно, неудовлетворительным результатам лечения. В противопоставление псевдокисте, которую в большинстве случаев можно эффективно лечить пункционно, отграниченный некроз содержит некротизированные ткани, которые не могут быть эвакуированы из зоны интереса простым чрескожным дренированием [38].

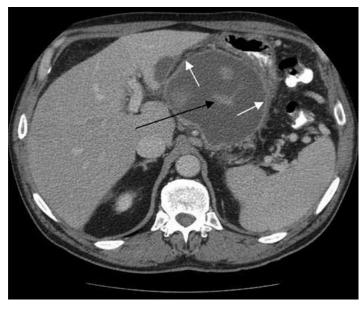


Рис. 8. Пациент Ш., 58 лет, визуализируется отграниченный некроз (черная стрелка) с достаточно хорошо сформированными стенками (белые стрелки). 28-е сутки от начала заболевания.

Таким образом, КТ-визуализация ОП является крайне важной для дифференцировки различных форм заболевания, лечение которых (консервативное, миниинвазивное или хирургическое) в различные сроки от начала заболевания кардинально отличается. Ревизованная классификация Атланты ОП вводит новые классификационные определения, уточнение которых может непосредственно влиять на тактику лечения. В таблице 5 систематизированы все классификационные определения ОП с указанием предпочтительной лечебной тактики при их диагностике.

Таблица 5 Морфологические формы ОП согласно Ревизованной классификации Атланты и возможные виды лечения

Тип скопления	Время от начала ОП	Некроз	Локализация	Проявления	Инфици-	Дренирование или хирургическое вмешательство
			Интерстициальный с	течный панкреатит		
ОПЖС	≤4 недели	Нет	Прилежит к железе, только экстра- панкреатическое	Гомогенное, жидкостное ослабление прокрашивания, отсутствие ликвификации (секвестров), не инкапсулированное	Крайне редко	Не требуется
Псевдокиста*	>4 недель	Нет	Прилежит или на расстоянии от железы	Гомогенное, жидкостное ослабление прокрашивания, отсутствие ликвификации (секвестров), инкапсулированное	Редко	Редко (при наличии инфицирования или симптоматики)
			Некротизируюш	ий панкреатит		
Стерильное ОНС	≤4 недели	Да	В паренхиме и/или экстрапанкреатически	Гетерогенное**, содержит неликвифицированный материал, разно-образной формы, не инкапсулированное	Нет	Основано на клинических проявлениях, чаще чрескожное дренирование, хирургическая операция редко***
Инфициро- ванное ОНС	≤4 недели	Да	В паренхиме и/или экстрапанкреатически	Гетерогенное**, содержит неликвифицированный материал, разнообразной формы, не инкапсулированное	Да	Чрескожное дренирование, хирургическая операция позже, если требуется***
Стерильный отграниченный некроз	>4 недель	Да	В паренхиме и/или экстрапанкреатически	Гетерогенное**, содержит неликвифицированный материал, разнообразной формы, инкапсулированное	Нет	Чрескожное дренирование, основываясь на клинике, последующая хирургическая операция, если требуется***
Инфициро- ванный отграниченный некроз	>4 недель	Да	В паренхиме и/или экстрапанкреатически	Гетерогенное**, содержит неликвифицированный материал, разнообразной формы, инкапсулированное	Да	Чрескожное дренирование, хирургическая операция, если требуется***

^{* —} редко при некротизирующем панкреатите после резекции, или при синдроме отключенного протока;

^{** —} на ранних стадиях достаточно гомогенное;

^{*** —} или эндоскопические манипуляции.

Осложнения ОП

Все четыре типа панкреатических скоплений могут быть как стерильными, так и инфицированными. От начала ОП до появления симптомов инфицирования чаще всего проходит не менее 2-3 недель [34, 45]. Различать между собой стерильные и инфицированные скопления достаточно важно, так как лечение и прогноз у них разные [31]. В настоящее время доказано, что ОНС и отграниченный некроз инфицируются чаще, чем ОПЖС или псевдокиста, в виду наличия в них нежизнеспособных тканей. Факт бактериальной контаминации может быть заподозрен на контрастных КТ-изображениях по присутствию пузырьков газа в скоплении вследствие наличия газообразующих микроорганизмов (рис. 9) [36]. Однако данный симптом встречается лишь в 12-18% случаев [46]. При отсутствии газа в патологическом скоплении, окончательное подтверждение инфицирования может быть получено путем выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) с последующей бактериоскопией и бактериологическими исследованиями [32]. Из-за опасности инфицирования панкреатических скоплений ТИАБ рекомендуется выпол-НЯТЬ ТОЛЬКО В ТЕХ СЛУЧАЯХ, КОГДА ЕСТЬ ЯВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ предположение о гнойно-септических осложнениях. Во время аспирационной биопсии не рекомендуется чрезжелудочный или чрездуоденальный доступы, чтобы избежать возможных дополнительных путей инфицирования очагов некроза [28]. Именно по этой причине забрюшинный путь предпочтительнее, чем доступ через переднебоковую стенку живота. Считается, что аспирация жидкости с целью диагностирования инфекционных осложнений при ОП имеет менее 10% ложноотрицательных результатов [2]. Поэтому, если результат ТИАБ отрицательный, а клиническое подозрение на инфицирование процесса сохраняется, следует повторно провести данное исследование.



Рис. 9. Пациентка Ц., 51 год, определяется отграниченный некроз (черная стрелка) с косвенными признаками инфицирования — пузырьками газа (белые стрелки).

В качестве осложненного течения некротизирующего панкреатита рассматривается часто встречающийся в последнее время (благодаря улучшению КТ/МРТ-визуализации) «синдром прерванного панкреатического протока» (disconnected pancreatic duct syndrome). Суть данного синдрома заключается в нарушении целостности вирсунгианового протока и пролонгированной утечке

36

панкреатического сока в перипанкреатическую клетчатку, что становится причиной формирования больших панкреатогенных скоплений [18]. В целом, синдром прерванного панкреатического протока развивается в 30% всех случаев ОНП и чаще всего формируется в результате поражения шейки поджелудочной железы, как наиболее чувствительного к нарушенной перфузии тканей участка паренхимы [17]. КТ-критериями являются: участок некроза в шейке или теле железы не менее 2 см, участок жизнеспособной паренхимы дистальнее зоны некроза и подтверждение утечки панкреатического сока при панкреатографии (рис. 10) [20].



Рис. 10. Пациент Л., 56 лет, через 3 дня от начала заболевания. Определяются крупные острые некротические скопления в парапанкреатической клетчатке и теле поджелудочной железы (черные стрелки) с неоднородным содержиллым. Сохраненный участок хвоста железы (черная стрелка) отделен от головки зоной некроза (верятнее всегоимеет место «синдром прерванного панкреатического протокс»)

Благодаря улучшению КТ-визуализации среди осложнений ОП стали чаще встречаться ассоциированные заболевания сосудов панкреатодуоденальной зоны. В настоящее время сосудистые осложнения выявляются у 25% пациентов данной категории [23, 47]. Наиболее распространенным осложнением ОП является тромбоз селезеночной вены (от 10 до 40%), хотя возможны и варианты тромбоза верхней брыжеечной или воротной вен. Венозный тромбоз развивается в результате воспалительного повреждения интимы сосудов или компрессии панкреатическими скоплениями. Как результат нарушения венозного оттока в дальнейшем могут развиваться сегментарная портальная гипертензия, варикозное расширение вен, инфаркты селезенки [37, 38]. Хорошо выявляются при контрастной КТ органов брюшной полости также артериальные осложнения ОП: повреждение артериальных сосудов в результате их аррозии с развитием псевдоаневризм, последующего кровотечения. Наиболее часто поражается селезеночная артерия (40%), гастродуоденальная артерия (30%) и панкреатодуоденальная артерия (до 20%) [10, 22]. Летальность при данной патологии даже в случае установленного диагноза и соответствующего лечения составляет 12%, а при их отсутствии достигает 90% [11].

Таким образом, КТ-визуализация ОП является очень важной для лучшей дифференцировки различных вариантов течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения. Ревизованная классификация Атланты (2012)

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

имеет отчетливую визуализационную направленность и использование новой единой терминологии позволяет унифицировать подходы к диагностике ОП, упростить и стан-

дартизировать профессиональную коммуникацию среди заинтересованных специалистов, и тем самым улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T. L. Bollen, V. K. Singh, R. Maurer [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 612–619.
- 2. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection / M. W. Buchler, B. Gloor, C. A. Muller [et al.] // Ann. Surg. 2000. Vol. 232, No 5. P. 619–626.
- 3. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis, 2010: [электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta Classification.
- 4. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis / V. K. Singh, T. L. Bollen, B.U. Wu [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. P. 1098–1103.
- 5. Andren-Sandberg A. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment / A. Andren-Sandberg, C. Dervenis // JOP. 2004. Vol. 5. P. 8–24.
- 6. Balthazar E. J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation / E. J. Balthazar // Radiology. 2002. Vol. 223. P. 603–613.
- 7. Balthazar E.J. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation / E. J. Balthazar // Radiol. Clin. North Am. 2002. Vol. 40. P. 1211–1227.
- 8. Bardia A. Mediastinal pancreatic pseudocyst with acute airway obstruction / A. Bardia, N. Stoikes, N. W. Wilkinson // J. Gastrointest. Surg. 2006. Vol. 10. P. 146–150.
- 9. 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.
- 10. Clinical features of pseudoaneurysms complicating pancreatitis: single center experience and review of Korean literature / J. H. Kim, J. S. Kim, C. D. Kim [et al.] // Korean J. Gastroenterol. 2007. Vol. 50. P.108–115.
- 11. Complete remission of pancreatic pseudoaneurysm rupture with arterial embolization in a patient with poor risk for surgery: a case report / K. E. Chu, C. K. Sun, C. C. Wu, K. C. Yang // Case Rep. Gastroenterol. 2012. Vol. 6. P. 254–259.
- 12. Computed tomography appearances of various complications associated with pancreatic pseudocysts / H. C. Kim, D. M. Yang, H. J. Kim, [et al.] // Acta. Radiol. 2008. Vol. 49. P.727–734.
- 13. 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. P. 2522–2529.
- 14. Desser T. S. Value of curved planar reformations in MDCT of abdominal pathology / T. S. Desser, F. G. Sommer, R. B. Jr. Jeffrey // Am. J. Roentgenol. 2004. Vol. 182, No 6. P. 1477–1484.
- 15. Determinant-based classification and revision of the Atlanta classification, which one should we choose to categorize acute pancreatitis? / Q. Guo, M. Li, Y. Chen [et al.] // Pancreatology. 2015. Vol. 15, No 4. P. 331—336.
- 16. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.] // Ann. Surg. 2012. Vol. 256. P. 875–880.
- 17. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases / M. Pelaez-Luna, S. S. Vege, B. T. Petersen [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 68. P. 91–97.
- 18. Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies / T. D. Fischer, D. S. Gutman, S. J. Hughes [et al.] // J. Am. Coll. Surg. 2014. Vol. 219. P. 704–712.
- 19. Disconnected pancreatic duct syndrome: imaging findings and therapeutic implications in 26 surgically corrected patients / M. Tann, D. Maglinte, T. J. Howard [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. 2003. Vol. 27, No 4. P. 577–582.

- 20. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis / K. Sandrasegaran, M. Tann, S. G. Jennings [et al.] // Radiographics. 2007. Vol. 27. P. 1389–1400.
- 21. Fluid collections associated with acute pancreatitis: a pictorial essay / A. Turkvatan, A. Erden, M. Secil, M.A. Turkoglu // Can. Assoc. Radiol. J. 2014. Vol. 65. P. 260–266.
- 22. Gastric bleeding from a penetrating pancreatic pseudocyst with pseudoaneurysm of the splenic artery / K. Araki, T. Shimura, A. Watanabe [et al.] // Hepatogastroenterology. 2009. Vol. 56. P. 1411–1413.
- 23. Hemosuccus pancreaticus caused by a primary splenic artery aneurysm as a rare cause of gastrointestinal bleeding: report of a case / K. Igari, T. Ochiai, A. Aihara [et al.] // Int. Surg. 2010. Vol. 5. P. 325–328.
- 24. Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst / Y. H. Kim, S. Saini, D. Sahani, [et al.] // Radiographics. 2005. Vol. 25. P. 671–685.
- 25. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: multidetector row CT with 2D curved reformations correlation with MRCP / D. V. Sahani, R. Kadavigere, M. Blake [et al.] // Radiology. 2006. Vol. 238, No 2. P. 560–569.
- 26. Kim K. O. Acute pancreatic pseudocyst: incidence, risk factors, and clinical outcomes / K. O. Kim, T. N. Kim // Pancreas. 2012. Vol. 41. P. 577–581.
- 27. Lenhart D. K. MDCT of acute mild (nonnecrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections / D. K. Lenhart, E. J. Balthazar // Am. J. Roentgenol. 2008. Vol. 190. P. 643–649.
- 28. Linder J. D. Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience / J. D. Linder, J. E. Geenen, M. F. Catalano // Gastrointest. Endosc. 2006. Vol. 64, No 5. P. 697–702.
- 29. Memi A. Interventional radiological treatment in complications of pancreatitis / A. Memi, M. Parildar // Eur. J. Radiol. 2002. Vol. 43, No 3. P. 219–228.
- 30. Multiple intrahepatic pseudocysts in acute pancreatitis / D. Casado, L. Sabater, J. Calvete [et al.] // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. P. 4655–4657.
- 31. Necrotizing pancreatitis: a surgical approach independent of documented infection / H. W. Harris, A. Barcia, M. T. Schell [et al.] // HPB (Oxford). 2004. Vol. 3. P. 161–168.
- 32. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases / S. W. Ashley, A. Perez, E. A. Pierce [et al.] // Ann. Surg. 2001. Vol. 234, No 4. P. 572–580.
- 33. O'Neill E. MR imaging of the pancreas / E. O'Neill, N. Hammond, F. H. Miller // Radiol. Clin. North Am. 2014. Vol. 52. P. 757–777.
- 34. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. P. 813–820.
- 35. Outcome in a large unselected series of patients with acute pancreatitis / T. Bruennler, O.W. Hamer, S. Lang [et al.] // Hepatogastroenterology.—2009.—Vol. 56, No 91–92.—P. 871–876.
- 36. Peripancreatic collections in acute pancreatitis: correlation between computerized tomography and operative findings / S. S. Vege, J. G. Fletcher, R. Talukdar, M. G. Sarr // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, No 34. P. 4291–4296.
- 37. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast enhanced helical CT findings / K. J. Mortele, P. J. Mergo, H. M. Taylor [et al.] // Eur. J. Radiol. 2004. Vol. 52. P. 67–72.
- 38. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled off pancreatic necrosis / G. I. Papachristou, N. Takahashi, P. Chahal [et al.] // Ann. Surg. 2007. Vol. 245. P. 943–951.
- 39. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis classification Workgroup, April 2008 / М. G. Sarr, P. A. Banks, T. L. Bollen [et al.]: [электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta classification.

- 40. Sakorafas G. H. Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously underappreciated entity / G. H. Sakorafas, G. G. Tsiotos, M. G. Sarr // J. Am. Coll. Surg. 1999. Vol. 188, No 6. P. 643–648.
- 41. Subtraction color map of contrast-enhanced and unenhanced CT for the prediction of pancreatic necrosis in early stage of acute pancreatitis / Y. Tsuji, N. Takahashi, J. G. Fletcher [et al.] // AJR. 2014. Vol. 202. P. W349–356.
- 42. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts / M. D. Johnson, R. M. Walsh, J. M. Henderson [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2009. Vol. 43. P. 586–590.
- 43. Tenner S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. P. 1400–1415.
- 44. Thoeni R. F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on

 ${\it treatment / R. F. Thoeni // Radiology.} -2012. -{\it Vol. 262.} -{\it P. 751-764.}$

- 45. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.] // Br. J. Surg. 2009. Vol. 96. P. 267–273.
- 46. Triantopoulou C. Imaging evaluation of post-pancreatitis infection / C. Triantopoulou, S. Delis, C. Dervenis // Infect. Disord. Drug Targets. 2010. Vol. 10. P. 15–20.
- 47. Vascular complications of pancreatitis: imaging and intervention / J. M. Kirby, P. Vora, M. Midia, J. Rawlinson // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2008. Vol. 31. P. 957–970.
- 48. Walled-off pancreatic necrosis / M. Stamatakos, C. Stefanaki, K. Kontzoglou [et al.] // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. P. 1707–1712.
- 49. Warshaw A. L. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts / A. L. Warshaw, P. L. Rutledge // Ann. Surg. 1987. Vol. 205. P. 393–398.

УΔK 616.37-002.1 + 616-079.1

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ЧАСТЬ 2)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

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

Ключевые слова: острый панкреатит, классификация, диагностика, визуализация, компьютерная томография

В настоящее время основная роль в диагностике и стратификации острого панкреатита отводится КТ-визуализации. Целью данного сообщения (часть 2) является обзор современных классификационных КТ-определений различных форм острого панкреатита в соответствии с Ревизованной классификацией Атланты (Майами, 2012). КТ-визуализация острого панкреатита является очень важной для лучшей дифференцировки различных вариантов течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения. Ревизованная классификация Атланты (2012) имеет отчетливую КТ-визуализационную направленность, ее использование позволит унифицировать подходы к диагностике острого панкреатита, стандартизировать профессиональную коммуникацию среди заинтересованных специалистов, **УЛУЧШИТЬ** DEЗ**УЛЬТ**ОТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

УДК 616.37-002.1 + 616-079.1

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КТ-ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ (ЧАСТИНА 2)

О. А. Філатов, А. А. Литвин Гомельська обласна клінічна лікарня, Гомельський державний медичний університет, Гомель, Білорусь

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

В даний час основна роль в діагностиці та стратифікації гострого панкреатиту відводиться КТ-візуалізації. Метою даного повідомлення (частина 2) є огляд сучасних класифікаційних КТ-визначень різних форм гострого панкреатиту відповідно до Ревізованої класифікації Атланти (Маямі, 2012). КТ-візуалізація гострого панкреатиту є дуже важливою для кращого диференціювання різних варіантів перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування. Ревізована класифікація Атланти (2012) має виражену КТ-візуалізаційну спрямованість, її використання дозволить уніфікувати підходи до діагностики гострого панкреатиту, стандартизувати професійну комунікацію серед зацікавлених фахівців, поліпшити результати лікування.

CT MODERN POTENTIAL IN ACUTE PANCREATITIS VISUALIZATION (PART 2)

A. A. Filatau, A. A. Litvin Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Currently, the main role in the diagnostics and stratification of acute pancreatitis is given to the CT imaging. The aim of this message (part 2) is to review the classification of modern CTdefinitions of various forms of acute pancreatitis according to the Revision of the Atlanta Classification (Miami, 2012). CT imaging of acute pancreatitis is very important for a better differentiation of the various options of the disease and the choice of optimal treatment strategy. The Revision of the Atlanta Classification (2012) has a clear adherence to the CT-visualization; its use will unify approaches to the diagnostics of acute pancreatitis, standardize professional communication among interested specialists, and improve treatment outcomes.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

УДК 616.37-006.2-08

Кисты поджелудочной железы: лечение (обзор литературы)

А. П. Кошель 1,2 , С. С. Клоков 1,2 , Е. С. Дроздов 3 , А. В. Красноперов 1 ,

Т. В. Дибина¹, Н. С. Рудая¹

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

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, кисты поджелудочной железы, пункционно-дренирующие вмешательства, операции, лечение

Одним из первых дренировал жидкостные образования поджелудочной железы в 1879 г. Thiersch, а первую цистогастростомию выполнил R. Jedlicka в 1921 г. [34].

Лечение псевдокист поджелудочной железы имеет длительную историю, как и вся хирургическая панкреатология [5].

Выявление кистозного образования в поджелудочной железе в большинстве случаев определяет и тактику дальнейшего лечения, которая в значительной мере зависит от стадии процесса, размеров и срока существования кисты [1].

Некоторые хирурги возлагают большие надежды на возможность рассасывания кисты с течением времени и под влиянием противовоспалительной терапии [1, 29].

Так, по данным G. Aranha et al. [29], кисты, возникшие после острого панкреатита (псевдокисты), у 15–30% пациентов подвергаются спонтанному разрешению.

Спонтанная регрессия и исчезновение псевдокист поджелудочной железы под влиянием тех или иных факторов была отмечена в работах S. Sankaran и A. Walt (1975), которые наблюдали 131 пациента с псевдокистами и у 10 (8%) из них зафиксировали разрешение процесса на фоне консервативного лечения [53].

По наблюдениям L. Pezzullo (1990), острые псевдокисты могут исчезать по разрешении панкреонекроза чаще — до 25% случаев. Вместе с тем авторы отмечают, что исчезновение сформированных псевдокист с толстой фиброзной стенкой практически невозможно, за исключением редких случаев их прорыва, например, в общий желчный проток, что сопровождалось явлениями острого гнойного холангита [43].

В противоположность этому, по многочисленным данным литературы и нашим собственным наблюдениям, кистозные образования у больных хроническим панкреатитом редко склонны к обратному развитию.

Так, по мнению Е. L. Bradley et al. [10], длительное наблюдение за ложными кистами поджелудочной железы в ожидании спонтанного излечения подвергает пациента необоснованному риску развития тяжелых осложнений, среди которых следует в первую очередь отметить часто встречающиеся нагноение, перфорацию в свободную брюшную, реже в плевральную полость, полость перикарда, а также развитие кровотечений в просвет кисты, серозные полости и желудочно-кишечный тракт.

Таким образом, в случае обнаружения неосложненной доброкачественной кисты в поджелудочной желе-

зе, можно начинать с динамического наблюдения с использованием трансабдоминальной и эндоскопической ультрасонографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Осложненные псевдокисты либо кисты, вызывающие тяжелые клинические симптомы, а также большие по размеру и не поддающиеся консервативной терапии подлежат малоинвазивному или хирургическому лечению. Однако до настоящего времени отсутствует единое мнение о выборе того или иного метода лечения кист поджелудочной железы. В литературе описаны различные подходы, порой альтернативные, для лечения псевдокист [11].

Вместе с тем все методы лечения псевдокист поджелудочной железы можно разделить на две большие группы: хирургические и малоинвазивные.

Хирургическое лечение включает внутреннее и наружное дренирование, а также резекционные методы. Альтернативой «традиционной хирургии» являются т. н. минимально-инвазивные технологии: эндоскопические вмешательства, такие как транспапиллярное и трансмуральное дренирование, пункции и дренирование под контролем ультразвукового исследования (УЗИ, ЭУС), лапароскопические операции и т. д.

Одна из основных проблем выбора тактики связана с невозможностью в ряде случаев без гистологического или цитологического заключения выяснить характер процесса (доброкачественный или злокачественный), что затрудняет процесс принятия решения о динамическом наблюдении за образованием.

Эта клиническая дилемма подняла вопрос о разработке безопасного, эффективного и минимально инвазивного подхода в выборе тактики лечения кистозных образований поджелудочной железы.

Эндоскопическое трансгастральное или трансдуоденальное дренирование кист поджелудочной железы является современной альтернативой хирургическому вмешательству.

Первыми случаи успешного эндоскопического дренирования кист поджелудочной железы описали F. I. Khawaja и L. P. Goldman [36]. Спустя год R. A. Kozarek et al. [17] описали результаты лечения 4 пациентов с кистами поджелудочной железы, которым было выполнено эндоскопическое дренирование с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

Ряд хирургов высказывали определенные опасения в отношении данного варианта внутреннего дренирования.

Совершенно логично можно предположить, что часть принятой пациентом пищи может попасть из желудка в полость кисты [42]. Однако современные исследования показывают, что этого не происходит, поскольку после эвакуации содержимого кисты ее капсула из соединительной ткани быстро сморщивается, а полость заполняется грануляционной тканью, что подтвердил, в частности, А. Herczeg (2001). Данный факт объясняется тем, что после того как обеспечен свободный отток содержимого кисты в желудок, внутрибрюшное давление сжимает стенку кисты и она суживается до размеров щели [4].

Как и при любом другом новом методе, первые результаты имели низкий процент положительных исходов и большое число осложнений. С увеличением числа оперированных таким способом больных и накоплением опыта положительный эффект процедуры достигается более чем у двух третей пациентов при относительно низком проценте осложнений и летальных исходов [2, 9, 10, 12, 19].

Техника вмешательства следующая. После выбора оптимального места для пункции игла вводится под контролем ультрасонографии. Полученное отверстие может быть расширено до 2 см с помощью баллонной дилатации. Это особенно необходимо в том случае, если в полости есть плотное содержимое, которое должно быть удалено. Помимо того, в просвет кисты может быть установлен стент или назогастральный катетер. Среди осложнений метода указываются: перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки, кровотечение из сосудов желудка или кисты. Без применения эндосонографии частота кровотечений может составлять до 10%. Общее количество осложнений — до 20%, рецидив — 15% при летальности менее 1% [15].

М. М. Lerch et al. (2009) в своем мета-анализе приводят описание 1126 случаев применения эндоскопического метода в лечении псевдокист поджелудочной железы. Непосредственная эффективность составляет в среднем 79,2%, в то время как работы последних лет указывают на более чем 85% положительных результатов, что соответствует результатам открытых операций. Общая летальность — 0,2%, при частоте осложнений 12,8%, а рецидивов — 7,6% [46].

Во втором издании руководства «The Pancreas» под редакцией Н. Ведег et al. (2008) эндоскопическое дренирование признано «золотым стандартом» в лечении пациентов по поводу псевдокист поджелудочной железы. В свою очередь, «хирургическое» внутреннее дренирование показано при невозможности по тем или иным причинам выполнить эндоскопическое вмешательство либо при его неэффективности. В то же время в лечении инфицированных псевдокист поджелудочной железы авторы в качестве «золотого стандарта» рассматривают сочетанное применение методов хирургического и радиологического (чрескожного) наружного дренирования [3].

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) была разработана для уточняющей диагностики желудочно-кишечных и панкреатобилиарных заболеваний. Дальнейшее совершенствование аппаратуры, внедрение способа тонкоигольной биопсии под контролем ЭУС позволило использовать данную методику как терапевтическую. Сегодня имеются описания применения ЭУС с целью локализации места пункции для введения контрастных веществ и дренажей в желчные протоки, кистозные и солидные образования поджелудочной железы и т. д. Все эти процедуры получили название «интервенционной процедуры ЭУС» [51].

Разработанная не так давно процедура цистогастростомии с применением ЭУС в настоящее время считается методом выбора для эндоскопического лечения кист поджелудочной железы. Преимущества данного метода — в высокой эффективности и минимальной инвазивности. Вначале с помощью линейного эхоэндоскопа определяется расстояние между стенкой желудка и стенкой кисты. При расстоянии менее 1 см игла 19G под контролем ЭУС вводится в просвет кисты, далее по игле вводится проводник, выполняется баллонная дилатация сформированного отверстия, наконец, в сформированное отверстие устанавливается дренажная трубка, которая обеспечивает сообщение кисты и желудка [19].

Таким образом, единственное принципиальное отличие «ЭУС-ассистированного» дренирования от «градиционного» эндоскопического дренирования — в первом шаге, а именно в получении доступа к кисте поджелудочной железы. Все последующие этапы аналогичны, т. е. введение проводника, баллонная дилатация, введение трансмуральных стентов или назокистозных катетеров.

S. Varadarajulu et al. (2008), сравнивая клинические результаты ЭУС-ассистированного дренирования кисты поджелудочной железы с «традиционной» хирургической процедурой, не выявил достоверных различий в эффективности (100% против 95%, P=0,36), частоте осложнений или повторных влешательств (10% против 0%, P=0,13) [23].

В еще одном исследовании S. Varadarajulu et al. (2008) провел сравнительный анализ, в котором оценил техническую возможность выполнения процедуры, результаты лечения и процент осложнений. По данным авторов, у 95% пациентов удалось пунктировать кисту под контролем ЭУС, при этом эффективность метода составила 93%. Из 60 пациентов осложнение в виде миграции стента было обнаружено у одного больного, что составило 1,7% [56].

Наконец, в обзоре, приведенном С. Fabbri et al. [21], средние показатели излечения в серии наблюдений более 10 пациентов (всего 1867 больных) составили от 90 до 97%, следовательно, средний процент рецидивов составил 8%. Осложнения имели место у 17% больных, включая кровотечения (3,7%), сепсис (2,8%), миграцию стента, потребовавшую в ряде случаев повторных эндоскопических процедур (2,7%), а также перфорацию (1,4%), которая потребовала хирургического вмешательства. Общая летальность составила 0,3%, умерло 5 из 1867 пациентов.

Эти отчеты показывают, что ЭУС-ассистированная цистогастростомия технически осуществима, а по результатам лечения соответствует открытому хирургическому лечению.

Основные преимущества использования ЭУС при проведении процедуры эндоскопического дренирования кист поджелудочной железы включают в себя:

- 1. Дифференциальный диагноз между скоплением жидкости, кистозной опухолью, стенкой желчного пузыря, лимфоцеле, истинной и ложной кистой.
- 2. Определение содержимого кисты, например, является ли она абсцессом или содержит значительное количество некротических масс, которые в дальнейшем могут потребовать более агрессивного вмешательства.
- 3. Локализация проходящих в зоне интереса крупных кровеносных сосудов, что позволяет снизить риск кровотечения.
- 4. Определение расстояния между полостью кисты и стенкой желудка потенциально уменьшает риск перфорации.

5. Установка дренажа в кисту, которая не пролабирует в просвет желудка или дуоденум [26].

Кроме того, тонкоигольная трансгастральная или трансдуоденальная биопсия кисты с применением эндоскопической ультрасонография позволяет получить материал (ткань или содержимое кисты) для дифференциальной диагностики, а введение при этой манипуляции в просвет кисты этанола или других склерозирующих веществ (химическая абляция) позволяет избежать целого ряда побочных эффектов, характерных для чрескожной пункции [13, 24, 25, 27, 52].

S. I. Gan et al. (2005) в своем исследовании провели оценку результатов абляции панкреатических кист под контролем ЭУС у 23 пациентов, средний возраст которых составил 64,5 года. Диаметр кисты — в среднем 19,4 мм, кисты приблизительно одинаково часто локализовались в головке, теле и хвосте поджелудочной железы. Критериями исключения были невозможность выполнить ЭУС под стандартной седацией, коагулопатии (МНО>1,5, тромбоциты<50 000) либо доказанное течение острого панкреатита или инфекции поджелудочной железы [22].

Всем пациентам выполнялась ФЭГДС с дальнейшим выполнением эндосонографии. Кистозные образования классифицировали по локализации, размеру, толщине стенки, наличию перегородок, детрита и, наконец, наличию солидного компонента.

Кисты пунктировали иглой 22G и полностью опорожняли. При этом оценивали вязкость и цвет полученного содержимого. Полученные образцы направляли для цитологического исследования и анализа уровня РЭА и концентрации амилазы. После опорожнения в просвет кисты вводили этанол, с дальнейшим промыванием полости раствором в течение 3–5 мин., попеременно наполняя и опорожняя ее. В заключение процедуры кисту полностью опорожняли. Концентрации используемого этанола в исследовании постепенно увеличивали, по мере накопления данных о безопасности процедуры, от 5 до 80%.

Выбор этанола обусловлен рядом факторов, среди которых: безопасность, низкая стоимость, легкая доступность, а также способность быстрого удаления всего эпителия стенки кисты, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях [22].

При контрольном обследовании у 8 (34,8%) пациентов из 23 наступило выздоровление. У 2 пациентов (8,7%) кисты уменьшились в размере по сравнению с первоначальным. Напротив, у 8 пациентов (34,8%) кисты в диаметре не изменились или даже увеличились. Пять пациентов (21,7%) были оперированы, им было выполнено иссечение кист по поводу муцинозной кистозной неоплазии, установленной по результатам пункционной биопсии. Интересным был факт отсутствия достоверной разницы в отдаленных результатах у пациентов при использовании концентраций этанола от 0 до 40% и от 50 до 80%.

В последнее время появлялись работы, в которых в качестве детергента использовался паклитаксел. Паклитаксел — широко используемое средство для химиотерапии. Являясь гидрофобным, паклитаксел может оказывать длительное воздействие на эпителий в полости кисты на фоне низкого всасывания. В исследовании на животных с внутрипузырным введением паклитаксела (500 мкг в 20 мл воды) концентрация препарата в тканях стенки мочевого пузыря была в 2–3 раза больше, чем концентрация в плазме крови, полученная после внутривенного вливания 250 мг/м². Именно из-за высокой вязкости паклитаксел перед введением

НОЯБРЬ 2015

следует разбавить 1:1 в 0,9% физиологическом растворе хлорида натрия [28].

По мнению H. C. Oh et al. (2008), первичная обработка эпителия кисты этанолом с последующим введением раствора паклитаксела может дать синергетический эффект [41].

Н. С. Оh et al. (2011) [18] приводит результаты исследования, в которое было включено 47 пациентов с однокамерными (n=27) и многокамерными (от 2 до 6) кистами (n=20). Под эндосонографическим контролем производилось максимально полное опорожнение кисты, затем в ее просвет вводили чистый этанол (99%) с последующим промыванием в течение 3–5 минут. После аспирации введенного этанола в полость кисты вводили раствор паклитаксела в объеме, равном объему удаленной из кисты жидкости.

Средний период наблюдения составил 21,7 мес. Полная облитерация кисты наступила у 29 больных (61,7%), частичный ответ — у 6 (12,8%), и у 12 (25,5%) пациентов кисты сохранялись в прежнем объеме. Из этих 12 пациентов четверо были в дальнейшем прооперированы.

N. Muscatiello et al. сообщили о случае полного излечения псевдокисты поджелудочной железы размерами 89×78 мм, располагающейся в хвосте поджелудочной железы, у мужчины 30 лет путем введения в нее 99% этанола, разбавленного 1:1 с физиологическим раствором. Через 18 мес. после процедуры признаков рецидива кисты обнаружено не было [20].

Ј. DeWitt et al. (2009) в рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность проведения абляции панкреатических кист этанолом и физиологическим раствором. Всего в исследование было включено 42 пациента. В первой группе (n=25) лаваж кисты выполнен этанолом, а во второй (n=17) — физиологическим раствором. В первой группе наблюдалось максимальное среднее процентное снижение площади поверхности кисты (42,9%). Во второй группе площадь кисты уменьшилась в среднем на 11,4%. Повторный лаваж этанолом выполнен у 76% пациентов первой группы и у 82,3% из второй. Полное излечение наступило в 33,3% случаев [26].

Исходя из данных литературы, идеальным «кандидатом» для абляции является киста, имеющая доброкачественный внешний вид без каких-либо признаков злокачественности, диаметром от 2 до 4 см, однокамерная или с малым количеством полостей и, наконец, не связанная с главным панкреатическим протоком [28].

Одним из факторов, которые сдерживают широкое применение данной процедуры, является отсутствие возможности подтвердить или опровергнуть диагноз злокачественного перерождения кисты, а также возможность ее динамического контроля [37].

Таким образом, несмотря на неплохие непосредственные и отдаленные исходы абляции кист поджелудочной железы с помощью химических агентов, необходимы дальнейшие исследования результатов этой процедуры, которая может стать безопасной альтернативой хирургическому вмешательству в лечении кистозных образований поджелудочной железы, не имеющих сообщений с главным панкреатическим протоком.

На протяжении многих лет **чрескожное дренирование** было стандартом лечения кист поджелудочной железы. Чрескожная пункция кисты поджелудочной железы предполагает либо простую аспирацию содержимого, либо установку катетера для длительного дренирования.

41

Как правило, процедура выполняется под контролем КТ или УЗИ. Ценность метода заключается в отсутствии необходимости созревания стенки псевдокисты [7, 50].

По сравнению с хирургической операцией, чрескожное дренирование кисты поджелудочной железы позволяет избежать травматичного вмешательства, но результаты и осложнения варьируются в разных исследованиях.

Так, по мнению D. B. Adams и M. C. Anderson (1992), в лечении псевдокист поджелудочной железы эффективность и число осложнений чрескожного дренирования и открытого оперативного вмешательства сопоставимы, и данные методы могут использоваться одинаково. С другой стороны, чрескожное дренирование связано с большим числом исходных неудач, частота которых достигает почти 50%, в то время как оперативное лечение дает 88% успеха [1].

Дренирование выполняют с помощью катетера 7–12F, который вводится в псевдокисту с помощью иглы с проводником или с помощью троакара. Для пункции, как правило, используют трансперитонеальный, забрюшинный, трансгастральный, чреспеченочный и трансдуоденальный доступы [31, 47, 48, 50].

Когда объем содержимого, выходящего из дренажа, становится минимальным, катетер удаляют. С помощью введения в просвет кисты через дренаж контрастного вещества можно следить за динамикой процесса [35].

Признавая данный метод эффективным в лечении кист поджелудочной железы, следует отметить, что он имеет высокий риск вторичного инфицирования, а наружный дренаж создает дискомфорт для пациента. Кроме того, катетер может закупориться или выпасть, что потребует повторной установки его или замены. Частота рецидивов в отдаленные сроки составляет почти 50%. Неудачи лечения связаны, как правило, с сообщением кисты с протоками поджелудочной железы или обструкцией главного панкреатического протока [32].

Использование чрескожного дренирования противопоказано пациентам, которые не могут самостоятельно обслуживать дренаж у себя дома, с обструкцией главного панкреатического протока, а также при наличии в кисте крови или секвестров [33, 38].

В поиске причин большого числа рецидивов на фоне лечения с применением чрескожного дренирования A. D'Egidio и M. Schein (1991) предложили делить псевдокисты поджелудочной железы в зависимости от этиологии (острый или хронический панкреатит), а также от состояния протоковой системы (связь кисты и протоков и проходимость последних). К кистам первой группы авторы отнесли постнекротические псевдокисты с нормальной анатомией поджелудочной железы и отсутствием связи с протоковой системой. Вторая группа включает постнекротические псевдокисты, развившиеся у пациентов на фоне хронического панкреатита, у которых имелось сообщение кисты с неизмененными панкреатическими протоками. К третьей группе были отнесены пациенты с хроническими ретенционными псевдокистами, у которых, по данным РХПГ, МРХПГ, КТ, имелось сообщение полости с измененным (обтурированным) панкреатическим протоком [16].

По мнению авторов, для пациентов первой группы чрескожное дренирование является методом выбора в лечении. Во второй группе чрескожное дренирование может быть использовано в некоторых случаях, однако методом выбора в такой ситуации должно быть внутреннее дренирование. Наконец, у пациентов с изменениями пан-

креатических протоков предпочтение следует отдавать операциям, направленным на коррекцию проходимости последних.

К аналогичным данным пришли А. В. Zhang и S. S. Zheng [57], которые на протяжении 12 лет наблюдали 73 пациента с кистами поджелудочной железы, разделенных на группы на основании классификации D'Egidio (1991).

В первой группе наиболее эффективным (82%) оказалось чрескожное дренирование, во второй, напротив, максимальную эффективность (92%) показало внутреннее дренирование. Резекции поджелудочной железы или корригирующие операции на протоковой системе оказались эффективными (80%) для пациентов третьей группы. Завершив свое исследование, авторы сделали выводы о том, что выбор способа лечения псевдокист поджелудочной железы зависит от ряда факторов: размера, количества, локализации кист и наличия осложнений. Однако наиболее важным фактором является этиология кисты, ее связь с протоковой системой и состояние проходимости последней. Таким образом, процедура чрескожного дренирования должна быть индивидуализирована на основе комплексной оценки всех факторов.

W. H. Nealon и E. Walser (2002) провели анализ результатов обследования и лечения 253 пациентов с псевдокистами поджелудочной железы за период с 1985 по 2000 гг. Авторы предложили свою классификацию кист поджелудочной железы.

І. Неизмененный проток / нет связи кисты с протоком.

II. Киста связана с неизмененным протоком.

III. Имеется стриктура протока в отсутствие связи с кистой.

IV. Киста связана с измененным протоком.

V. Панкреатический проток с полной обструкцией.

VI. Хронический панкреатит, нет связи кисты с протоком.

VII. Хронический панкреатит, имеется связь протока с кистой [40].

На основании проведенных наблюдений авторы сделали вывод о том, что анатомия панкреатического протока напрямую влияет на эффективность чрескожного дренирования, а также на общую продолжительность дренирования.

По мнению А. А. Aghdassi et al. (2006), чрескожное дренирование является методом выбора при незрелых или инфицированных кистах после острого панкреатита, но оно малоэффективно для псевдокист на фоне хронического панкреатита [45].

В настоящее время чрескожное дренирование кист поджелудочной железы чаще рассматривается как экстренная процедура при остром панкреатите или инфицированных кистах. Частота рецидива после этого вида лечения составляет около 70%, а панкреатические свищи наблюдаются более чем у 20% пациентов [46].

Среди преимуществ чрескожного дренирования большинство авторов называют низкую смертность, отсутствие необходимости проведения большой операции, наконец, отсутствие спаечного процесса при необходимости выполнения в дальнейшем внутреннего дренирования или иссечения кисты [1].

Таким образом, чрескожное дренирование псевдокист поджелудочной железы является методом выбора для пациентов с неизмененным панкреатическим протоком, а также для пациентов со стриктурой протока, но в случае отсутствия связи между протоковой системой и кистой. Первая успешная операция по дренированию псевдокисты поджелудочной железы была описана Вогета в 1882 г. [44], и до недавнего времени она оставалась единственным способом лечения псевдокист поджелудочной железы. Справедливости ради следует отметить, что и сегодня, несмотря на совершенствование малоинвазивных методов, оперативное вмешательство остается одним из методов выбора в лечении данной патологии.

На сегодняшний день показанием для **хирургичес-кой операции** являются:

- а) сложные псевдокисты (инфицированные, некротические);
- б) псевдокисты, связанные с протоком поджелудочной железы на фоне стриктуры последнего;
- в) подозрение на наличие кистозной неоплазии;
- г) псевдокисты поджелудочной железы и стеноз желчных протоков;
- е) осложнения (компрессия желудка или двенадцатиперстной кишки, перфорация и кровотечения и т. д.) [14].

В таких случаях хирургическое вмешательство позволяет не только удалить кисту или обеспечить отток содержимого в кишечную трубку, но и получить материал для гистологического исследования при подозрении на неоплазию.

Технически дренирование кисты может быть осуществлено с помощью цистодуодено-, цистогастро-, цистоеюностомии. Летальность при таких вмешательствах составляет в среднем 2,5% при 16% осложнений. Операция выполнима у 90–100% пациентов. Частота рецидивов составляет от 0 до 12% при наблюдении на протяжении 8 лет и зависит от локализации псевдокисты, а также ее этиологии [44, 46].

Дальнейшее развитие хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы связано с развитием лапароскопических технологий.

Лапароскопический доступ при псевдокистах впервые описали Frantzides et al. в 1994 г. [30]. С тех пор этот доступ приобретал все большую популярность по мере развития лапароскопической хирургии и стал альтернативой чрескожному дренированию, которое имеет высокую частоту рецидивирования.

Несмотря на то, что опыт лапароскопической хирургии при кистах поджелудочной железы небольшой, число публикаций на эту тему растет [15].

С помощью лапароскопической технологии можно не только выполнить формирование цистогастро- или цистоеюноанастомоза, но и провести санацию некротических участков при необходимости [8].

Наибольшее распространение получила цистогастростомия, которая может быть выполнена несколькими способами:

- трансгастрально через переднюю стенку желудка;
- эндогастрально с применением внутрипросветной оптики;
- через сальниковую сумку с формированием анастомоза с кистой по типу бок-в-бок.

По данным литературы, операция выполнима у 92% больных, необходимость конверсии возникает примерно в 6,7% случаев при «нулевой» летальности и частоте осложнений на уровне 9%. Рецидивы имеют место у 3% пациентов [8, 39].

N. Ната и В. J. Аттогі (2010) провели анализ результатов лечения 28 пациентов с псевдокистами поджелудочной железы, в т. ч. у 17 пациентов было выполнено лапароскопическое трансгастральное, у 3 — эндогастральное дренирование, у 4 — формирование цистогастростомы через сальниковую сумку [33].

Пять пациентов были оперированы под контролем УЗИ, и у одного пациента проведено наружное дренирование.

Средняя продолжительность операции составила 118 мин. (от 25 до 300). В одном случае (3,3%) был переход на открытую лапаротомию, процент осложнений — 3,3%, летальных исходов не было. Средние сроки госпитализации — 2 сут. (от 1 до 7 сут.). В сроки до 48 мес. после операции рецидивы имели место у 2 пациентов (7,1%).

Таким образом, хирургическое вмешательство (открытая операции или лапароскопия) при всех своих «недостатках» продолжает играть важную роль в лечении ряда пациентов с псевдокистами поджелудочной железы. Эндоскопическое или чрескожное дренирование вместе с хирургической операцией являются взаимодополняющими, а не противоречащими друг другу методами в лечении псевдокист поджелудочной железы [53].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе отсутствуют проспективные контролируемые исследования, сравнивающие непосредственные и отдаленные результаты чрескожных, хирургических и эндоскопических методов лечения псевдокист поджелудочной железы. В этой связи выбор варианта лечения в большей степени зависит от предпочтений клиники, наличия подготовленных кадров и аппаратуры и т. д. Вместе с тем большинство авторов придерживается мнения о перспективности эндоскопического дренирования, а при его невозможности — выполнении лапароскопической трансгастральной цистогастростомии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Данилов М. В. Хирургия поджелудочной железы : руководство для врачей / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. М. : Медицина, 1995. 512 с.
- 2. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. М.: Медицина, 2005. 504 с.
- 3. Псевдокисты поджелудочной железы при рецидивирующем панкреатите: традиционная или минимально инвазивная хирургия/эндотерапия. Проблемы выбора стратегии лечения / М. В. Данилов, В. П. Глабай, В. Г. Зурабиани, А. В. Гаврилин // Клінічна хірургія. 2011. № 1. С. 35–40.
- 4. Современный подход к лечению кист поджелудочной железы при хроническом панкреатите / И. В. Карюхин, С. В. Тарасенко, Т. С. Рахмаев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2013. N 5. С. 5–12.
- кий журнал. 2013. № 5. С. 5-12. 5. Щастный А. Т. Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы /

- А. Т. Щастный // Новости хирургии. 2009. № 2. С. 14-25.
- 6. Adams D. B. Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst / D. B. Adams, M. C. Anderson // Annals of Surgery. 1992. Vol. 215, No 6. P. 571.
- 7. Andren-Sandberg A. Management of pancreatic pseudocysts in relation to pain relief / A. Andren-Sandberg, A. Björkman, Z. Zdanowski // Acta Chirurgica Scandinavica. 1990. Vol. 156, No 4. P. 317–321.
- 8. Bhattacharya D. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature / D. Bhattacharya, B. J. Ammori // Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. 2003. Vol. 13, No 3. P. 141–148.
- 9. Binmoeller K. F. Endoscopic treatment / K. F. Binmoeller, N. Soehendra // The Pancreas / Ed. H. Beger [et al.]. 1998. Vol. 2. P. 794–807.

- 10. Bradley E. L. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management / E. L. Bradley, J. L. Clements, A. C. Gonzalez // The American Journal of Surgery. 1979. Vol. 137, No 1. P. 135–141.
- 11. Byrne M. F. Pancreatic pseudocysts / M. F. Byrne, R. M. Mitchell, J. Baillie // Current Treatment Options in Gastroenterology. 2002. Vol. 5, No 5. P. 331–338.
- 12. Callery M. Surgical treatment of pseudocysts after acute pancreatitis / M. Callery, W. Meyers // The Pancreas / Ed. H. Beger [et al.]. Oxford: Blackwell Sci., 1998. Vol. 1. P. 614–626.
- 13. Concentration-dependent ablation of pancreatic tissue by EUS-guided ethanol injection / K. Matthes [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2007. Vol. 65, No 2. P. 272–277.
- 14. Cooperman A. M. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts / A. M. Cooperman // Surgical Clinics of North America. 2001. Vol. 81, No 2. P. 411–419.
- 15. Current therapeutic modalities of pancreatic pseudocyst / V. Surlin [et al.] // Current Health Sciences Journal. 2013. Vol. 39. No. 4. P. 253–258.
- 16. D'Egidio A. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications / A. D'Egidio, M. Schein // British Journal of Surgery. 1991. Vol. 78, No 8. P. 981–984.
- 17. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts / R. A. Kozarek, C. M. Brakyo, J. Harlan [et al.] // Gastrointest. Endosc. 1985, No 31. P. 322–328.
- 18. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts / H. C. Oh [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 140, No 1. P. 172–179.
- 19. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections / C. Fabbri [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 2012. Vol. 4, No 11. P. 479–488.
- 20. Endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage of a pancreatic fluid collection / N. Muscatiello [et al.] // Endoscopy. 2006. Vol. 38, No 9. P. 951–951.
- 21. Endoscopic ultrasound-guided treatments: are we getting evidence based a systematic review / C. Fabbri [et al.] // WJG. 2014. Vol. 20, No 26. P. 8424–8448.
- 22. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study / S. I. Gan [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2005. Vol. 61, No 6. P. 746–752.
- 23. EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts / S. Varadarajulu [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2008. Vol. 68, No 4. P. 649–655.
- 24. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma / C. Jürgensen [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. 2006. Vol. 63, No 7. P. 1059–1062.
- 25. EUS-guided ethanol injection of normal porcine pancreas: a pilot study / H. Aslanian [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2005. Vol. 62, No 5. P. 723–727.
- 26. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study / J. DeWitt [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2009. Vol. 70, No 4. P. 710–723.
- 27. EUS-guided injection of paclitaxel (OncoGel) provides therapeutic drug concentrations in the porcine pancreas (with video) / K. Matthes [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2007. Vol. 65, No 3. P. 448–453.
- 28. EUS-guided pancreatic cyst ablation : a critical review (with video) / H. C. Oh, W. R. Brugge // Gastrointestinal Endoscopy. 2013. Vol. 77, No 4. P. 526–533.
- 29. Evaluation of therapeutic options for pancreatic pseudocysts / G. V. Aranha [et al.] // Archives of Surgery. 1982. Vol. 117, No 5. P. 717–721.
- 30. Frantzides C. T. Laparoscopic management of a pancreatic pseudocyst / C. T. Frantzides, K. A. Ludwig, P. N. Redlich // Journal of Laparoendoscopic Surgery. 1994. Vol. 4, No 1. P. 55–59.
- 31. Grace P. A. Modern management of pancreatic pseudocysts / P. A. Grace, R. C. N. Williamson // British Journal of Surgery. 1993. Vol. 80, No 5. P. 573–581.

 32. Habashi S. Pancreatic pseudocyst / S. Habashi,
- 32. Habashi S. Pancreatic pseudocyst / S. Habashi, P. V. Draganov // WJG. 2009. Vol. 15, No 1. P. 38–47.
- 33. Hamza N. Laparoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: a methodological approach / N. Hamza, B. J. Ammori // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2010. Vol. 14, No 1. P. 148–155.
- 34. Jedlicka R. Eine Nervenoperationsmethode der Pancreaspseudozysten (Pancreato-gastrostomie) / R. Jedlicka //

- Zentralb Chir. 1923. Vol. 184. P. 80–84.
- 35. Khanna A. K. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma / A. K. Khanna, S. K. Tiwary, P. Kumar // International Journal of Inflammation. 2012. Vol. 2012. P. 279476.
- 36. Khawaja F. I. Endoscopic drainage of a pancreatic pseudocyst-gastric fistula / F. I. Khawaja, L. P. Goldman // Gastrointest Endosc. 1983, No 29. P. 171.
- 37. Lee K. H. Interventional endoscopic ultrasonography: present and future / K. H. Lee, J. K. Lee // Clinical Endoscopy. 2011. Vol. 44, No 1. P. 6–12.
- 38. Long term results of percutaneous catheter drainage of pancreatic pseudocysts / E. Criado [et al.] // Surgery, Gynecology & Obstetrics. 1992. Vol. 175, No 4. P. 293—298.
- 39. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery —experience from a tertiary centre / C. Palanivelu [et al.] // Surgical Endoscopy. 2007. Vol. 21, No 12. P. 2262–2267.
- 40. Nealon W. H. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage) / W. H. Nealon, E. Walser // Annals of surgery. 2002. Vol. 235, No 6. P. 751.
- 41. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection / H. C. Oh [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2008. Vol. 67, No 4. P. 636–642.
- 42. Open treatment in severe pancreatitis / P. Padalino, O. Chiara, P. De-Rai [et al.] // Chir. Ital. 1995. Vol. 47. P. 35–42.
- 43. Our experience in the management of pancreatic pseudocysts / L. S. Pezzullo [et al.] // Hepatogastroenterology. 1990. Vol. 37, No 3. P. 324–326.
- 44. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment / E. Rosso, N. Alexakis, P. Ghaneh [et al.] // Dig. Surg. 2003. Vol. 20. P. 397–406.
- 45. Pancreatic pseudocysts when and how to treat? / A. A. Aghdassi [et al.] // HPB. 2006. Vol. 8, No 6. P. 432–441.
- 46. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? / M. M. Lerch, A. Stier, U. Wahnschaffe, J. Mayerle // Dtsch. Arztebl. Int. 2009. —Vol. 106, No 38. P. 614–621.
- 47. Percutaneous drainage for treatment of infected pancreatic pseudocysts / M. Cantasdemir [et al.] // Southern Medical Journal. 2003. Vol. 96, No 2. P. 136–140.
- 48. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases / E. VanSonnenberg [et al.] // Radiology. 1989. Vol. 170, No 3. P. 757-761.
- 49. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients / R. Heider [et al.] // Annals of Surgery. 1999. Vol. 229, No 6. P. 781–787.
- 50. Pitchumoni C. S., Agarwal N. Pancreatic pseudocysts: when and how should drainage be performed? / C. S. Pitchumoni, N. Agarwal // Gastroenterology Clinics of North America. 1999. Vol. 28, No 3. P. 615–639.
- 51. Possibilities of interventional endoscopic ultrasound / M. Nishimura [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 2012. Vol. 4, No 7. P. 301–305.
- 52. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions / H. J. Lee [et al.] // Clinical Radiology. 2011. Vol. 66, No 4. P. 315–321.
- 53. The role of surgery in pancreatic pseudocyst / W. Y. Yin [et al.] // Hepatogastroenterology. 2005. Vol. 52, No 64. P. 1266–1273
- 54. Sankaran S. The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts / S. Sankaran, A. J. Walt // British Journal of Surgery. 1975. Vol. 62, No 1. P. 37–44.
- 55. Tumor size and location correlate with behavior of pancreatic serous cystic neoplasms / M. A. Khashab [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. 2011. Vol. 106, No 8. P. 1521–1526.
- 56. Varadarajulu S. Graded dilation technique for EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections: an assessment of outcomes and complications and technical proficiency (with video) / S. Varadarajulu, A. Tamhane, J. Blakely // Gastrointestinal Endoscopy. 2008. Vol. 68, Vol. 4. P. 656-666.
- 57. Zhang A. B. Treatment of pancreatic pseudocysts in line with D'Egidio's classification / A. B. Zhang, S. S. Zheng // WJG. 2005. Vol. 11, No 5. P. 729–732.

УДК 616.37-006.2-08

КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.П.Кошель^{1,2}, С.С.Клоков^{1,2}, Е.С.Дроздов³, А.В.Красноперов¹, Т.В.Дибина¹, Н.С.Рудая¹ ¹Медицинский центр им. Г.К.Жерлова, Северск, Россия

 2 Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Ключевые слова: поджелудочная железа, кисты поджелудочной железы, пункционно-дренирующие вмешательства, операции, лечение

Лечение кист поджелудочной железы является одной из актуальных тем современной панкреатологии. В статье представлен литературный обзор вариантов лечения. Описаны различные методики и подходы в лечении кистозных образований поджелудочной железы, произведена оценка их эффективности в различных ситуациях.

УДК 616.37-006.2-08

КІСТИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.П.Кошель^{1,2}, С.С.Клоков^{1,2}, Є.С.Дроздов³, А.В.Краснопьоров¹, Т.В.Дібіна¹, Н.С.Рудая¹ ¹Медичний центр ім. Г.К.Жерлова, Северськ, Росія ²Сибірський державний медичний

університет, Томськ, Росія ³Томський обласний онкологічний диспансер, Томськ, Росія

Ключові слова: підшлункова залоза, кісти підшлункової залози, пункційно-дренувальні втручання, операції, лікування

Лікування кіст підшлункової залози є однією з актуальних тем сучасної панкреатології. У статті представлено літературний огляд варіантів лікування. Описані різні методики і підходи в лікуванні кістозних утворень підшлункової залози, проведена оцінка їх ефективності в різних ситуаціях.

PANCREATIC CYSTS: TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

A. P. Koshel^{1,2}, S. S. Klokov^{1,2}, E. S. Drozdov³, A.V. Krasnoperov¹, T. V. Dibina¹, N. S. Roudaya¹ ¹Medical center n. a. G. K. Zherlov, Seversk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia ³Tomsk regional oncological clinic, Tomsk, Russia

Key words: pancreas, pancreatic cysts, puncture-draining intervention, surgery, treatment

Treatment of pancreatic cysts is one of the important topics of modern pancreatology. The article presents a literature review of treatment options. Various methods and approaches in the treatment of pancreatic cystic formations are described, their effectiveness in different situations is evaluated.

УДК 616.37-002

Актуальні аспекти формування хронічного біліарного панкреатиту

Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, дискінезія жовчовивідних шляхів, біліарний сладж, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба, дисфункція сфінктера Одді, постхолецистектомічний синдром

Захворювання органів травлення невпинно зростають у всьому світі, що пов'язано із збільшеним вживанням алкоголю, надмірним споживанням гострої та жирної їжі, курінням, психоемоційними факторами, зниженням соціального рівня населення, супутньою патологією. За останні роки поширеність захворювань органів травлення серед населення України збільшилась на 24,7%, захворюваність— на 8,7%, смертність— на 14,0% [22].

Хронічний панкреатит (ХП) є однією з найпоширеніших, найактуальніших проблем у сучасній гастроентерології через труднощі в ранній діагностиці та низьку ефективність лікування. ХП являє собою хронічне, тривалістю понад 6 міс., прогресивне захворювання, що характеризується запально-дистрофічними і, меншою мірою, некротичними змінами в підшлунковій залозі (ПЗ), порушенням прохідності її проток, повторними загостреннями і поступовим заміщенням паренхіми органа сполучною тканиною з розвитком його екзо- та ендокринної недостатності.

ХП — це поліетіологічне захворювання. Основні етіологічні фактори: алкоголізм, захворювання печінки та жовчовивідних шляхів (ЖВШ), гіперліпідемія, дія хімічних речовин (включаючи ліки), захворювання дванадцятипалої кишки (ДПК), недостатність білка в їжі, спадкові чинники, гіперпаратиреоїдизм, муковісцидоз, травми ПЗ, алергія.

Захворюваність на ХП у різних країнах Європи становить від 4 до 8 випадків на 100 тис. населення на рік, а поширеність — 200–500 хворих на 100 тис. Помітна певна залежність частоти ХП від соціально-економічного рівня країни. Найвищий рівень захворювання спостерігається як у бідних країнах, що пов'язано з недостатнім харчуванням, так і у розвинених — через підвищене вживання алкоголю та тваринних жирів. Захворювання має тенденцію до зростання. У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» — середній вік пацієнтів із таким діагнозом значно знизився із 50 до 39 років, а також на 30% збільшилась кількість жінок. Частота виникнення патології постійно зростає, що пов'язано із підвищеним споживанням алкоголю і покращенням методів діагностики, в тому числі і захворювань гепатобіліарної системи.

До числа найбільш поширених причин розвитку ХП відносяться ураження печінки і ЖВШ. За різними даними світової наукової літератури, у 35–60% випадків патологія ЖВШ визнана фактором, що призводить до виникнення ХП [14]. Близько третини населення усієї планети страждає на біліарну патологію. Патологія біліарної системи характеризується широкою розповсюдженістю, різноманітністю клінічних проявів, розвитком ускладнень. Тому своєчасна кваліфікована діагностика, раціональне лікування та профілактика мають велике значення і можуть запобігти розвитку низки ускладнень. Протягом останніх десятиліть спостері-

46

гається невпинний ріст захворювань біліарно-панкреатодуоденальної зони.

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням обміну холестерину та/або білірубіну в поєднанні з іншими чинниками, що призводять до утворення каменів у жовчному міхурі (ЖМ) і є однією з найчастіших причин виникнення хронічного біліарного панкреатиту (ХБП), який протягом останніх років має тенденцію до зростання. Захворюваність на ЖКХ з кожним десятиріччям збільшується у два рази. Також статистичні дані свідчать про омолодження даної патології. В Україні поширеність ЖКХ становить 5–12%, тоді як у країнах Північної Америки та Європи, де населення вживає переважно їжу, багату на холестерин, становить 30%.

На думку В. Х. Василенко, «ЖКХ — це плата за довге і ситне життя» [3]. Фактори ризику об'єднують поняття «чотирьох f»: 1) female over forty (жінки, старші 40), 2) fat (схильність до ожиріння), 3) flatulent (метеоризм), 4) fertile (спроможні до народження). Жінки на ЖКХ хворіють у 2 рази частіше, ніж чоловіки. Це зумовлено гормональними впливами на обмін холестерину. Естрогени пригнічують синтез жовчних кислот, збільшуючи при цьому концентрацію холестерину в жовчі. Також часто у жінок під час вагітності спостерігається підвищений вміст холестерину в жовчі, що є наслідком гормональних змін [19].

Вперше жовчні камені людини були описані ще у XIV столітті. Розрізняють такі типи каменів: холестеринові (містять холестерин), пігментні (містять білірубін і його полімери), вапняні (складаються з вуглекислого вапна) і змішані.

Холестеринові камені округлої чи овальної форми, білого або жовтого кольору, гладкі, на розрізі мають променисту будову. Пігментні камені містять білірубін і глину, вони завжди є множинними, дрібні, чорного кольору. Змішані камені є різними за кольором, формою і величиною. У 80–90% хворих на ЖКХ мешканців Європи та Північної Америки утворюються холестеринові камені, а у мешканців Азії та Африки переважають пігментні камені.

Ще у 1901 р. відомий вчений Е. Оріе пояснив механізм розвитку даної патології — виникнення біліарно-панкреатичного рефлюксу при обтурації сфінктера Одді (СО) конкрементом (теорія спільної протоки) [16]. Ця теорія пояснюється анатомічними особливостями місць впадінь у ДПК загальної жовчної та панкреатичної проток.

Як відомо, тиск у загальній жовчній протоці (250 мм вод. ст.) нижчий, ніж у вірсунгіановій (300–500 мм. вод. ст), що запобігає закиду жовчі у протоку ПЗ. Слизова оболонка протоків резистентна до суміші жовчі та панкреатичних ферментів при нормальному тиску в протоковій системі. Її резистентність порушується при гіпертензії. При тривалій взаємодії жовчі і панкреатичного секрету відбувається

НОЯБРЬ 2015

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

звільнення зв'язаних жовчних кислот, які пошкоджують захисний бар'єр проток ПЗ.

При подразненні дрібними конкрементами великого дуоденального сосочка (ВДС) розвивається запальний процес у ньому (папіліт), а згодом формується стеноз.

При проходженні конкременту у ДПК запальний процес у ПЗ стихає, а при його затримці наростає гіпертензія, утруднюється відтік панкреатичного секрету і, відповідно, виникають холедохо- та дуоденопанкреатичний рефлюкси. Клінічно це все проявляється виникненням і наростанням больового синдрому [25].

Ще у 1884 р. була проведена операція по видаленню конкременту, що знаходився в отворі ВДС. Це явище описали двоє вчених, іменами яких його названо хворобою Дель Вале — Донована (або первинний стенозуючий папіліт), і визнано як причину механічної жовтяниці за відсутності каменів у ЖМ.

Вторинний стеноз ВДС виникає після його травматизації при проходженні дрібних конкрементів або внаслідок патологічних змін з боку ДПК чи слизової оболонки холедоха.

Не завжди холедохолітіаз призводить до розвитку ХБП. Найчастіше це ампулярний літіаз та конкременти ВДС. У більшості випадків камені в ампулі ВДС мають жовчне походження, але є дані про панкреатогенний літіаз з виникненням панкреатиту і жовтяниці. Наявність у ЖМ конкрементів діаметром до 5 мм збільшує ризик виникнення ХП у 4 рази [1].

ЖКХ часто поєднується з іншими захворюваннями. Багато дослідників та науковців стверджують, що ЖКХ не є самостійною нозологічною одиницею, а завжди поєднується із хронічним холециститом, який вважають початковою (фізико-хімічною) стадією [13]. Хронічний холецистит — хронічне запальне захворювання стінки ЖМ, що супроводжується порушенням його моторної функції і всмоктувальної здатності, зміною структури і властивостей жовчі (дисхолія) з частим залученням до процесу жовчних судин (ангіохоліт) і проток (холангіт).

Важливою ознакою розвитку ЖКХ на ранніх стадіях є виявлення біліарного сладжу (БС) у ЖМ. БС є початковою стадією утворення конкрементів, виникає внаслідок порушення біохімічного складу жовчі, що призводить до преципітації її основних компонентів [9]. Термін «biliaris» (лат.) означає «жовтий», «sladge» (англ.) — осад, випадання на дно ЖМ солей кальцію і натрію, жовчних кислот, пігментів, холестерину (ХС), білірубіну, слизу.

У нормі жовч — це жовта або коричнева в'язка рідина, основними компонентами якої є жовчні кислоти, жовчні пігменти, ХС, вода і фосфоліпіди. ХС в перекладі з давньогрецької мови — «тверда частина жовчі». Жовчні кислоти і лецитин підтримують ХС у рідкому стані, тобто запобігають його кристалізації [11].

Виникненню БС сприяють перенасичення жовчі ХС, порушення співвідношення у ній компонентів, наявність пронуклеарів (глікопротеїни слизу, імуноглобуліни, іонізований кальцій, білірубін, фосфоліпіди) та антинуклеарів (аполіпопротеїни А1 і А2, жовчні кислоти, лецитин, ацетилсаліцилова кислота).

На УЗД БС має вигляд хмарки з множинними ехопозитивними часточками без акустичної тіні в просвіті ЖМ. Проте УЗД не завжди є інформативним, а саме коли включення великих розмірів і не дають акустичної тіні. Найбільш достовірним методом виявлення БС є мікроскопія жовчі, що зібрана при гастродуоденальному зондуванні.

Розрізняють 3 типи БС: мікролітіаз (дрібні гіперехогенні включення без акустичної тіні), згустки замазкоподіб-

ної жовчі і поєднання обох цих видів [12]. БС може зникати самостійно, а може бути субстратом для подальшого формування конкрементів. Сладж, що містить мікроліти, може вільно проходити по всій протоковій системі, подразнюючи слизову оболонку жовчних шляхів, при цьому викликаючи біль. За новими даними, причиною нез'ясовавних болей у правому підребер'ї у 83% пацієнтів може бути БС.

Одне з найбільш частих ускладнень є виникнення ХБП. БС виявляють у 50% хворих на ХП. У 90% випадків при сладжі спостерігається гіпотонус СО, і відбувається рефлюкс жовчі у вірсунгіанову протоку. За даними японських дослідників, БС є маркером раннього раку ЖМ. Тому рекомендують ендоскопічну катетеризацію з цитологічним дослідженням БС на наявність атипових клітин.

Рання діагностика БС та відповідне раціональне лікування має важливе клінічне значення через велику імовірність подальшого розвитку різноманітних ускладнень біліарно-панкреатичної зони.

Захворювання гастродуоденальної системи часто супроводжують ЖКХ і сприяють рецидивам ХБП. Частота ЖКХ та супутніх ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної ділянки становить близько 25–27% [21]. При цьому підвищується кислотність шлункового соку, обумовлена гіпергастринемією, що є надмірною стимуляцією для ПЗ і при додатковому утрудненні відтоку її секрету призводить до внутрішньопротокової гіпертензії і загострення патологічного процесу.

Серед біліарної патології, що призводить до виникнення ХП, виділяють також дискінезії ЖВШ, які проявляються порушенням моторно-евакуаторної функції ЖМ та жовчних шляхів. Дискінезії можуть бути як самостійним захворюванням, так і супроводжувати ЖКХ, холецистит. Частка дискінезій у системі захворювань жовчовидільної системи складає 12–25%.

Серед причин розвитку виділяють аліментарні причини (харчова алергія, нерегулярне харчування, вживання низькокалорійної, смаженої, жирної їжі в поєднанні з малорухомим способом життя), порушення нервової регуляції роботи ЖМ, зміни рівня гормонів ШКТ і ендокринних залоз (клімакс, недостатність наднирникових залоз, одиночні кісти і полікістоз яєчників, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, ожиріння, цукровий діабет), наявність виразкової хвороби, гастриту, дуоденіту, захворювань хребта. Запальний процес у слизовій оболонці ДПК призводить до порушення секреції гормону холецистокініну-панкреозиміну (ХК-ПЗ), який відіграє головну роль у регуляції моторики.

Дискінезії поділяють на гіпокінетичні (атонічні) — при переважанні тонусу парасимпатичної нервової системи та гіперкінетичні (спастичні) — при переважанні тонусу симпатичної нервової системи. При першому типі виявляють збільшення ЖМ, сповільнення його скоротливої функції, застій жовчі. При другому типі спостерігаються протилежні зміни: пришвидшене скорочення ЖМ, зменшення кількості жовчі у ньому, виділення жовчі невеликими порціями.

При обох типах дискінезій у результаті неузгодженої роботи ЖМ і сфінктерів жовчних проток порушується надходження жовчі в просвіт ДПК, що призводить до виникнення ХБП та інших розладів травлення.

За статистикою, в основному хворіють жінки — в 10 разів частіше, ніж чоловіки. Часто хворіють вагітні, оскільки знижується тонус матки, кишечника, жовчних шляхів.

У разі тривалого перебігу поступово розвивається ушкодження рецепторного апарату нервових клітин, відбуваються морфологічні зміни слизової оболонки ЖМ з

розвитком його запалення. Тому дискінезії розглядають як попередню стадію холециститу.

Тривала гіпомоторна дискінезія ЖМ і спазм СО призводять до застою жовчі, порушення її колоїдної стабільності, розвитку запального процесу з утворенням каменів.

Також причиною розвитку ХБП можуть бути анатомічні особливості жовчних і панкреатичних протоків, місця їх з'єднань, їх довжина і діаметри. За статистикою, довгий і широкий холедох в декілька разів підвищує ризик виникнення ХП, ніж при наявності у пацієнта середньостатистичного загального жовчного протоку.

Морфологічно ХБП характеризується дегенеративними ураженнями паренхіми залози, рівномірним розширенням чи стенозом головної панкреатичної протоки на певній ділянці.

Протікання ЖКХ в багатьох випадках супроводжується супутніми захворюваннями органів травлення, а саме гепатопанкреатобіліарної зони. Протягом останніх років ЖКХ має тенденцію до зростання як у країнах Європи, так і в Україні. Відповідно збільшується кількість холецистектомій (XE). Хоча XE є основним етіопатогенетичним методом лікування, але далеко не завжди вирішує проблему і навіть може спровокувати загострення чи прогресування супутньої патології. Серед органів гепатопанкреатодуоденальної зони видалення ЖМ найчастіше відображається на функціонуванні ПЗ. За даними В. А. Зоріної та ін. авторів, при дослідженні хворих після ХЕ у 85% відмічено підвищений вміст в крові а,-антитрипсину, при чому в 34,7% випадків показники переважають норму більше ніж у 2 рази. Своєчасна і технічно грамотно виконана операція, особливо на початкових стадіях ЖКХ, не впливає на функціональний стан ПЗ. При повному відновленні прохідності жовчних і панкреатичних шляхів знижується ступінь вираженості патологічних процесів у ПЗ, наступає регенерація панкреатоцитів і підвищується їх активність. Репаративні процеси починаються зі строми і характеризуються зворотним розвитком сполучної тканини, переходять на паренхіму, що сприяє відновленню функціональної активності залози. Але при тривалому процесі повне відновлення не наступає.

Майже третину хворих, що перенесли в анамнезі XE, продовжують турбувати абдомінальні болі та диспепсичні розлади. Їх наявність пов'язана із двома основними чинниками: як порушеним обміном холестерину (етіологічний чинник ЖКХ), так і тим, що виділення жовчі проходить у нових анатомо-фізіологічних умовах (за відсутності ЖМ) [10].

Випадіння фізіологічної ролі ЖМ, а саме — концентрації жовчі у міжтравний період і викид її у ДПК під час їжі супроводжується порушенням пасажу жовчі у кишку та розладами травлення [8]. При зміні хімічного складу жовчі та її хаотичному надходженні порушується перетравлення і всмоктування жирів і інших речовин ліпідної природи, що веде до зменшення бактерицидності дуоденального вмісту, мікробного обсіменіння ДПК, ослаблення росту і функціонування нормальної кишкової мікрофлори, розладів печінково-кишкової циркуляції і зниження загального пулу жовчних кислот. Під впливом мікрофлори жовчні кислоти підлягають передчасній декон'югації, що призводить до ураження слизової оболонки ДПК, виникнення дуоденіту, ентериту, коліту, холагенної діареї [4].

Часто після ХЕ спостерігається порушення ферментативноутворювальної функції ПЗ, що призводить до загострення панкреатиту. Частота виявлення ХП після перенесеної ХЕ становить 15–90% [6].

Всі патологічні прояви, що виникають після проведення ХЕ, об'єднані під однією назвою — постхолецистектомічний синдром (ПХЕС). До терміну «ПХЕС» відноситься компенсаторна дилатація загальної жовчної протоки зі зниженою скорочувальною функцією, дисфункція і спазм СО, хронічна дуоденальна непрохідність, вторинна панкреатична недостатність, холагенна діарея [7]. СО являє собою фіброзно-м'язовий футляр, що містить кінцеві частини спільної жовчної та панкреатичної проток і спільний канал, що проходить через стінку ДПК.

СО виконує важливі функції, а саме — виділення жовчі і панкреатичного секрету в ДПК під час травлення і запобігає зворотному надходженню дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки.

XK- $\Pi 3$ — це гормон, що виробляється слизовою оболонкою ДПК і сприяє скороченню ЖМ та розслабленню СО при надходженні їжі у кишку. Поза травленням відбуваються протилежні зміни — розслаблення ЖМ та підвищення тонусу СО.

Слизовою оболонкою ЖМ виробляється антагоніст ХК-ПЗ — антихолецистокінін, який розслаблює ЖМ і підвищує тонус СО у період спокою. При видаленні ЖМ дія антихолецистокініну припиняється, і, відповідно, формується дисфункція СО, у більшості випадків з переважанням його спазму [17]. Дисфункція СО виявляється у 30% хворих на ХП [15]. Вона може бути первинною і вторинною. Первинна пов'язана зі зменшенням м'язової маси ЖМ і зниженням чутливості рецепторного апарату до нейрогуморальної стимуляції. Вторинна спостерігається при структурних змінах (стенози протоків і сфінктерів), хронічних запальних процесах позапечінкової біліарної системи, також може спостерігатися при гормональних розладах, вагітності, гепатитах, цирозах, лікуванні соматостатином, цукровому діабеті.

Розрізняють 2 типи порушення тонусу СО: гіпо- і гіпертонус. При першому типі відбувається рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну і панкреатичну протоки з розвитком запального процесу у ПЗ та жовчних шляхах. При другому типі ускладнюється вихід жовчі і панкреатичного секрету в ДПК, підвищується тиск в загальній жовчній і панкреатичній протоках, і відповідно наростає больовий синдром.

Також дисфункцію СО поділяють на біліарну (дисфункція сфінктера холедоха) та панкреатичну (дисфункція сфінктера панкреатичної протоки), що є важливим для диференціальної діагностики патологічного процесу [5].

Дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія мають вагоме значення у розвитку дисфункції СО, що проявляється дуодено-біліарно-панкреатичними рефлюксами. Слизова оболонка ДПК виробляє ентерокіназу, яка активує ферменти ПЗ. Активований трипсин викликає коагуляційний некроз паренхіми з лейкоцитарною інфільтрацією, фосфоліпази А і В пошкоджують фосфоліпідний шар мембран панкреатоцитів, еластаза уражає еластичну оболонку судин, викликаючи геморагії, калікреїн підвищує проникність судинної стінки, що призводить до просочування рідини, тобто до набряку залози [7].

Розвитку ХБП сприяють також хронічні захворювання печінки (гепатити, цирози, стеатози). Це пояснюється тим, що при ураженнях печінки утворюється патологічно змінена жовч, яка містить велику кількість вільних радикалів, які при потраплянні у панкреатичні протоки викликають преципітацію білків, утворення каменів, виникнення запалення [24].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП, стеатоз) і ХП є взаємозв'язаними, тобто кожне з цих захворювань може передувати іншому. Поширення даного захворювання становить близько 30% в країнах Європи та зростає до 90% за наявності ожиріння. НАЖХП розглядається як печінкова маніфестація метаболічного синдрому. Відомі три механізми накопичення ліпідів в печінці: надмірне надходження, надмірний синтез самим органом та недостатнє їх виведення [23].

При тривалому прогресуючому перебігу ХП розвивається інкреторна недостатність ПЗ (цукровий діабет), інсулінорезистентність. Одним із механізмів, що пояснює розвиток НАЖХП при ХП є те, що при інсулінорезистентності підвищується активність ферменту синтетази жирних кислот, яка продукує надлишок тригліцеридів та ХС. Систематичне вживання жирної їжі призводить до підвищеної продукції ХК-ПЗ і ліполітичних ферментів при нормальному об'ємі секрету та бікарбонатів. У результаті відбувається преципітація білків з утворенням «білкових пробок», порушується відтік секрету, розвивається запалення ПЗ. Вільні жирні кислоти, що утворюються при гідролізі тригліцеридів, під впливом ліпази чинять ліпоцитотоксичну дію на ПЗ, що проявляється пригнічувальним впливом збільшеної концентрації ліпідів на функцію В-клітин, внаслідок чого виникає ендокринна недостатність. Внутрішньосекреторна недостатність виникає значно пізніше, ніж зовнішньосекреторна, і пояснюється тим, що інсулоцити краще зберігаються, ніж ацинарні клітини, завдяки наявності в них механізму блокування апоптозу.

Також уже доведено, що при ураженні печінки вірусами гепатиту В і С існує можливість їх реплікації у паренхімі ПЗ (ацинарних, протокових, ендокринних клітинах) та ініціації автоімунних процесів, направлених на β-клітини ПЗ, що супроводжується зниженням секреції інсуліну у хворих з цукровим діабетом 2-го типу [20].

Часто такі захворювання, як глистні інвазії, кісти ПЗ, поліпи ЖМ порушують відтік жовчі, сприяючи застійним процесам, що призводить до порушення колоїдної структури жовчі. У літературі описані різні види гельмінтозів (аскаридоз, опісторхоз, анкілостомоз, ехінококоз, стронгілоїдоз), що мають механічний, токсичний, рефлекторний, алергічний вплив як на панкреатобіліарну систему, так і на організм в цілому. Паразитарний панкреатит деякі вчені виділяють як окрему форму захворювання.

Одним з найпоширеніших гельмінтозів, що призводить до ураження ПЗ, є аскаридоз. Аскариди заповзають в

головку та додаткові протоки ПЗ, що викликає порушення відтоку панкреатичного секрету, гіпертензію в протоковій системі і розвиток панкреатиту. При тривалому перебуванні аскарид у ПЗ можливий розвиток абсцесу, закупорка протоків скупченням яєць аскарид.

Ураження ПЗ при опісторхозі спостерігається у третини пацієнтів, при цьому порушуються інкреторна та екскреторна функції. У цих хворих захворювання є тривалим, оскільки ці гельмінти паразитують в організмі людини близько 20 років і сприяють розвитку ХП.

Ехінококова кіста, що розташовується в головці ПЗ, здавлює загальну жовчну протоку, порушує відтік панкреатичного соку, що поряд з токсичною дією даного гельмінту призводить до запалення ПЗ.

Наступною причиною розвитку ХБП є перехід запального процесу з ЖМ, жовчних проток на ПЗ по венозних і лімфатичних судинах за відсутності біліарно-панкреатичного рефлюксу. При лімфогенному ураженні зазвичай ушкоджується голівка, що пояснюється анатомічною близькістю розташування її та ЖМ. Джерелом ураження є ланцюг збільшених лімфатичних вузлів, що йдуть від запаленого ЖМ до голівки ПЗ [2].

Особливістю ХБП, що відрізняє його від інших форм, є наявність екзокринної недостатності ПЗ та хронічної біліарної недостатності, що відображається на якості травного процесу.

Синдром зовнішньосекреторної недостатності при ХБП обумовлений зменшенням маси паренхіми внаслідок її атрофії, фіброзу, порушенням відтоку панкреатичного секрету внаслідок закупорки протоків.

Вторинна панкреатична недостатність виникає, коли панкреатичні ферменти не активуються або інактивуються в кишечнику. Саме цей механізм є провідним при біліарному панкреатиті, оскільки при ЖКХ, ПХЕС спостерігається асинхронізм надходження в ДПК жовчі і панкреатичного соку, що є проявом трьох патогенетичних механізмів: недостатньої активації панкреатичної ліпази, ацидифікації ДПК (інактивація ліпази), порушення емульгації жиру і формування міцел [13].

Таким чином, механізм формування ХБП ε складним і часто багатофакторним. Ведення таких хворих потребує урахування цих механізмів, наявних коморбідних станів, а реабілітація їх часто буває довготривалою і не завжди ефективною. Тому подальша наукова розробка цієї проблеми ε актуальним і дуже сучасним завданням.

ЛІТЕРАТУРА

- 1. Бабінець Л. С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектоллії / Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук // Вестник Клуба Панкреатологов. 2014. \mathbb{N}_2 3 (24). С. 4–8.
- 2. Багненко С. Ф. Хронический панкреатит / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин. СПб : Питер, 2000. 402 с.
- 3. Галкин В. А. Дискинезии желчного пузыря. Принципы диагностики и лечения / В. А. Галкин // Тер. архив. 2005. Т. 77, № 8. С. 55–57.
- 4. Григорьев П. Я. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и лечение / П. Я. Григорьев, Н. А. Агафонова // Лечащий врач. 2004. N 4. С. 23–24.
- 5. Зв'ягінцева Т. Д. Біліарна дисфункція: від патогенезу до сучасних принципів лікування / Т. Д. Зв'ягінцева, І. І. Шаргород // Медицина залізничного транспорту України. 2004. № 1 (9). С. 70–72.
- Звягинцева Т. Д. Билиарный панкреатит / Т. Д. Звягинцева,
 И. И. Шаргород // Ліки України. 2012. № 2 (158). С. 52–58.
- 7. Звягинцева Т. Д. Дисфункция сфинктера Одди и хронический панкреатит / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород //

- Сучасна гастроентерологія. 2013. № 3. С. 75–82.
- 8. Звягинцева Т. Д. ПХЭС: дисфункция сфинктера Одди // Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Ліки України. 2012. № 2 (148). С. 100-106.
- 9. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит / А. А. Ильченко / Рус. мед. журнал. 2012. № 15. С. 803–807.
- 10. Ильченко А. А. Постхолецистэктомический синдром / А. А. Ильченко // Фарматека. 2006. № 1. С. 34-40.
- 11. Ильченко А. А. Проблема билиарного сладжа / А. А. Ильченко, Т. В. Вихрова // Клиническая медицина. 2003. Ne 8. С. 17–22.
- 12. О причинах возникновения билиарного «сладжа» / С. Ю. Сильвестрова, А. А. Ильченко, В. Н. Дроздов [и др.] // Тер. архив. 2003. Т. 75, № 2. С. 38–42.
- 13. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению / С.Ю. Сереброва // Рус. мед. журнал. 2008. № 1. С. 30–35.
- 14. Степанов Ю. М. Хронічний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг / Ю. М. Степанов, Н. Г. Заіченко // Запорожский медицинский журнал. 2012. № 1 (70). С. 46–50.

- 15. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова [и др.] // Сучасна гастроентерологія. 2013. № 1. С. 55-65.
- 16. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Роговиц [и др.]. К.: Здоров'я, 2000. 254 с.
- 17. Циммерман Я. С. Постхолецистэктомический синдром: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман, Т. Г. Кустман // Клиническая медицина. 2006. № 1. Т. 84, № 8. С. 4–11.
- 18. Щербиніна М. Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / М. Б. Щербиніна, В. М. Гладун // Новости медицини и фармации. 2010. № 19. С. 38–40.
- 19. Якубовська І. В. Особливості етіопатогенезу, клініки, діагностики холестерозу жовчного ліхура / І. В. Якубовська // Фітотерапія. 2013. № 3. С. 33–36.

- 20. Convell D. Chronic pancreatitis / D. Convell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. 2008. Vol. 24. P. 586–590.
- 21. Dubois F. Cholecystectomy through minimal incision / F. Dubois, B. Berthelot // Nouv. Presse. Med. 1982. Vol. 11, No 15. P. 1139–1141.
- 22. Nair R. J. Chronic pancreatitis / R. J. Nair, L. Lawler, M. R. Miller // Am. Fam. Physician. 2007. Vol. 76, No 11. P. 1679–1688.
- 23. Role of biliary scintiscan in predicting the need for cholangiography / S. K. Mathur, Z. F. Soonawalla, S. R. Shah [et al.] // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87, No 2. P. 181–185.
- 24. Schibli S. Proper usage of pancreatic enzymes / S. Schibli, P. R. Durie, E. D. Tullis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2002. Vol. 8, No 6. P. 542–546.
- 25. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis / C. T. Papi, M. Catarci, L. D. Ambrosio [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 145–147.

УДК 616.37-002

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дискінезія жовчовивідних шляхів, біліарний сладж, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба, дисфункція сфінктера Одді, постхолецистектомічний синдром

У даній статті проведено аналіз літературних джерел щодо захворювань гепатобіліарної системи, які призводять до розвитку хронічного панкреатиту. До біліарних чинників, що провокують його розвиток, належать функціональні розлади жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба та перенесена в анамнезі холецистектомія, гепатити, цирози, стеатози, перехід запального процесу з жовчного міхура та жовчних протоків на підшлункову залозу, анатомічні особливості жовчних і панкреатичних протоків. Особливістю хронічного біліарного панкреатиту, що відрізняє його від інших форм, є наявність екзокринної недостатності підшлункової залози та хронічної біліарної недостатності, що відображається на якості травного процесу. При біліарному панкреатиті виникає вторинна панкреатична недостатність, при якій ферменти підшлункової залози не активуються або інактивують-СЯ В КИШЕЧНИКУ.

УДК 616.37-002

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА

Л. С. Бабинец, Е. Ю. Кицай Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей, билиарный сладж, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром В данной статье проведен анализ литературных источников по заболеваниям гепатобилиарной системы, приводящим к развитию хронического панкреатита. К билиарным факторам, которые провоцируют его развитие, относятся следующие: функциональные расстройства желчевыводящих путей, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь и перенесенная в анамнезе холецистэктомия, гепатиты, циррозы, стеатозы, переход воспалительного процесса из желчного пузыря и желчных протоков на поджелудочную железу, анатомические особенности желчных и панкреатических протоков. Особенностью хронического билиарного панкреатита, которая отличает его от других форм, является наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы и хронической билиарной недостаточности, что отражается на качестве пищеварительного процесса. При билиарном панкреатите возникает вторичная панкреатическая недостаточность, при которой ферменты поджелудочной железы не активируются или инактивируются в кишечнике.

TOPICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC BILIARY PANCREATITIS

L. S. Babinets, K. Y. Kytsai Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, biliary dyskinesia, biliary sludge, chronic cholecystitis, cholelithiasis, Oddi's sphincter dysfunction, postcholecystectomical syndrome

This paper presents an analysis of the literature on diseases of the hepatic biliary system leading to the development of chronic pancreatitis. Biliary factors provoking the development of chronic pancreatitis include the following: functional disorders of the biliary tract, chronic cholecystitis, cholelithiasis and cholecystectomy in a medical history, hepatitis, cirrhosis, steatosis, transition of inflammation from the gall bladder and bile ducts into the pancreas, anatomical features of the biliary and pancreatic ducts. Peculiarity of chronic biliary pancreatitis, which distinguishes it from other forms, is the presence of exocrine pancreatic insufficiency and chronic biliary insufficiency, which affects the quality of the digestive process. Upon biliary pancreatitis secondary pancreatic insufficiency occurs, in which the pancreatic enzymes are not activated or inactivated in the intestine.

УДК 616.37-002+572.7/616-072.7+616-082

Клініко-морфологічні варіанти хронічного панкреатиту: основні патогенетичні ланки, діагностичний алгоритм та обґрунтування принципів лікування хворих

О.О.Крилова

Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпропетровськ, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, клініко-морфологічні форми, діагностика, лікування, патогенез, алгоритм

Хронічний панкреатит (ХП) стійко посідає одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення, уражає осіб працездатного віку та належить до числа найбільш складних для вивчення захворювань травної системи, що пояснюється об'єктивними труднощами його діагностики та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування [1, 2, 3, 4].

Увагу багатьох дослідників привертає ця патологія, однак на сьогоднішній день ще є багато питань щодо розвитку та перебігу клініко-морфологічних форм ХП, а саме: обструктивного, кальцифікуючого, фіброзно-паренхіматозного та ХП, ускладненого утворенням псевдокісти.

В ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» згідно з планом НДР виконувались науково-дослідні роботи «Вивчити механізми розвитку ускладнень хронічного панкреатиту і розробити методи діагностики і хірургічного лікування з використанням малоінвазивних технологій», 2008-2010 рр. (ВН.25.01.001.08, № 0107U012136) та «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», 2011-2013 рр. (ВН. 25.01.001.11, № 0111U001065), в яких вивчали роль медіаторів запалення, маркерів фіброгенезу й панкреатолітіазу, процесів апоптозу при клініко-морфологічних формах ХП, визначали предиктори прогресування фіброзних змін, утворення кальцинатів/кальцифікатів та на основі факторного та кореляційного аналізу отриманих даних розробили діагностичний алгоритм клініко-морфологічних форм ХП.

Мета дослідження— на підставі вивчення ролі імунно-морфологічних факторів, оксидативного стресу в прогресуванні фіброзування та каменеутворення підшлункової залози (ПЗ) визначити основні патогенетичні ланки та розробити діагностичний алгоритм різних клініко-морфологічних варіантів ХП.

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±0,7) років. Співвідношення жінок і чоловіків — 1:4,1.

Відповідно до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р., пацієнти (210 осіб) були розподілені на 4 клінічні групи: І групу склали 26 хворих (12,4%) на обструктивну форму ХП, II — 56 пацієнтів (26,7 %) з кальцифікуючою, III — 78 хворих (34,1 %) з фіброзно-паренхіматозною формою, IV — 50 пацієнтів (23,8 %) з ХП, ускладненим псевдокістою.

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 — ОПбзв та ГК), імунологічні (імуноферментний для визначення в крові рівнів інтерлейкінів ТNF-а, ТGF-β1, REG-1а, лактоферину, фекальної еластази-1, методи аналізу імунного статусу та неспецифічної резистентності організму), мікробіологічні (визначення мікробної контамінації шлункового вмісту та протоків ПЗ). Застосовували методи статистичного аналізу.

Результати дослідження. У всіх хворих вивчались 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 ПОЛ-АОЗ у прогресуванні клініко-морфологічних форм ХП та особливості ліпідного 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.

В результаті виконання роботи встановлено, що активність фіброзних процесів (ТGF-β1) вища у хворих з більш тривалим анамнезом захворювання на тлі зниження рівня білка-рецептора апоптозу — CD95. Рівень прозапальних цитокінів (TNF-а) 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 формулою імунних розладів — ФРІС), а для хворих на кальцифікуючий ХП — гуморального.

У хворих з різними клініко-морфологічними формами ХП встановлені односпрямовані зміни рівня маркерів каменеутворення — значне підвищення вмісту літостатину (REG-1a) і лактоферину. Встановлено, що ймовірність каменеутворення висока — при значенні 0,5–1,0 коефіцієнта кальцифікації (REG-1a/лактоферин), низька — при 1,5 і вище.

Визначено можливості сучасних методів діагностики клініко-морфологічних форм ХП та встановлена найбільша чутливість в діагностиці структурних змін ПЗ методу КТ. Показано, що для діагностики кальцифікуючого та ускладненого псевдокістою ХП ефективним є застосування УЗД, а для діагностики інших форм ХП необхідно додатково застосовувати КТ та, при необхідності, ЕРХПГ. В оцінці фіброзних змін ПЗ при ХП встановлена важлива відповідність показників УЗД даним морфологічних досліджень ПЗ: за показником ділянок фіброзу паренхіми залози (FS) і показником щільності паренхіми (g).

Показано, що діють різні механізми апоптозу в екзо- та ендокринній частинах $\Pi 3$ — проапоптична протеаза ДНК-аза I експресується в цитоплазмі ацинарних клітин, а ендонуклеаза-G — в інсулярних клітинах і в епітелію про-

ток. Раннім маркером апоптозу є транслокація ДНК-ази I з цитоплазми в ядро ацинарної клітини.

Визначені маркери прогресування ХП: значення коефіцієнту кальцифікації (REG 1а/лактоферин) 0,5–1,0, транслокація ДНК-ази І із цитоплазми в ядро ацинарної клітини, активація колагеноутворення (зниження відношення ОПбзв/ГК нижче 0,5), зростання рівня активаторів фіброзу (TGF- β 1, TNF-a), інтенсифікація процесів ПОЛ (МДА).

В результаті факторного та кореляційного аналізу отриманих даних та з метою розробки діагностичного алгоритму сформульовані основні патогенетичні ланки різних форм ХП (рис. 1–4). Факторний аналіз дозволив дослідити взаємозалежності між змінними і інтерпретувати «природу» чинників, які вносять основний внесок в пояснення варіативності змінних вибірки.

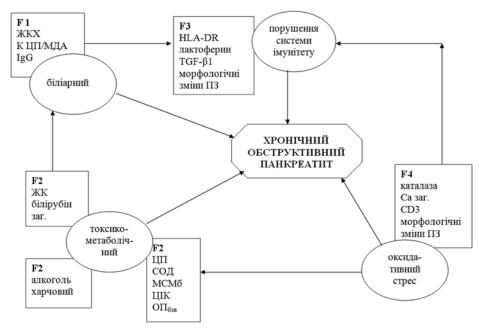


Рис. 1. Патогенез обструктивного хронічного панкреатиту.

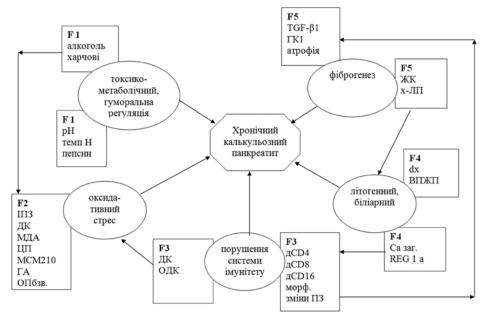


Рис. 2. Патогенез кальцифікуючого хронічного панкреатиту.

52

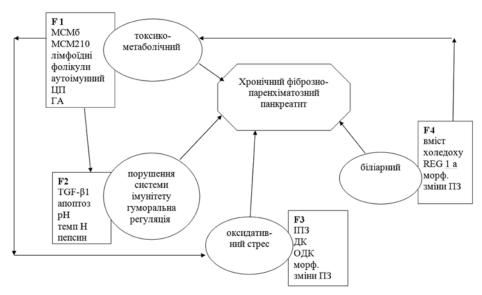


Рис. 3. Патогенез фіброзно-паренхіматозного хронічного панкреатиту.

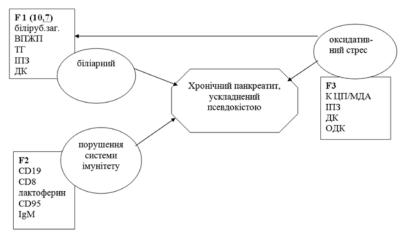


Рис. 4. Патогенез хронічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою.

У хворих І групи (обструктивний панкреатит) чотири фактори пояснюють близько 59% загальної дисперсії.

Перший фактор корелює, головним чином, з показниками, які відображають порушення біліарної системи, рівноваги процесів ПОЛ-АОЗ та активацію гуморальної ланки імунітету. Так, при жовчнокам'яній хворобі визначається рефлюкс жовчі в панкреатичну протоку, що поряд з дисбалансом в системі ПОЛ-АОЗ призводить до запалення та пошкодження тканини ПЗ.

Об'єм дуодено-панкреатичного рефлюксу впливає на ступінь окиснювального пошкодження. Тривала експозиція рефлюксату веде до фіброзу ПЗ. Виникає замкнуте «порочне коло», тобто — взаємовплив імунних факторів, показників ПОЛ-АОЗ, порушень біліарного тракту в розвитку та перебігу ХП (ОПбзв, ГА, МСМ, ПОЛ-АОЗ, холестаз, Са, r=0,63–0,95, p=0,0008–0,05).

Другий за значимістю фактор — токсико-метаболічний: харчові навантаження, шкідливі речовини та токсини безпосередньо впливають на ацинарні клітини, порушують клітинний метаболізм, з наступним накопиченням ліпідів у цитоплазмі ацинарних клітин, що веде до жирової дегенерації, некрозу клітин і поширення фіброзу. Наростає ендогенна інтоксикація, від рівня якої (МСМ r=0,78, p=0,01), метаболічних змін х-ЛП (r=0,76, p=0,03), Са (r=0,73, p=0,028) та порушень АОЗ (СОД r=0,77, p=0,04) залежали значні структурні зміни ПЗ, які виявлялись при ЕРХПГ, КТ чи УЗД. Розвивається перипротоковий фіброз і, відповідно, дилатація проток. Фіброз тканини ПЗ з утворенням рубців в перидуктальній ділянці призводить до обструкції проток. Повна та тривала обструкція призводить до атрофії та фіброзу [5].

Третій фактор — імунний: в результаті токсичної дії речовин пошкоджуються ацинарні клітини, активується запальний процес з наростанням вмісту прозапальних цитокінів (TNF-а), протизапальних (IL-10) та профібротичних (TGF-β1), що в свою чергу приводить до активації зірчатих клітин з подальшою продукцією ними екстрацелюлярного матриксу з переважанням колагену, що призводить до заміни функціональної паренхіми залози на фіброзну тканину (г=0,79–0,82, p=0,001–0,03).

Четвертий фактор — оксидативний стрес: різноманітні ксенобіотики (Са r=0,73, p=0,028) при їх метаболізмі викликають оксидативний стрес в тканині ПЗ (МДА r=0,79, p=0.003), що призводить до пошкодження клітин та органу (r=0.56, p=0.007), особливо при порушенні харчування (r=0.72, p=0.001). Підвищення рівня продуктів ПОЛ (МДА r=0.62, p=0.04) крові («оксидативний стрес») веде до запалення та пошкодження тканини ПЗ та в остаточному рахунку — до фіброзу ПЗ.

В розвитку різних форм ХП мають значення ті ж самі фактори: токсико-метаболічний, біліарний, імунний, оксидативний стрес, але існують відмінності.

У хворих II групи (кальцифікуючий панкреатит) виявлена найбільша кількість факторів — 5 (рис. 2), що підтверджує отримані на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження дані про те, що найбільш несприятливою за перебігом і прогнозом є кальцифікуюча форма ХП. П'ять факторів пояснюють близько 58,4 % загальної дисперсії.

На перше місце за значимістю виходить токсико-метаболічний фактор, який додатково включає ще й порушення гуморальних механізмів регуляції діяльності ПЗ. В сукупності з другим фактором (оксидативний стрес) та третім (порушення імунної системи) та порушеннями в біліарній системі (четвертий фактор) ці зміни призводять до активації каменеутворення (Са заг., REG 1 а). На фоні наростання явищ холестазу та метаболічних порушень посилюються процеси фіброзування паренхіми ПЗ (п'ятий фактор).

У хворих III групи (фіброзно-паренхіматозна форма ХП), аналогічно І групі, виявлено 4 фактори, які пояснюють 50,8 % дисперсії: на першому місці визначається токсико-метаболічний фактор, на другому — порушення системи імунітету та гуморальної регуляції діяльності ПЗ, що викликає оксидативний стрес (третій фактор). Всі ці зміни поряд з порушеннями біліарної системи (четвертий фактор) призводять до ушкодження паренхіми ПЗ. Про високу ймовірність каменеутворення свідчить REG-1а, який є складовою четвертого фактору.

Найменшу кількість факторів встановлено у хворих IV групи — 3 фактори: біліарний, порушення системи імунітету, оксидативний стрес, що пояснюють 37,1% дисперсії. Це співпадає з даними про нетривалий анамнез захворювання у пацієнтів цієї групи та розвитком псевдокіст після перенесеного гострого панкреатиту.

На основі проведених досліджень та даних факторного аналізу удосконалено діагностичний алгоритм для хворих на ХП (рис. 5).

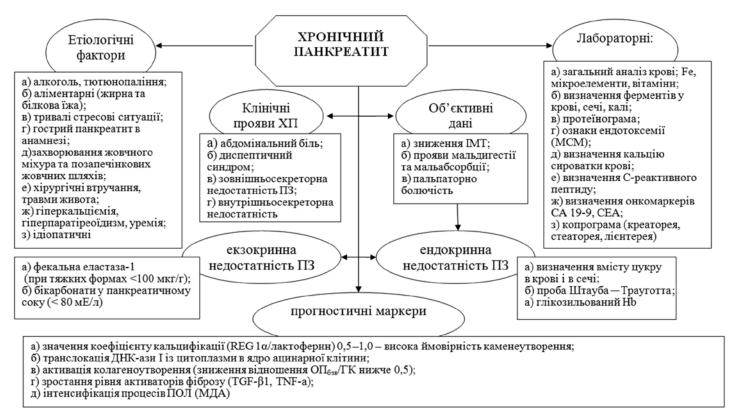


Рис. 5. Алгоритм діагностики клініко-морфологічних форм хронічного панкреатиту.

Запроваджений діагностичний алгоритм при максимальній інформативності отриманих даних дозволяв оцінити патофізіологічні особливості функціональних та органічних порушень ПЗ у хворих на ХП, скоротити термін перебування в стаціонарі та вибрати патогенетично обгрунтований метод лікування.

Визначено групу хворих з постійним та інтермітуючим больовим синдром внаслідок обструкції на різних рівнях протокової системи ПЗ, з розвитком ускладнень, які не могли бути усуненими консервативними методами та підлягали оперативному лікуванню. При обструктивному ХП лікування хворих направлене на усунення причини обструкції, що досягається тільки хірургічними методами. Потребу-

ють 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. Оперативне лікування хворих на ХП було загалом спрямоване на поліпшення відтоку панкреатичного соку з протоки або на резекцію ураженого органу.

Тактика консервативного лікування пацієнтів з ХП представляла собою застосування добре відпрацьованої базисної комплексної терапії, метою якої було купіювання загострення захворювання, хронічного больового синдрому, екзокринної/ендокринної недостатності ПЗ, корекція обмінних порушень та ускладнень. Застосовувались анальгетики,

нестероїдні протизапальні препарати, ферментні препарати, М-холінолітики, антациди, середньоланцюгові тригліцериди. Для забезпечення анальгетичної дії ферментних препаратів, «функціонального спокою» ПЗ і для зменшення інактивації ферментів під дією шлункового соку призначали Н₂-блокатори рецепторів гістаміну або блокатори протонної помпи. У хворих з гіперферментим ХП для створення функціонального спокою ПЗ, корекції ферментно-інгібіторного дисбалансу призначали блокатори панкреатичної секреції (соматостатин, даларгін). У пацієнтів з проявами ендокринної недостатності ПЗ обмежували вживання вуглеводів, призначали інсулін (при необхідності).

Крім базисної терапії застосовувалось лікування, яке було направлене на нормалізацію порушень імунної системи, ліквідацію оксидативного стресу, гальмування фіброзних процесів.

Для імунокорекції, підвищення адаптаційного потенціалу організму, зниження рівня прозапальних цитокінів та цитокінів, що відповідають за фіброзування паренхіми ПЗ, хворим на ХП додатково до базисного лікування призначали аутоцитокінотерапію по розробленій нами схемі.

Для нормалізації стану системи ПОЛ-АОЗ, глутатіону та в кінцевому випадку як антифіброзний агент, застосо-

вували глутаргін, жиророзчинні вітаміни та мікроелементи. Крім того, для купіювання больового синдрому призначали вихрьове імпульсне магнітне поле (ВІМП) із впливом на проекцію ПЗ та БАТ по 5–15 хвилин курсом 10–15 сеансів.

Аналіз результатів використання даних принципів лікування у віддаленому періоді у 34 хворих дозволив встановити його клінічну ефективність, зокрема, хороші і задовільні результати в основній групі хворих склали 94,1% і в 1,2 рази були вищими від групи порівняння. Включення в лікувальний комплекс хворих на ХП аутоцитокінів, глутаргіну та ВІМП дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю (зниження рівня TGF-β1, p<0,05, REG-1a, p<0,001), показників ліпероксидації (зниження концентрації субстратів ПОЛ в а-фазі, (p<0,05), ендогенної інтоксикації (МСМ, p<0,001), оптимізації АОЗ, покращення загального стану та якості життя хворих (p<0,05). Проведене за розробленою методикою лікування дозволило одержати позитивний ефект у більшості хворих на ХП. Отже, стратегією лікування хворих на ХП повинні бути комплексність з урахуванням клініко-морфологічних змін і можливість впливу на основні ланки патогенезу захворювання з тим, щоб гальмувати розвиток фіброзних та інших структурних змін ПЗ.

ЛІТЕРАТУРА

- 1. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц. М. : 4ТЕ АРТ, 2008. 319 с.
- 2. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы : практическое руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. М. : ГЭОТАР-МЕД, 2009. 736 с.
- 3. Харченко Н. В. Гастроентерологія / Н. В. Харченко, О. Я. Бабак. К., 2007. 720 с.
- 4. Barbu T. Pancreatic diseases in 2008: what are the burning issues? / T. Barbu, A. Andren-Sandberg. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta, 2008. 266 p.
- 5. Pancreatic duct obstruction itself induces expression of smooth muscle actin in pancreatic stellate cells / S. Kishi, Y. Takeyama, T. Ueda [et al.] // Journal of Surgical Research. 2003. Vol. 114. P. 6–14.

УДК 616.37-002+572.7/616-072.7+616-082

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ВАРІАНТИ

ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ: ОСНОВНІ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ, ДІАГНОСТИЧНИЙ

АЛГОРИТМ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ

О.О.Крилова

Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпропетровськ, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клініко-морфологічні форми, діагностика, лікування, патогенез, алгоритм

Обстежено 210 хворих на різні клініко-морфологічні форми хронічного панкреатиту. Вивчено роль імунно-морфологічних факторів, оксидативного стресу в прогресуванні фіброзування та каменеутворення підшлункової залози, визначені основні патогенетичні ланки захворювання та розроблено діагностичний алгоритм різних клініко-морфологічних варіантів хронічного панкреатиту. Проведено лікування хворих із застосуванням додатково до базисної терапії аутоцитокінів, глутаргіну та вихрового імпульсного магнітного поля, що дозволило підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю, показників ліпероксидації, ендогенної інтоксикації, оптимізації АОЗ, покращення загального стану та якості життя хворих.

УДК 616.37-002+572.7/616-072.7+616-082

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА: ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ И ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

А. А. Крылова

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, клинико-морфологические формы, диагностика, лечение, патогенез, алгоритм Обследовано 210 больных с различными клинико-морфологическими хронического панкреатита. Изучена роль иммунно-морфологических факторов, оксидативного стресса в прогрессировании фиброзирования и камнеобразования поджелудочной железы, определены основные патогенетические звенья заболевания и разработан диагностический алгоритм различных клинико-морфологических вариантов хронического панкреатита. Проведено лечение больных с применением дополнительно к базисной терапии аутоцитокинов, глутаргина и вихревого импульсно-ГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО ПОВЫСИТЬ эффективность лечения за счет коррекции цитокинового профиля, показателей липероксидации, эндогенной интоксикации, оптимизации АОЗ, улучшения общего состояния и качества жизни больных.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL
VARIANTS OF CHRONIC PANCREATITIS:
BASIC PATHOGENETIC LINKS, DIAGNOSTIC
ALGORITHM AND PRINCIPLES OF TREATMENT

O. O. Krylova

Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, clinical and morphological forms, diagnostics, treatment, pathogenesis, algorithm

210 patients with various clinical and morphological forms of chronic pancreatitis were examined. We studied the role of immunemorphological factors of oxidative stress in the progression of fibrosis and pancreatic stone formation, defined the basic pathogenetic links of the disease and developed the diagnostic algorithm for different morphological variants of chronic pancreatitis. Therapy of patients, in addition to the basic treatment, included autocytokines, glutargin and vortex pulse magnetic field, thus improving the effectiveness of treatment by correcting the cytokine profile, indicators of peroxidation of endogenous intoxication, improving the overall condition and quality of life of patients.

УДК 616.37-003-036.1/-008.64+616.233-002-036.1

Клінічні особливості, функціональні та структурні зміни підшлункової залози у хворих із сполученням хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту

Л. О. Ярошенко

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, хронічний бронхіт, клініка, функціональний стан підшлункової залози, сонографія, якість життя

М едико-соціальне значення хронічного панкреатиту (ХП) пов'язане з високою частотою цього захворювання, а також з можливістю розвитку ускладнень, які погрожують життю [16, 18], а при тривалому перебігу — з функціональною недостатністю підшлункової залози (ПЗ) із формуванням трофологічної недостатності та цукрового діабету [2, 14]. Захворювання розвивається переважно у пацієнтів працездатного віку, призводить до тимчасової та стійкої втрати працездатності. ХП все частіше діагностують у дітей та підлітків [20].

ХП у більшості випадків перебігає в сполученні з іншими внутрішніми хворобами, в т. ч. в сполученні з хронічним бронхітом (ХБ). Ці захворювання мають спільні ланки патогенезу.

Одним з основних патогенетичних механізмів сполучення ХП та ХБ вважається гіпоксія внаслідок легеневої недостатності (порушення легеневої вентиляції [8]). Не зовсім вивченим є і в клінічному, і в патогенетичному плані питання про загальні механізми, які сприяють рецидивам, загостренням, ремісіям ХП та ХБ [10]. У літературі висвітлені кілька загальнобіологічних механізмів. До таких можна віднести «стрес-антистрес», «оксиданти-антіоксиданти» [9].

Порушення рівноваги в системі ферменти-антиферменти (надзвичайна агресивність перших та недостатність других) сприяє некротизації структур бронхолегеневої системи та ПЗ. Водночас додатково до запальних процесів у ПЗ порушується еластична тяга легенів, що у наступному (навіть при досягненні клінічної ремісії) впливає на скорочувальну функцію гладких м'язів дихальних шляхів, сприяє розростанню фіброзної тканини в обох органах, а у дрібних бронхах визначає деформацію та облітерацію. Слід враховувати також можливість розвитку змін з боку легенів при вираженому підвищенні активності в крові трипсину, еластази, фосфоліпази А [12].

При загостренні ХП загальна запалювальна реакція сприяє викиду гістаміну з гладких клітин, що в підсумку через каскад біохімічних реакцій призводить до розвитку «реакції локальної гіперемії». Вона проявляється розширенням капілярів та підвищенням їх проникності. Фактори хемотаксису, які при цьому виділяються (нейтрофільний та еозінофільний), викликають вихід відповідних елементів крові з капілярів та інфільтрацію ними зони реакції, а фактор активації тромбоцитів викликає процес гіперкоагуляції та прогресування запалення, провокує викид тромбоцитарних факторів згортання, серотоніну. Ці процеси сприяють формуванню судинних ускладнень ХП, в тому числі тром-

бозів [19]. Можливо, таким самим чином активується хронічний запальний процес і в органах бронхолегеневої системи (в тому числі при хронічних обструктивних захворюваннях легенів) [11].

Мета дослідження — проаналізувати клінічну картину біліарного та алкогольного ХП у сполученні з ХБ.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися 128 хворих на ХП в стадії загострення на тлі необструктивного (простого) ХБ у стадії нерізкого загострення.

Серед обстежених нами хворих переважали пацієнти з біліарним ХП, тому серед них переважали жінки; їх було 72 (56,2%), тоді як чоловіків було 56 (43,8%). Дійсно, серед хворих з біліарною етіологією ХП (75 пацієнтів) виявилося 63 жінки та 12 чоловіків, що склало відповідно 84,0% та 16,0% від усіх випадків біліарного ХП. Серед хворих із алкогольною етіологією панкреатиту (53 пацієнта) було 44 (83,0%) чоловіки та 9 (17,0%) жінок

Вік обстежених пацієнтів — від 32 до 68 років. Давність XП складала від 3 до 17 років, а XБ — від 2 до 18 років.

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

Вираженість скарг та пальпаторної болісності до та після лікування оцінювали за допологою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ) [6, 7].

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ вивчали активність а-амілази крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) крові та сечі, ліпази крові, оцінювали дебіти уроамілази — D_1 (базальний), D_2 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку), D_3 (через 60 хвилин після прийому того самого сніданку), розраховували коефіцієнти індукції ендогенного панкреозиміну — K_1 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку) та K_2 (через 60 хвилин після прийому того самого сніданку).

Крім того, у хворих вивчали показники фекальної панкреатичної еластази-1 на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [15].

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ і визначення типів панкреатичної секреції виконували пряме зондове дослідження цієї функції. При цьому застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд [3]. Одержували базальну і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції.

66 ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

Оцінювали об'єм дуоденального вмісту, дебіт-годину а-амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли прийом ферментних препаратів та антисекреторних засобів. Це дослідження проведене після лікування 98 (76,6%) хворим, тому що його виконання на висоті загострення панкреатиту може спровокувати посилення болю і вираженості феномену «відхилення» ферментів у кров.

Всі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність а-амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові та дуоденальному вмісті визначали на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія).

Дебіт-годину бікарбонатів і трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Показники бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а показники трипсину — методом Гросса [1].

Ендокринну функцію ПЗ до та після лікування оцінювали за допомогою визначення рівня глюкози та імунореактивного інсуліну в крові. Для останнього дослідження застосовували набори виробництва «ІБОХ» (Білорусь), лічильник гамма-імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) [4].

Сонографію ПЗ виконували за допомогою апарата ALOKA SSD-630 (Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвосту), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в області голівки ПЗ із оцінкою показника L, показника однорідності (N), гістографічного коефіцієнта Kgst [5].

Оцінювали якість життя хворих з використанням опитувальника SF-36 та врахуванням особливостей цієї шкали при ХП [17].

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, в тому числі 12 (40,0%) чоловіків та 18 (60,0%) жінок, вік яких склав від 30 до 65 років. Тобто, розподіл практично здорових за статтю та віком відповідав цьому розподілу серед хворих.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на комп'ютері IBM PC Pentium III з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Обчислювалися: середня величина (М), її помилка (т). Достовірність отриманих даних оцінювалася за допомогою критерію Ст'юдента, із урахуванням якого імовірність (р) складала не менш ніж 95%. Для виявлення однорідних груп за певними ознаками застосовували кластерний аналіз [7].

Результати. Хворі пред'являли скарги, характерні для ХП у стадії загострення. Основною скаргою у всіх випадках був біль в животі. Слід відзначити, що у хворих із біліарним ХП ССТ абдомінального болю виявився вищим, ніж у пацієнтів із алкогольним ХП. Так, при біліарному ХП біль був інтенсивним у 40 (53,4%) хворих, помірним — у 28 (37,3%) хворих, мінімальним — у 7 (9,3%) хворих. ССТ абдомінального болю при біліарному ХП — 2,44. У хворих із алкогольним ХП інтенсивний абдомінальний біль мав місце у 22 (41,5%) хворих, помірний — у 20 (37,7%) хворих, мінімальний — у 11 (20,8%) хворих. ССТ абдомінального болю при алкогольному ХП — 2,21.

Локалізація абдомінального болю також залежала від етіології ХП. Наприклад, пацієнти з біліарним ХП частіше за все скаржилися на біль в епігастрії та обох підребер'ях — 37 (49,4%) хворих, трохи рідше — 28 (37,3%) хворих — на

біль в епігастрії та правому підребер'ї, на біль у епігастрії та лівому підребер'ї — 10 (13,3%) хворих. При алкогольному ХП частіше пацієнти висували скарги на біль тільки у лівому підребер'ї — 24 (45,3%) хворих, рідше на біль у епігастрії та лівому підребер'ї — 20 (37,7%) хворих, в епігастрії та обох підребер'ях — 9 (17,0%) хворих

Залежно від етіології ХП розрізнялася й частота іррадіації абдомінального болю. 32 (42,7%) хворі з біліарним ХП вказували на іррадіацію болю за типом повного поясу (p<0,05 в порівнянні з хворими з алкогольним XП), 21 (28,0%) хворий — за типом правого напівпоясу, 15 (20,0%) хворих — за типом лівого напівпоясу (p<0,05 в порівнянні з хворими з алкогольним ХП). 16 (21,3%) хворих скаржилися на іррадіацію болю вправо й вгору (p<0,05 в порівнянні з хворими з алкогольним ХП), 8 (10,7%) хворих — у передсерцеву ділянку, 6 (8,0%) хворих — у ліве плече, під ліву лопатку, у ліву половину шиї. При алкогольному ХП 22 (41,5%) хворих турбувала іррадіація болю за типом лівого напівпоясу, 14 (26,4%) хворих — за типом повного поясу, 11 (20,8%) хворих — за типом правого напівпоясу, 6 (11,3%) хворих — у передсерцеву ділянку, 3 (5,7%) хворих — у ліве плече, під ліву лопатку, у ліву половину шиї, 3 (5,7%) хворих — вправо й вгору.

Хворі відзначали, що біль підсилюється через 20–30 хвилин після їжі, особливо після прийому жирної, смаженої, гострої їжі. Крім того, 38 (29,7%) хворих відзначали підсилення болю після прийому печеної, 32 (25,0%) хворі — солодкої їжі. У всіх випадках біль підсилювався після прийому навіть невеликих доз алкоголю.

При аналізі частоти диспептичних явищ виявилося, що пацієнти з біліарним ХП частіше за все скаржилися на гіркоту в роті — 42 (56,0%) хворі, нудоту — 38 (50,7%) хворих, відрижку з'їденою їжею — 37 (49,3%) хворих, печію — 23 (30,7%) хворі. Пацієнти з алкогольним ХП частіше скаржилися на нудоту — 23 (43,4%) хворі, рідше на печію — 18 (34,0%) хворих, відрижку з'їденою їжею — 17 (32,1%) хворих, гіркоту в роті — 12 (22,6%) хворих.

У пацієнтів із алкогольним XП звертали на себе увагу порушення випорожнення, переважно його послаблення — у 37 (69,8%) хворих. Для пацієнтів із біліарним XП було більш характерним нестійке випорожнення (чергування проносів та закрепів) — у 38 (50,7%) хворих. ССТ диспептичних явищ при біліарному XП — 1,82, при алкогольному XП — 1,76.

У хворих також мали місце клінічні прояви, пов'язані з зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ: схуднення, симптоми гіповітамінозів, рідше — макроскопічно видима неперетравлена їжа в калі — лієнтерея. ССТ цих проявів був вище при алкогольному ХП — 1,48, тоді як при біліарному ХП — 1,21.

При алкогольному ХП у 12 (22,6%) хворих був діагностований панкреатогенний цукровий діабет, ССТ клінічних проявів якого склав 1,38. При біліарному ХП панкреатогенний цукровий діабет розвинувся тільки у 7 (9,3%) хворих, а ССТ — 0,92.

Всі хворі відзначали явища астенії, але у більшій мірі вони були виражені при алкогольному ХП (ССТ — 1,52). При біліарному ХП астенічний синдром був виражений менше (ССТ — 1,22).

Основним проявом ХБ у всіх обстежених нами хворих був кашель. В 25 (19,5%) хворих кашель був сухим, в 103 (80,5%) хворих — зі слизуватим або слизувато-гнійним мокротинням. З огляду на те, що ХБ у наших хворих був необструктивним і перебував у стадії нерізкого загострення, ознак бронхіальної обструкції не було ані клінічно, ані за результатами дослідження функції зовнішнього дихання. При

наявності субфебрилітету (в 18 хворих — 14,1%) він пояснювався не загостренням ХБ, а загостренням ХП, тому що у всіх випадках клініка панкреатиту домінувала над проявами ХБ. ССТ скарг, пов'язаних із ХБ, за наявності алкогольного ХП склав 1,29, а за наявності біліарного ХП — 1,21.

В анамнезі звертало на себе увагу зловживання алкоголем у всіх хворих із алкогольним ХП (в період обстеження або у минулому). Гострий панкреатит в анамнезі мав місце у 32 (25,0%) хворих.

В анамнестичних даних, які стосувалися ХБ, звертала на себе увагу сезонність загострень (звичайно весняно-осіння), що мало місце в 78 (60,9%) хворих. У всіх пацієнтів загострення ХБ, як правило, були пов'язані з переохолодженням, частіше розвивалися в умовах високої вологості, дощової погоди. 98 (76,6%) хворих палили.

При об'єктивному дослідженні стан всіх хворих був відносно задовільним. При огляді в 9 (7,0%) хворих звертала на себе увагу помірна блідість шкіри й слизових оболонок. Симптом Тужиліна був позитивним в 11 (8,6%) хворих, симптом Гюльзова — в 10 (7,8%) хворих, симптом Георгієвського — Мюссі ліворуч — в 8 (6,3%) хворих, симптом Фокса — в 3 (2,3%) хворих, симптом Кулена — в 1 (0,8%) хворого.

Язик був покритий білуватим, жовтуватим або сіруватим нальотом в 89 (69,5%) хворих, на ньому були відбитки зубів по краях в 82 (64,1%) хворих. Периферичні лімфатичні вузли не були збільшені в жодному випадку.

При перкусії над легенями визначався ясний легеневий звук, границі легенів — у межах норми. При аускультації у всіх пацієнтів вислуховувалися сухі хрипи — поодинокі або розсіяні в невеликій кількості. При перкусії й аускультації серця змін, пов'язаних з легеневим серцем, виявлено не було.

При поверхневій пальпації болісність у проекції ПЗ визначалася в 11 (8,6%) хворих, а при глибокій пальпації — у всіх хворих. При алкогольному ХП частіше зустрічалася болісність у проекції всієї ПЗ — в 32 (60,4%) хворих, у зоні Губер-

гріца— Скульського— в 21 (39,6%) хворі. У хворих з біліарним ХП більш характерною була болісність у зоні Шоффара, що виявлялася в 43 (57,3%) хворих. Болісність у проекції всієї ПЗ при біліарному ХП визначалася в 32 (42,7%) хворих.

Збільшення печінки при пальпації не більше ніж на 2 см нижче реберної дуги мало місце в 64 (50,0%) хворих, причому у всіх випадках пальпаторних ознак цирозу печінки не було, тому що таких хворих ми в дослідження не включали. Відповідно до цього жодного випадку спленомегалії, вільної рідини в черевній порожнині ми не спостерігали.

Крім того, в обстежених хворих мали місце скарги й об'єктивні дані, характерні для супутніх захворювань.

У загальному аналізі крові анемія легкого ступеня виявлена у 9 (7,0%) хворих. У загальному аналізі сечі у 8 (6,3%) хворих із супутньою сечокам'яною хворобою були виявлені характерні для неї зміни (невелика протеїнурія, лейкоцитурія та мікрогематурія). При виконанні загального аналізу мокротиння у всіх випадках були виявлені лейкоцити, але не більше 20–25 в полі зору (при сухому кашлі для отримання аналізу мокротиння проводили інгаляцію фізіологічним розчином).

При копроскопії стеаторея була виявлена у 10 (18,9%) хворих із алкогольним та 5 (6,7%) хворих із біліарним ХП, креаторея відповідно у 8 (15,1%) и 5 (6,7%) хворих, амілорея — у 4 (7,5%) и 3 (4,0%) хворих.

Результати інших беззондових методів оцінки стану зовнішньосекреторної функції ПЗ і ступеня «відхилення» ферментів у кров представлені в таблиці 1. Активність а-амілази крові до лікування була підвищена в 16 (30,2%) хворих на алкогольний ХП і в 8 (10,7%) хворих на біліарний ХП. У зв'язку із цим при алкогольному ХП показники а-амілази крові були підвищені вірогідно в порівнянні з контролем, а при біліарному ХП мала місце тільки несуттєва тенденція до збільшення показника. Аналогічна закономірність спостерігалася й відносно показників а-амілази сечі, Р-ізоамілази крові й сечі, ліпази крові (табл. 1).

Результати обстеження функціонального стану ПЗ беззондовими методами

Таблиця 1

Показники	Усі хворі		Хвор	оі на алкогольний ХП	Хворі на біліарний ХП		3дорові	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
а-амілаза крові, мккат/л	128	1,91±0,54	53	2,13±0,18*	75	1,74±0,22	30	1,16±0,45
а-амілаза сечі, мккат/л	128	6,83±0,61	53	7,19±0,42*	75	6,52±0,54	30	5,08±0,68
Р-ізоамілаза крові, мккат/л	128	1,39±0,14*	53	1,64±0,07*/**	75	1,11±0,19	30	0,71±0,12
Р-ізоамілаза сечі, мккат/л	128	5,68±0,34*	53	7,16±0,28*/**	75	4,21±0,51	30	3,09±0,42
Дебіти уроамілази, мккат/л:								
D ₁		28,54±1,69		30,76±1,63*		26,36±1,74		24,63±1,98
D_2	128	49,54±2,32*	53	57,84±3,33*/**	75	41,18±3,07	30	33,82±4,96
D_3		52,12±2,18*		53,31±1,42*		50,82±1,36*		31,99±3,32
Коефіцієнти індукції панкреозиміну:								
K ₁	128	1,74±0,11*	53	1,88±0,04*/**	75	1,56±0,12	30	1,36±0,09
K ₂	120	1,83±0,12*	55	1,73±0,09*	/5	1,93±0,14*		1,31±0,07
Ліпаза крові, Од/л	128	35,0±7,0	53	43,0±4,0*/**	75	28,0±5,0	30	24,0±8,0
Глюкоза крові, ммоль/л	128	5,50±0,08	53	5,50±0,04**	75	5,30±0,07	30	5,10±0,05
Інсулін сироватки крові, мкод/мл	128	9,5±1,3	53	9,7±1,9	75	9,3±2,2	30	13,4±1,7
Фекальна панкреатична еластаза-1, мкг/г	128	186,2±13,9*	53	162,8±12,7*	75	196,2±13,8*	30	423,1±12,4

Примітка: * — різниця між показниками хворих та здорових достовірна (p<0,05);

різниця між показниками хворих з алкогольним та біліарним XП достовірна (p<0,05).

У хворих на алкогольний ХП базальний дебіт уроамілази був вірогідно підвищений, тоді як при біліарному ХП він залишався в межах норми. Після прийому стандартного сніданку при алкогольному ХП були вірогідно підвищені й D_2 , і D_3 , причому середній показник D_2 був вище, ніж показник D_3 . У цих пацієнтів були збільшені K_1 і K_2 , але співвідношення між ними було правильним: $K_1 > K_2$ (табл. 1). Отже, у хворих на алкогольний ХП непрямі дані не вказували на утруднення відтоку соку ПЗ. У хворих на біліарний ХП істотного підвищення D₂ не відзначено, але через 60 хвилин після харчової стимуляції ми виявили достовірне збільшення D₃ у порівнянні з контролем (табл. 1). Відповідно до цього К, не відрізнявся від норми, а К, був істотно підвищений. Таким чином, у хворих на біліарний ХП мали місце неправильні співвідношення $D_3 > D_2$ і $K_2 > K_1$, що побічно свідчить про утруднення відтоку панкреатичного секрету [13].

За результатами дослідження фекальної панкреатичної еластази-1 показники виявилися нормальними в 5 (9,4%) хворих на алкогольний ХП і в 26 (34,7%) хворих на біліарний ХП. Таким чином, зниження зовнішньої секреції ПЗ значно частіше мало місце при алкогольному ХП. При цьому варіанті захворювання легка панкреатична недостатність (показники еластази-1 — 150–200 мкг/г) виявлена в 9 (17,0%) хворих, помірна панкреатична недостатність

(показники еластази-1 — 100–150 мкг/г) — в 29 (54,7%) хворих, важка недостатність (показники еластази-1 нижче 100 мкг/г) — в 10 (18,9%) хворих. У пацієнтів з біліарним ХП легка недостатність визначалася в 26 (34,7%) хворих, помірна недостатність — в 18 (24,0%) хворих, важка недостатність — в 5 (6,7%) хворих. Отже зниження зовнішньої секреції ПЗ при алкогольному ХП було більш значним у порівнянні з біліарним варіантом захворювання.

Показники базальної секреції при зондовому дослідженні зовнішньосекреторної функції ПЗ істотних відмінностей від показників контрольної групи не мали. Суттєву інформацію ми отримали при аналізі результатів стимульованої панкреатичної секреції (табл. 2). У хворих на біліарний ХП мало місце суттєве зниження об'єму дуоденального вмісту й дебіт-години трипсину після введення стимуляторів, тоді як дебіт-година бікарбонатів, а-амілази й ліпази мала лише недостовірну тенденцію до зменшення. У хворих на алкогольний ХП об'єм дуоденального вмісту й дебіт-година бікарбонатів після введення стимуляторів панкреатичної секреції не були вірогідно знижені, а дебітгодина ліпази і трипсину виявилася істотно зменшеною (табл. 2). Ці дані відбивають більш виражену панкреатичну ферментну недостатність у хворих на алкогольний ХП за результатами фекального еластазного тесту.

Таблиця 2 Результати прямого (зондового) дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ у обстежених хворих

	Хворі на алкогольний ХП		Хворі	і на біліарний ХП	3дорові		
Показники	n	M±m	n	M±m	n	M±m	
		Базальна с	екреці	Я			
Об'єм, мл/15 хв.	53	15,8±1,4	75	16,1±1,7	30	18,4±1,3	
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	53	10344±1083	75	10407±1022	30	12106±1104	
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	53	6151±352	75	6092±341	30	6390±240	
Дебіт а-амілази, мккат/л/15 хв.	53	722±41	75	714±46	30	816±41	
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	53	767±28	75	776±34	30	837±32	
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	53	0,49±0,08	75	0,48±0,07	30	0,63±0,05	
		Стимульован	а секр	еція			
Об'єм, мл/15 хв.	53	142,8±12,7	75	104,6±12,1*/**	30	176,6±14,3	
Дебіт ліпази, Од/л/15 хв.	53	104580±4382*	75	118396±3152**	30	128323±4760	
Дебіт трипсину, Од/л/15 хв.	53	98351±1547*	75	97102±1601*	30	115020±1640	
Дебіт а-амілази, мккат/л/15 хв.	53	9813±724	75	9782±796	30	11424±806	
Дебіт Р-ізоамілази, мккат/л/15 хв.	53	8974±781	75	8903±803	30	11132±784	
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв.	53	7,90±0,70	75	8,10±0,40	30	8,30±0,70	

Примітка: * — різниця між показниками хворих та здорових достовірна (p<0,05);

При аналізі типів зовнішньої секреції ПЗ отримані наступні дані.

У пацієнтів з біліарним ХП самим частим був нижній обтураційний тип секреції ПЗ — він виявлений в 36 (48,0%) хворих. Така висока частота цього типу секреції відповідає неправильним співвідношенням $D_3 > D_2$ і $K_2 > K_1$ і віддзеркалює утруднення відтоку панкреатичного секрету переважно на рівні вірсунгіанової протоки, імовірно за рахунок папілостенозу, який є характерним для біліарної патології [13].

Декілька рідше виявлявся верхній обтураційний тип секреції ПЗ — він мав місце в 25 (33,3%) хворих на біліарний ХП. Гіпосекреторний тип панкреатичної секреції мав місце тільки в 5 (6,7%) хворих на біліарний ХП. В 4 (5,3%) хворих був зареєстрований гіперсекреторний тип зовнішньої секреції

ПЗ, а в 5 (6,7%) хворих — нормальний тип. Таким чином, важке зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ при біліарному ХП не ε типовим.

При алкогольному ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП, визначався гіпосекреторний тип панкреатичної секреції — в 16 (30,2%) хворих. Тобто, майже в п'ятої частини хворих з алкогольним ураженням ПЗ розвилося виражене зниження зовнішньої секреції, що відповідає зменшенню дебіт-години трипсину та ліпази і високій частоті вираженого зниження показників фекальної еластази-1. Нормальний тип секреції ПЗ при алкогольному ХП виявлений тільки в 3 (5,7%) хворих, гіперсекреторний тип — в 2 (3,8%) хворих. Частота виявлення верхнього обтураційного типу зовнішньої секреції ПЗ — в 16 (30,2%) хворих, нижнього — також в 16 (30,2%) хворих.

^{** —} різниця між показниками хворих з алкогольним та біліарним ХП достовірна (p<0,05).

Щодо ендокринної функції П3, то у хворих середні показники глюкози й імунореактивного інсуліну крові не відрізнялися вірогідно від показників практично здорових і склали відповідно 5,50±0,08 ммоль/л, 9,5±1,3 мкод/мл.

В діагностиці та оцінці тяжкості ХП ми надавали особливе значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів усієї ПЗ або її частини частіше виявлялося при біліарному ХП — у 32 (42,7%) хворих, тоді як при алкогольному ХП ця ознака виявлялася у 18 (34,0%) хворих. Неоднорідність структури ПЗ мала місце приблизно з рівною частотою при обох формах ХП — у 49 (92,5%) хворих на алкогольний ХП і у 69 (92,0%) хворих на біліарний ХП. Зниження ехогенності тканини ПЗ виявлялося у 26 (34,7%) хворих на біліарний ХП та у 13 (24,5%) хворих на алкогольний ХП. Підвищення ехогенності тканини ПЗ спостерігалося у 27 (50,9%) хворих на алкогольний ХП і у 24 (32,0%) хворих на біліарний ХП. Нечіткість контурів ПЗ виявлялася і у 27 (50,9%) хворих на алкогольний ХП та у 35 (46,7%) хворих на біліарний ХП. Розширення вірсунгіанової протоки виявлено у 28 (37,3%) хворих на біліарний ХПіу 9 (17,0%) хворих на алкогольний ХП. Кальцифікати ПЗ мали місце у 26 (49,1%) хворих на алкогольний ХП і лише у 6 (8,0%) хворих на біліарний ХП. Псевдокісти ПЗ також частіше мали місце при алкогольному ХП — у 11 (20,8%) хворих, тоді як при біліарному ХП — у 8 (10,7%) хворих. Тобто при біліарному ХП частіше, ніж при алкогольному ХП, має місце збільшення усієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки. При алкогольному ХП частіше, ніж при біліарному ХП, виявляється підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині.

Ці дані співвідносяться з типами панкреатичної секреції, які отримані при зондовому дослідженні хворих на ХП різної етіології на тлі ХБ. Так, у хворих на біліарний ХП розширення вірсунгіанової протоки в третині випадків відповідає високій частоті нижнього обтураційного типу секреції, а більш часте підвищення ехогенності панкреатичної тканини при алкогольному ХП співвідноситься з високою частотою гіпосекреторного типу секреції при цьому етіологічному варіанті захворювання.

Більш виражене підвищення ехогенності ПЗ у хворих на алкогольний ХП кількісно виражалося в збільшенні показника L ультразвукової гістограми. Так, у цих хворих L склав 195,8±1,6, а у хворих на біліарний ХП — 186,3±1,3. Показники L обох груп достовірно вище, ніж у здорових (p<0,05), але L при алкогольному XП суттєво перевищує цей показник при біліарному ХП (p<0,05). N був достовірно знижений при обох варіантах ХП — при алкогольному ХП до 7,45±0,21%, при біліарному XП до 8,14±0,17%. Обидва показники були нижче, ніж у здорових (p<0,05), але між собою суттєво не відрізнялися (p>0,05). Kgst був виражено знижений у хворих обох груп в порівнянні з нормою (p<0,05) — у хворих на алкогольний XП до 68,1±8,7, у хворих на біліарний XП до 96,3±9,5. Kgst у хворих на алкогольний XП був достовірно нижче, ніж у хворих на біліарний ХП (p<0,05), що ще раз підтверджує більшу тяжкість алкогольного ХП. У всіх хворих на біліарний ХП мали місце сонографічні ознаки відповідної біліарної патології.

31 (24,2%) хворому проводили фібротрахеобронхоскопію. При цьому у 15 (48,4%) хворих виявлено ендобронхіт І ступеня та у 16 (51,6%) — ендобронхіт ІІ ступеня. При дослідженні змивів з бронхів виявляли лейкоцити до ½ поля зору. Причому сегментоядерні нейтрофіли складали не більш ніж 35–40% лейкоцитів. У 18 (58,1%) хворих у змивах виявлялися клітини циліндричного епітелію з гіперплазією, у

11 (35,5%) — ділянки безструктурних мас, у 15 (48,4%) — клітини плескатого епітелію, у 30 (96,8%) — слиз, у 22 (71,0%) — альвеолярні макрофаги. При дослідженні функції зовнішнього дихання легеневої недостатності у обстежених хворих не виявлено.

У пацієнтів із сполученою патологією при надходженні в клініку виявилися вірогідно зниженими всі показники, які відносяться до характеристики фізичного здоров'я. Найбільш зменшеним був показник болю. У хворих на біліарний XП він склав 66,3±1,2 бала (у здорових — 72,3±2,5 бала; p<0,05). У хворих на алкогольний ХП показник болю становив 32,7±1,4, що суттєво нижче ніж у здорових та у хворих на біліарний ХП (p<0,05). Значно зниженим був також показник загального здоров'я. У пацієнтів з алкогольним ХП цей показник виявився зменшеним до 37,2±1,6 бала, з біліарним XП — 63,7±1,4, а в контрольній групі — 71,4±1,5 бала (між двома групами хворих та між хворими і здоровими р<0,05). Показник фізичного функціонування у хворих був знижений до 31,4±2,7 бала, а показник рольового фізичного функціонування до 36,8±1,3 бала, тоді як у здорових ці показники склали відповідно 78,3±1,7 бала та 71,4±1,8 бала (в обох випадках p < 0.05).

3 показників, що характеризують психічне здоров'я, найбільш зниженим був показник життєздатності. У хворих із сполученими захворюваннями цей показник становив усього 31,9±1,7 бала, а в контрольній групі — 72,3±2,2 бала (p<0,05). Дійсно, у наших хворих мали місце прояви астенізації, канцерофобії, емоційної лабільності, іпохондрії, депресії, які, ймовірно, і вплинули на показник життєздатності й на інші показники психічного здоров'я за шкалою SF-36. Однак вивчення психосоматичних порушень не було нашим завданням. Висловлене вище припущення підтверджується також зниженням показника психологічного здоров'я, який в обстежених хворих склав 34,6±1,8 бала (у контрольній групі — 77,8±2,3 бала; p<0,05). Знижені були також показники соціального функціонування та рольового емоційного функціонування, які в пацієнтів були зменшені до 40,2±1,1 бала й до 42,7±1,3 бала (у контрольній групі відповідно 74,8±1,6 бала та 71,3±0,9 бала; p<0,05).

Таким чином, у хворих на ХП на тлі ХБ були вірогідно знижені показники якості життя, які характеризують і фізичне, і психічне здоров'я. Причому у хворих на біліарний ХП показник болю виявився суттєво нижчим, ніж при алкогольному ХП і, навпаки, при алкогольному ХП більш значно був зниженим показник загального здоров'я.

Висновки

1. Для біліарного XП характерний більш інтенсивний абдомінальний біль, ніж для алкогольного XП для тлі XБ. При біліарному XП інтенсивний біль спостерігається в 53,4%, а при алкогольному XП — в 41,5% випадків (p<0,05). При біліарному XП на тлі XБ біль частіше локалізується в епігастрії та обох підребер'ях (49,4%), а при алкогольному XП — в лівому підребер'ї (45,3%). Іррадіація болю при біліарному XП частіше за типом повного поясу (42,7%), а при алкогольному XП — за типом лівого напівпоясу (41,5%).

Пацієнти з біліарним ХП частіше серед диспепсичних явищ вказують на гіркоту в роті (56,0%), а пацієнти з алкогольним ХП — на нудоту (43,4%). При алкогольному ХП на тлі ХБ суттєво значніше виражені клінічні прояви зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, астенія.

Клінічні прояви ХБ не мають відмінностей від класичного перебігу.

2. При алкогольному ХП на тлі ХБ розвивається феномен «ухилення» ферментів у кров за рахунок підвищення

активності Р-ізоамілази крові та сечі. Для цього ж варіанту ХП на тлі ХБ характерним є підвищення всіх дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну, але без побічних ознак утруднення відтоку панкреатичного секрету. При біліарному ХП підвищені D_3 і K_2 , причому спостерігаються неправильні співвідношення між D_2 та D_3 , K_1 та K_2 , що є непрямими ознаками утруднення відтоку секрету $\Pi 3$.

При алкогольному XП за результатами фекального еластазного тесту важка панкреатична недостатність спостерігається в 2,82 рази частіше, ніж при біліарному XП (р<0,05). Крім того, при прямому зондовому дослідженні після введення стимуляторів панкреатичної секреції при алкогольному XП виявлено суттєве зменшення дебіт-годин ліпази та трипсину (р<0,05), а при біліарному XП — зменшення об'єм секрету ПЗ (р<0,05).

У пацієнтів з біліарним ХП самим частим був нижній обтураційний тип секреції ПЗ (48,0%), а у пацієнтів з алкогольним ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП (p<0,05) реєстрували гіпосекреторний тип секреції ПЗ (30,2%).

Щодо ендокринної функції П3, то у хворих середні показники глюкози й імунореактивного інсуліну крові не відрізнялися вірогідно від показників практично здорових.

3. При біліарному ХП на тлі ХБ частіше, ніж при алкогольному ХП, має місце збільшення усієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки (р<0,05). При алкогольному ХП частіше, ніж при біліарному ХП, виявляється підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині (р<0,05). При алкогольному ХП більш суттєво підвищується показник L та знижується гістографічний коефіцієнт ультразвукової гістограми ПЗ (р<0,05).

4. При ХП на тлі ХБ значно знижені всі показники якості життя (p<0,05), які характеризують фізичне та психічне здоров'я, причому при алкогольному ХП більш суттєво, ніж при біліарному ХП, знижені показники болю та загального здоров'я (p<0,05).

Перспективи дослідження містяться в розробці тактики лікування сполученої патології.

ЛІТЕРАТУРА

- 1. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы / М. М. Богер. Новосибирск : Наука, 1982. 240 с.
- 2. Винокурова Л. В. Сучасні можливості корекції клінічних проявів та ускладнень хронічного панкреатита / Л. В. Винокурова, О. А. Дубцова // Consilium Medicum. Гастроентерологія. 2012. № 2. С. 58–60.
- 3. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. Донецк : Лебедь, 2000. 416 с.
- 4. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев, С. В. Пищулина // Вестн. гигиены и эпидемиологии. 2002. Т. 6, N 1. С. 87–91.
- 5. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. Е. Баринова, В. В. Беляев [и др.] // Мед. визуализация. 2002. № 1. С. 48–58.

 6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-
- 6. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев : Морион, 2000. — 320 с.
- 7. Основыкомпьютерной биостатистики: анализинформации 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.
- 8. Пасієшвілі Л. М. Діагностичні критерії характеру патологічного процесу в підшлуковій залозі при різних варіантах хронічного панкреатиту, сполученого з хронічним бронхітом / Л. М. Пасієшвілі, М. В. Моргуліс // Врачеб. практика. 2006. № 3. С. 35–38.
- 9. Христич Т. М. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легенів у поєднанні з хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Сучасна гастроентерологія. 2006. № 4. С. 80–84.

- 10. Христич Т. М. Хронічний панкреатит: що в імені твоєму / Т. М. Христич.— Чернівці : Книги-XXI, 2013.— 320 с.
- 11. Христич Т. Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т. Н. Христич // Укр. терапевт. журн. 2006. № 2. С. 88–91.
- 12. Чуклін С. М. Патогенез експериментального панкреатитасоційованого пошкодження легень / С. М. Чуклін, Р. Є. Вацеба // АМL. Львів. мед. часопис. 2007. Т. 13, $N \ge 1$ 2. С. 117–125.
- 13. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. Oxford [et al.]: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
- 14. Factors causing damage and destruction of beta-cells of the islets of Langerhans in the pancreas / M. Anděl, V. Němcová, N. Pavlíková [et al.] // Vnitr. Lek. 2014. Vol. 60, No 9. P. 684–690.
- 15. 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.
- 16. Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance / F. I. Téllez-Ávila, A. Villalobos-Garita, M. Giovannini, C. Chan [et al.] // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, No 26. P. 8612–8616.
- 17. Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and quality of life/C. E. Forsmark // Dig. Liver Dis. 2006. Vol. 38, No 2. P. 116–118.
- 18. A population-based study of severity in patients with acute or chronic pancreatitis / V. S. Akshintala, S. M. Hutfless, D. Yadav [et al.] // Pancreas. 2013. Vol. 42, No 8. P. 1245–1250.
- 19. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis / A. K. Agarwal, K. Raj Kumar, S. Agarwal, S. Singh // Am. J. Surg. 2008. Vol. 196, No 2. P. 149–154.
- 20. Surgical treatment of chronic pancreatitis in young patients / F. Zhou, S. M. Gou, J. X. Xiong [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 2014. Vol. 34, No 5. P. 701–705.

УДК 616.37-003-036.1/-008.64+ 616.233-002-036.1

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
У ХВОРИХ ІЗ СПОЛУЧЕННЯМ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

Л. О. Ярошенко Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Ключові слова: панкреатит, хронічний бронхіт, клініка, функціональний стан підшлункової залози, сонографія, якість життя

Автор обстежила 128 хворих із сполученням хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного бронхіту (ХБ), отримала наступні результати. Для біліарного ХП характерний більш інтенсивний абдомінальний біль, ніж для алкогольного ХП для тлі ХБ. При біліарному ХП інтенсивний біль спостерігається в 53,4%, а при алкогольному ХП — в 41,5% випадків (р<0,05). Пацієнти з біліарним ХП частіше серед диспепсичних явищ вказують на гіркоту в роті (56,0%), а пацієнти з алкогольним ХП — на нудоту (43,4%). Клінічні прояви ХБ не мають відмінностей від класичного перебігу.

При алкогольному XП на тлі XБ розвивається феномен «ухилення» ферментів у кров за рахунок підвищення активності панкреатичної ізоамілази крові та сечі. Для цього ж варіанту панкреатиту на тлі XБ характерним є підвищення всіх дебітів уроамілази та коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну, але без побічних ознак утруднення відтоку панкреатичного секрету. При біліарному панкреатиті виявляються непрямі ознаки утруднення відтоку секрету підшлункової залози.

При алкогольному ХП за результатами фекального еластазного тесту важка панкреатична недостатність спостерігається в 2,82 рази частіше, ніж при біліарному панкреатиті. У пацієнтів з біліарним ХП самим частим був нижній обтураційний тип секреції підшлункової залози (48,0%), а у пацієнтів з алкогольним ХП значно частіше, ніж при біліарному ХП, реєстрували гіпосекреторний тип секреції підшлункової залози (30,2%).

При біліарному ХП на тлі ХБ при сонографії частіше, ніж при алкогольному ХП, має місце збільшення усієї підшлункової залози або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органу та розширення вірсунгіанової протоки. При алкогольному ХП частіше, ніж при біліарному, виявляється підвищення ехогенності тканини підшлункової залози, наявність псевдокіст та кальцифікатів в її тканині. При ХП на тлі ХБ значно знижені всі показники якості життя.

УДК 616.37-003-036.1/-008.64+ 616.233-002-036.1

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический бронхит, клиника, функциональное состояние поджелудочной железы, сонография, качество жизни

Автор обследовала 128 больных с сочетанием хронического панкреатита (ХП) и хронического бронхита (ХБ), получила следующие результаты. Для билиарного ХП характерна более интенсивная боль в животе, чем для алкогольного ХП на фоне хронического бронхита. При билиарном ХП интенсивная боль наблюдается в 53,4%, а при алкогольном ХП — в 41,5% случаев. Пациенты с билиарным панкреатитом чаще среди диспепсических явлений указывают на горечь во рту (56,0%), а пациенты с алкогольным панкреатитом — на тошноту (43,4%). Клинические проявления ХБ не имеют отличий от классического течения.

При алкогольном ХП на фоне ХБ развивается феномен «уклонения» ферментов в кровь за счет повышения активности панкреатической изоамилазы крови и мочи. Для этого же варианта панкреатита на фоне ХБ характерно повышение всех дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина, но без косвенных признаков затруднения оттока панкреатического секрета. При билиарном панкреатите обнаруживаются косвенные признаки затруднения оттока секрета поджелудочной железы.

При алкогольном ХП по результатам фекального эластазного теста тяжелая панкреатическая недостаточность наблюдается в 2,82 раза чаще, чем при билиарном ХП. У пациентов с билиарным ХП самым частым был нижний обтурационный тип секреции поджелудочной железы (48,0%), а у пациентов с алкогольным ХП значительно чаще, чем при билиарном ХП, регистрировали гипосекреторный тип секреции поджелудочной железы (30 2%).

При билиарном XП на фоне XБ при сонографии чаще, чем при алкогольном XП, имеет место увеличение всей поджелудочной железы или ее части, а также снижение эхогенности паренхимы органа и расширение вирсунгианова протока. При алкогольном XП чаще, чем при билиарном, наблюдается повышение эхогенности ткани поджелудочной железы, наличие псевдокист и кальцификатов в ее ткани.

При ХП на фоне ХБ значительно снижены все показатели качества жизни.

CLINICAL CHARACTERISTICS, FUNCTIONAL AND STRUCTURAL CHANGES OF PANCREAS IN PATIENTS WITH COMBINATION OF CHRONIC PANCREATITIS AND CHRONIC BRONCHITIS

L. A. Yaroshenko Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic bronchitis, clinical picture, functional state of pancreas, sonography, quality of life

Author examined 128 patients with combination of chronic pancreatitis (CP) and chronic bronchitis (CB) and got the following results. More intense chronic abdominal pain is typical for biliary pancreatitis than for alcoholic CP on the background of CB. Chronic intense pain was observed in 53.4% of cases upon biliary pancreatitis and in 41.5% of cases upon alcoholic CP — (r<0.05). Patients with biliary pancreatitis often indicated bitter taste in their mouth (56.0%) among dyspeptic phenomena, and patients with alcoholic pancreatitis — nausea (43.4%). Clinical manifestations of CB do not differ from the classical course.

Alcoholic pancreatitis on the background of CB is characterized by phenomenon of 'enzymatic deviation' in blood by increasing activity of pancreatic isoamylase in blood and urine. The same type of pancreatitis on the background of CB is characterized by increased uroamilase debits and induction of endogenous pancreozymin coefficient but without adverse signs of complicated outflow of pancreatic secretion. Biliary pancreatitis is characterized by indirect signs of complicated pancreatic secretion outflow.

According to the results of fecal elastase test, severe pancreatic insufficiency in alcoholic pancreatitis occurs in 2.82 times more frequently than in biliary pancreatitis. Lower obstructive type of pancreatic secretion (48.0%) was the most common in patients with biliary pancreatitis, while hyposecretory type of pancreatic secretion (30.2%) was much more common in patients with alcoholic pancreatitis than in patients with biliary pancreatitis (r<0,05). Sonography more often shows enlargement of the pancreas or its part and reduced echogenicity of organ parenchyma and dilation of Wirsung's duct in biliary pancreatitis on the background of CB than in alcoholic pancreatitis. Increased pancreatic tissue echogenicity, pseudocyst and calcifications in tissue are more often observed in alcoholic pancreatitis than in biliary pancreaitis.

Both CP and CB significantly reduced quality of life.

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 2). Диагностика и дифференцированная терапия

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, лечение

Диагностика. Своевременная диагностика язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) затруднена. В среднем эти заболевания диагностируют через 4,6±0,8 года после их начала, что обусловлено неспецифичностью симптоматики и наличием ряда заболеваний, в той или иной степени имитирующих ЯК и БК.

Методы диагностики и лечения ЯК и БК были рассмотрены на конференциях European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) в 2006 и 2008 гг. [9, 37, 38]. Эта организация, созданная в 2000 г., объединяет специалистов, изучающих ЯК и БК.

В диагностике ЯК и БК, помимо клинической симптоматики, которая была описана ранее, используют различные инструментальные и лабораторные методы исследования, включая морфологическое изучение биопсийного материала.

Важнейшее значение в диагностике ЯК принадлежит эндоскопическим методам: ректороманоскопии и илеоколонофиброскопии с прицельной биопсией.

По выраженности визуальных эндоскопических изменений предлагают различать 4 степени ЯК.

І степень (минимальная): имеются воспалительный отек слизистой оболочки, полнокровие сосудов (пятнистая гиперемия), мелкоточечные геморрагии, легкая контактная кровоточивость.

II (умеренная) степень: помимо отека и гиперемии, отмечается выраженная контактная кровоточивость, определяются зернистые эрозии, сливные геморрагии, фибринозный налет.

III (выраженная) степень: наблюдаются множественные сливающиеся эрозии и плоские язвы на фоне описанных выше изменений слизистой оболочки, наличие в просвете кишки крови и гноя.

IV (резко выраженная) степень: те же изменения + кровоточащие язвы, воспалительные псевдополипы и мешотчатые псевдодивертикулы; фибринозно-гнойный налет, после удаления которого обнажаются диффузно кровоточащая зернистая поверхность, множественные язвы округлой и звездчатой формы, не проникающие, однако, глубже собственной пластинки слизистой оболочки и ее подслизистого слоя, в сочетании со множеством эрозий, создающих впечатление изъеденной молью поверхности.

В стадии ремиссии ЯК сохраняются утолщенные складки и зернистость слизистой оболочки.

При рентгенологическом исследовании (ирригоскопия) отмечают ригидность кишечной стенки, отсутствие гаустр и сглаженность рельефа; наличие воспалительно-

го отека, изъязвлений, псевдополипов; перестройку слизистой оболочки с наличием грубых продольных и поперечных складок.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить такие грозные осложнения ЯК, как токсический мегаколон, протекающий с увеличением диаметра толстой кишки до 10–14 см и более, а также кишечную обструкцию и перфорацию толстой кишки.

При ЯК характерно непрерывное поражение слизистой оболочки толстой кишки и в 100% случаев наблюдается поражение прямой кишки. Анальная область поражается в 25% наблюдений, а серозная оболочка остается интактной; возможно укорочение кишки.

Дополнительные диагностические данные можно получить при использовании ультразвукового исследования, в том числе эндосонографического, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Для БК характерно прерывистое (сегментарное) поражение кишечника; прямая кишка вовлекается в патологический процесс в 50% случаев, а анальная область — в 75%; тонкая кишка поражена в 30%. Наблюдаются глубокие щелевидные язвы, придающие слизистой оболочке вид булыжной мостовой. Как правило, поражается серозная оболочка кишки (серозит, межкишечные спайки), наблюдаются обструкция (стенозирование) просвета кишки, наличие свищей.

В диагностике БК используют также илео- и колонофиброскопию с прицельной биопсией и гистологическим изучением биоптатов, ирригоскопию, рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки. В последнее время в диагностике БК тонкой кишки применяют видеокапсульную и баллонную эндоскопию [35, 36].

Диагностику инфильтратов, абсцессов и свищей осуществляют с помощью магнитно-резонансной томографии, фистулографии, капсульной и баллонной эндоскопии.

При БК в воспалительный процесс вовлекаются субмукозные нервные терминали, что служит основной причиной появления абдоминальной боли [1, 5, 6, 7, 13, 27, 28, 51].

При морфологическом (гистологическом) исследовании биопсийного материала выявляют скопление гистиоцитов и лимфоцитов, образующих микрогранулемы. Истинные гранулемы обнаруживаются в 50–80% случаев, локализуются в подслизистом слое и в собственной пластинке слизистой оболочки [41]. Они представляют собой скопления эпителиоидных и гигантских гистиоцитарных клеток (Пирогова — Лангханса), окруженных лимфоцитами без фиброзного ободка и без некроза в центре [1].

При лабораторном исследовании можно обнаружить анемию (железо-, B_{12} - или фолиеводефицитную), белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, a_1 -антитрипсин и др.).

Определенное значение в лабораторной диагностике ЯК и БК принадлежит иммунологическому анализу (ИФА), который определяет наличие в сыворотке крови перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к Saccharomyces cerevisiae (ASCA); при отсутствии pANCA и наличии ASCA диагностируют БК, а при наличии pANCA и отсутствии ASCA — ЯК [13].

Ценные данные получают при копрологическом и микробиологическом исследовании фекалий. Значительное повышение концентрации кальпротектина в кале наблюдается при активном течении ЯК и БК, а также при аденокарциномах и полипах кишечника [27, 28, 44].

Вместе с тем следует признать, что при ЯК и БК нет патогномоничных диагностических признаков. Имеющиеся различия между ЯК и БК в большинстве случаев не столько качественные, сколько количественные. В связи с этим было высказано парадоксальное предложение: признать принципиальную идентичность ЯК и БК и рассматривать их как варианты единой болезни [20], однако согласиться с такой точкой зрения трудно, и в настоящее время мы считаем ее преждевременной и недостаточно обоснованной. Все-таки это два разных, хотя и родственных заболевания.

Дифференциальная диагностика ЯК и БК проводится с многочисленными заболеваниями толстой и тонкой кишки бактериальной, вирусной, радиационной, лекарственной и иной природы (инфекционный энтероколит, псевдомембранозный колит, ишемический колит, микроскопические колиты — коллагеновый, лимфоцитарный, дивертикулит, амебиаз и др.).

Лечение. Цель лечения — достижение стойкой и длительной клинической ремиссии, предотвращение осложнений, улучшение качества жизни больных. Важную роль играют создание благоприятного психологического климата, психологическая поддержка больных со стороны врача.

Лечебное питание имеет большое значение при БК, протекающей с поражением тонкой кишки, синдромами мальдигестии и мальабсорбции. Оно направлено на обеспечение функционального покоя кишечника и снижение функциональной нагрузки на пораженные его отделы, устранение пищевых антигенов из просвета кишки и восстановление трофологического статуса больных, а также на подавление воспалительного процесса и уменьшение проницаемости кишечной стенки.

Основные принципы лечебного питания при БК: в диете должны содержаться полноценные белки, жиры и углеводы; необходимо исключить грубые балластные вещества и молочные продукты; следует учитывать непереносимость конкретными больными тех или иных продуктов и блюд [1].

Признание получили низкомолекулярные олигопептидные диеты, обладающие низкой осмолярностью, хорошими вкусовыми качествами, содержащие витамины E, K, B_{12} и фолиевую кислоту, а также цинк, магний и железо.

При тяжелом течении БК, протекающей с синдромами мальдигестии и мальабсорбции и резким уменьшением массы тела (более 15%), целесообразно назначение на короткий срок парентерального питания.

64

При ЯК рекомендуется исключение из пищевого рациона молочных продуктов. При запоре целесообразно использовать пищевые волокна. Полезно введение жидкости и растворов электролитов. Необходимость в парентеральном питании при ЯК возникает редко [1, 5, 27, 28].

Фармакотерапия. Условно различают базисную терапию ЯК и БК: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-ACK); кортикостероиды (КС) системного и местного действия; нестероидные иммуносупрессоры; моноклональные антитела к фактору некроза опухолей а (ФНОа); дополнительные лечебные средства: антибактериальные (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин), про- и синбиотики, ингибиторы триптазы и др.; симптоматические средства: миотропные спазмолитики, сукральфат, клонидин, кальций-D₃ Никомед и др. [37, 38].

При выборе лечебных средств необходимо учитывать наличие стероидорезистентности и стероидозависимости.

Важно также знать эффективность использовавшихся ранее лекарственных средств и их переносимость больными (побочные эффекты).

При легкой и среднетяжелой формах ЯК и БК рекомендуют пользоваться ступенчатой схемой, начиная лечение с менее активных препаратов, обусловливающих минимум побочных явлений, а при их неэффективности следует назначать более активные средства, применение которых, однако, чревато различными нежелательными (побочными) эффектами [13].

Производные 5-АСК. Первым препаратом этой группы, использовавшимся при лечении ЯК и БК, был сульфасалазин (25% 5-АСК + 60–80% сульфапиридина), действующий только в толстой кишке и обладающий противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Изза многочисленных (у 10–45% больных) побочных эффектов его применение в настоящее время ограничено.

Месалазин (салофальк, месакол, пентаса и др.) содержит только 5-ACK. Каждый препарат месалазина имеет различное защитное покрытие, которое высвобождает активное вещество при разных значениях рН в определенных отделах желудочно-кишечного тракта, что важно знать при назначении различных его представителей. Месалазин оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет угнетения липо- и циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, подавляет образование супероксидных радикалов активированными нейтрофилами, обладает иммуномодулирующей активностью, блокирует синтез медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и др.), тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов и образование иммуноглобулинов (Ig) лимфоцитами и др. [44].

Показания: легкие и среднетяжелые формы ЯК и (отчасти) БК, особенно при наличии проктита и проктосигмоидита, когда месалазин принимают внутрь и используют в виде лечебных микроклизм и суппозиториев.

Дозы: препараты месалазина дают дозозависимый эффект и применяются при ЯК в дозе 3 г/сут, а при БК — 4,0-4,5 г/сут в течение 8 нед. с последующей поддерживающей терапией в дозе 1,5-2 г/сут на протяжении 2 лет при ЯК и 3-4 лет при БК. Рецидивы после отмены 5-АСК в течение года достигают 80%. Побочные эффекты выявляются не более чем в 10% случаев. Месалазин может сочетаться с КС (преднизолон, будесонид), модуляторами кишечной моторики (тримедат), витаминами группы В, С и РР. Эффект месалазина проявляется в купировании

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

обострения ЯК и БК и достижении клинической и эндоскопической ремиссии у 65,4% больных; предотвращении ранних рецидивов [2, 5, 8, 11, 17]. При распространенных, тяжелых и осложненных формах ЯК и БК монотерапия месалазином малоэффективна [1].

Салофальк в таблетках имеет кишечно-растворимое покрытие. Доза: 250 и 500 мг 3–4 раза в сутки перед приемом пищи. Высвобождается в подвздошной кишке и до середины поперечной ободочной кишки. Обычно используется при БК с указанной локализацией процесса. При ЯК предпочтительнее использовать салофальк в гранулах по 0,5–1,0–1,5 г (в дозе 3 г/сут), которые, равномерно высвобождаясь, действуют только в толстой кишке, принимаются 1 раз в сутки по утрам независимо от приема пищи. При левостороннем колите используют салофальк в виде микроклизм (из расчета 4 г препарата на 60 мл или 2 г препарата на 30 мл), действующих до селезеночного угла ободочной кишки, или в виде свечей (по 0,25 и 0,5 г), назначаемых при проктите; эффективность — 79,4%.

Пентаса представляет собой микрогранулы месалазина, покрытые этилцеллюлозной оболочкой с постепенным выделением активного вещества, которое начинает высвобождаться при рН 1,0 в желудке и действует от двенадцатиперстной до прямой кишки. В подвздошной кишке сохраняется активность только 60–70% препарата, а в толстой — 50%. При БК пентасу назначают в дозе 4–6 г/сут независимо от наличия диареи и дисбиоза кишечника, который наблюдается у 38–84% больных [2, 8, 11, 17, 48]. Пентасу можно вводить в микроклизмах (в дозе 1 г препарата в 100 мл).

Асакол (месакол) в таблетках по 0,4 и 0,8 г высвобождается только в толстой кишке при значении pH>7,0. При диарее, когда значение pH меньше 7,0, эффективность препарата значительно снижается.

В последнее время появились новые лекарственные формы месалазина, из которых наиболее перспективен мезавант. Он отличается медленным высвобождением месалазина с мультиматричной системой доставки по всей длине толстой кишки, включая прямую, что позволяет отказаться от назначения лечебных микроклизм или суппозиториев. Препарат имеет ядро, которое окружено оболочкой, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты А и В и высвобождающей месалазин в илеоцекальном отделе кишечника, формируя гелевую массу с медленной диффузией месалазина в просвет кишки; доза составляет 3,6 или 4,8 г (3–4 таблетки) 1 раз в сутки в течение 8 нед. После достижения ремиссии переходят на поддерживающую терапию в дозе 2,4 г 1 раз в сутки в течение 1 года и более. Клинико-эндоскопическая ремиссия при легкой и среднетяжелой формах ЯК достигается у 41,2% больных и сохраняется в течение года у 67,8% [4, 47].

Кортикостероиды. Различают системные КС (преднизолон или метилпреднизолон — метипред) и КС местного действия (будесонид, буденофальк).

КС оказывают мощное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Связываясь с рецепторами цитоплазмы клеток, КС стимулируют синтез липокортина — белка, который ингибирует активность фермента фосфолипазы A_2 и тем самым тормозит образование арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Последние являются активными медиаторами высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов; угнетают фагоцитарную активность макрофагов; подавляют образование провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, 8, ФНОа и выработку молекул адгезина [1, 5, 21, 27, 34, 43].

НОЯБРЬ 2015

Действие преднизолона (в таблетках по 5 мг), принятого внутрь, продолжается 36 ч. Препарат назначают при ЯК и БК средней тяжести и тяжелого течения в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки внутрь, а для достижения быстрого эффекта вводят внутривенно (в дозе 240–300 мг/сут). При дистальных поражениях кишечника можно применять КС в виде микроклизм и свечей. После достижения клинической ремиссии (обычно к 3–4-й неделе лечения) дозу КС постепенно снижают (на 2,5–5 мг каждые 5–7 дней) с постепенной отменой препарата. Длительность курса лечения обычно составляет 8–10 нед.

Метипред (в таблетках по 4 мг) не имеет свойств минералокортикоидов, присущих преднизолону, и более активен (48 мг метипреда соответствует 60 мг преднизолона).

Основные побочные эффекты системных КС (синдром Кушинга, остеопороз, катаракта, язвы желудка и кишечника, активация латентно протекавших инфекций, в том числе туберкулеза, нарушение толерантности к сахарам, повышение артериального давления и др.) развиваются независимо от дозы. Известен синдром отмены системных КС, протекающий в части случаев с развитием острой надпочечниковой недостаточности, с лихорадкой, анорексией, артралгией и др.

Будесонид в таблетках (буденофальк в капсулах) назначают по 3 мг 3 раза в сутки обычно при умеренных и среднетяжелых формах ЯК и БК, чаще при терминальном илеотифлите и при поражении восходящей ободочной кишки. Считается, что 9 мг будесонида соответствует 40 мг преднизолона. Принятый внутрь, будесонид оказывает выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Он хорошо всасывается в кишечнике, легко проникая в кишечную стенку (до 88%), где связывается с рецепторами (его сродство со стероидными рецепторами в 20 раз выше, чем у метипреда). После всасывания 90% будесонида метаболизируется в печени, превращаясь в неактивные метаболиты. Он не подавляет функцию надпочечников, в связи с чем у него в 2 раза меньше побочных эффектов, чем у преднизолона. Как КС местного действия будесонид дает лечебный эффект только в том сегменте кишки, которого он достиг. Поэтому его нецелесообразно назначать при распространенном поражении кишечника и наличии внекишечных поражений; лечебная доза будесонида составляет 9 мг/сут (до 10 нед). Препарат дает дозозависимый эффект. Увеличение дозы будесонида при тяжелом течении БК до 18 мг/сут повышает эффективность терапии в 1,5-3 раза. Клиническая ремиссия достигается у 51-60% больных, что не уступает эффекту преднизолона (p>0,5).

При поражении дистальных отделов толстой кишки будесонид назначают в лечебных микроклизмах из расчета 2–3 мг препарата на 100 мл [32, 49]. Эффективность 2 мг будесонида в микроклизмах в 2 раза выше таковой 30–25 мг преднизолона. Для профилактики ЯК и БК КС не используются.

В связи с применением КС в терапии ЯК и БК появились два клинических понятия: стероидорезистентность и стероидозависимость.

Стероидорезистентность — это отсутствие эффекта при лечении адекватными дозами КС в течение 7–21 дней. Она развивается у 20–50% больных.

Стероидозависимостью называют невозможность снизить дозу КС (до 10 мг/сут преднизолона и до 3 мг/сут будесонида) без реактивации воспалительного процесса в кишечнике с развитием рецидива ЯК или БК в течение 3 мес. после окончания курса лечения КС [13, 37, 38].

Нестероидные иммуносупрессоры. К этой группе лекарственных средств относятся азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП), метотрексат и циклоспорин А. Их используют для лечения активных форм ЯК и БК с целью индукции клинической ремиссии и ее поддержания, а также для преодоления стероидорезистентности и стероидозависимости [12, 21]. Нестероидные иммуносупрессоры иногда называют препаратами резерва.

Азатиоприн является цитостатиком (антиметаболитом), предшественником 6-МП: в 88% случаев он конвертируется в 6-МП под влиянием сульфгидрильных соединений. Механизм их лечебного действия точно не установлен. В сочетании с КС они обусловливают достижение клинико-морфологической ремиссии у 56–65% больных ЯК и БК, в том числе при рефрактерных формах болезни, и преодоление стероидозависимости у 38%.

Лечебная доза азатиоприна составляет 2–2,5 мг/кг в сутки, а 6-МП — 1–1,5 мг/кг в сутки; длительность курса 15–18 нед. (до 6 мес.), после чего переходят на поддерживающую дозу азатиоприна 1–1,5 мг/кг в сутки (до 4 лет) [31].

Метотрексат — аналог дегидрохолевой кислоты, являющейся кофактором синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований и образования метионина. Его лечебный эффект характеризуется иммуносупрессивным влиянием на функции нейтрофилов, образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНОа) и связыванием ИЛ-1 с клетками-мишенями. Метотрексат повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Лечебная доза составляет 10–25 мг в неделю внутривенно или внутримышечно; курс до 16 нед. Препарат неэффективен при приеме внутрь. Применяется только при БК. В 39,4% случаев достигается клинико-морфологическая ремиссия, удается «уйти» от стероидозависимости и улучшить качество жизни больных.

Побочные эффекты: диарея, стоматит, инфекционные осложнения, дистрофия гемопоэза [33].

Циклоспорин А — мощный иммуносупрессор, подавляющий иммунные реакции, опосредующие воспаление и Т-лимфоцитарный иммунный ответ. Ингибирует образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, интерферон у и др.) и факторы, активирующие Т-хелперы. Циклоспорин А можно применять при ЯК и БК при неэффективности лечения КС в течение 5–7 дней в дозе 2–4 мг/кг в сутки (внутривенно 50 мг/100 мл); хороший эффект отмечен в 42% случаев. При приеме внутрь в капсулах доза составляет 5–15 мг/кг в сутки. При стероидозависимости препарат эффективен у 50–80% больных; у 50% позволяет избавиться от необходимости оперативного вмешательства. Оказывает в основном системное действие, местное применение неэффективно. Курс лечения — от 4–5 дней до 3 мес. Для поддерживающей терапии препарат не используется.

Побочные явления наблюдаются у 12% больных: парестезии, гипертрихоз, тремор, анорексия, тошнота, рвота, гепато- и нефротоксичность [1, 5, 6, 21, 27, 51].

Такролимус по действию аналогичен циклоспорину А, но в отличие от последнего хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Препарат можно применять при ЯК и БК из расчета 0,1–0,2 мг/кг в сутки внутрь или 0,01–0,02 мг/кг в сутки внутривенно. Его эффект превосходит действие циклоспорина А во много раз. Препарат безопасен, но может вызывать повышение уровня креатинина.

Биологическая терапия. В терапии ЯК и БК в последние годы используют принципиально новые биологические препараты: химерные IgG1-моноклональные антитела, подавляющие молекулярные механизмы воспалительного процесса в кишечнике. Они связывают (нейтрализуют) растворимый и фиксированный на клеточных мембранах ФНОа — ключевой медиатор воспаления, лизируют макрофаги и вызывают апоптоз активированных Т-лимфоцитов за счет увеличения синтеза антиапоптозной молекулы Bcl-2, а также угнетают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и интерферона ү), ликвидируя антителозависимую цитотоксичность.

Из препаратов этой группы наиболее изучен инфликсимаб (ремикейд). Инфликсимаб используют в ранние сроки заболевания, в основном при среднетяжелых и тяжелых формах БК и ЯК, протекающих с осложнениями и внекишечными поражениями, рефрактерных к иммуносупрессивной терапии, а также при стероидозависимости. Эффект увеличивается при сочетании инфликсимаба с азатиоприном: по 2,5 мг/кг в сутки в течение 6–12 мес. При рецидиве заболевания повторный курс лечения можно проводить с интервалом не более 16 нед. (иначе увеличивается опасность развития аллергических реакций). Если нет эффекта через 12 нед. лечения, препарат следует отменить.

Инфликсимаб вводят (с помощью специального оснащения) внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки; курс лечения — 3 инъекции: 1-я, через 2 и 6 нед. после 1-го введения. В последующем инфузию препарата производят каждые 8 нед. в течение 6-12 мес.

Клинико-морфологическая ремиссия достигается у 18–67% больных; у 29% стероидозависимых больных удается отменить КС, а у 90% — снизить их дозу.

При БК индекс активности Беста уменьшается на 70–150 баллов, а качество жизни (опросник SF-36) — на 60 баллов и более. У больных со свищевой формой БК отмечается ликвидация наружных и внутренних свищей (через 2 нед. — у 31%, через 6 нед. — у 43%, через 14 нед. — у 48%), а системные проявления БК и ЯК удастся ликвидировать у 30–40% больных. В части случаев лечение инфликсимабом позволяет избежать госпитализации и хирургического вмешательства [42, 45].

Побочные эффекты: сердечная недостаточность, отсроченные аллергические реакции, обострение скрыто протекающих инфекций (в том числе туберкулеза), повышенный риск развития лимфомы [1, 5, 11, 14, 18, 22, 44].

Дополнительные лечебные средства — антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин) используются при ЯК в связи с развитием у больных толстокишечного дисбиоза и потери иммунологической толерантности к кишечной микрофлоре, что сказывается на клиническом течении ЯК. Метронидазол применяется чаще при БК. Удачна комбинация метронидазола с ципрофлоксацином. Метронидазол назначают по 500–750 мг 2 раза в сутки, ципрофлоксацин — по 300 мг 2 раза в сутки (курсами — по показаниям, иногда длительно). Получил признание и не всасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (по 200–400 мг 2–3 раза в сутки). Антибиотики не влияют на исход ЯК и БК, но их адекватное применение позволяет быстрее добиться клинической ремиссии и уменьшения числа обострений [10, 13].

Показания: илеоколит легкого и среднетяжелого течения; осложнения, состояние после резекции терминального отдела подвздошной кишки, токсический мегаколон, гнойные осложнения. При длительной антибиотикотерапии могут развиваться побочные явления. Реакция на прием антибиотиков наблюдается у 40—50% больных [1, 11, 15, 46, 50].

Пробиотики участвуют в защите эпителиального покрова кишечника, являются антагонистами условно-патогенных бактерий, увеличивают продукцию секреторного IgA, уменьшают проницаемость кишечной стенки, восстанавливая ее барьерную функцию. Бифиформ, линекс и другие симбиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, принимают по 2 капсулы 2 раза в сутки курсами в течение длительного времени. Они способствуют индукции и пролонгации ремиссии при ЯК и БК [12, 23, 40].

В публикациях отечественных и зарубежных авторов в качестве дополнительных и симптоматических средств рекомендованы ингибитор триптазы (препарат ДСР-2059) [44], соматостатин (октреотид) — уменьшает проницаемость кишечной стенки, индекс активности при ЯК и БК. Соматостатин и его аналоги (октреотид) увеличивают вероятность закрытия кишечных свищей и уменьшают время их ликвидации, хотя и не оказывают влияния на общую летальность; дебридат (тримебутин) — антагонист опиатных рецепторов, нормализующий энкефалинергическую систему регуляции двигательной функции желудочно-кишечного тракта независимо от исходного состояния моторики; прочие (смекта, де-нол — висмута трикалия дицитрат); при ЯК можно дополнительно применять цилейгон — ингибитор липоксигеназы, позволяющий снизить дозу КС; эйкозопентановую кислоту, увеличивающую синтез лейкотриена B_{s} и снижающую уровень лейкотриена B_{s} , которую применяют вместе с 5-АСК и КС; короткоцепочечные жирные кислоты (масляная кислота) — бутират в виде клизм и закофальк (250 мг кальция бутирата + 250 мг пребиотика инулина) по 2-4 таблетки в сутки до еды, не разжевывая (не менее 4 нед.). При тяжелом течении ЯК эффективны гемосорбция и плазмаферез [24, 26].

В последнее время в качестве адъювантной (вспомогательной) терапии ЯК и БК рекомендуют использовать мелатонин в дозе 3 мг, который принимают в поздние вечерние часы в сочетании с базисной терапией в течение 3–4 нед. Мелатонин восстанавливает и синхронизирует биологические ритмы (суточную периодизацию), дает антистрессорный эффект, снижает иммунную гиперактивность, оказывает выраженное антиоксидантное действие и обладает противовоспалительной активностью, угнетая выработку провоспалительных цитокинов, ослабляет побочные эффекты других фармакологических средств [3, 19, 30, 39].

Тактика лечения при разных формах ЯК и БК представлена в рекомендациях Европейской организации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника (ЕССО) [9, 25, 37, 38].

Рекомендации по лечению БК [22, 37]:

- 1. При терминальном илеите и тифлите легкой степени тяжести препаратом выбора является будесонид (буденофальк) в дозе 9 мг/сут внутрь.
- 2. При лечении БК средней тяжести рекомендуются будесонид в той же дозе или преднизолон (из расчета 1 мг/кг в сутки); при опасности инфекционных осложнений лечение дополняют антибактериальными средствами (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин и др.).
- 3. Тяжелое течение БК требует назначения (перорально или внутривенно) преднизолона в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном или 6-МП, а при их неэффективности или непереносимости с метотрексатом), оказывающими стероидосберегающее действие. При отсутствии эффекта переходят на инфузию инфликсимаба, который часто позволяет избежать оперативного вмешательства.

- 4. При БК толстой кишки рекомендуется месалазин (гранулы салофалька, мезавант) в дозе 4 г/сут, а при отсутствии эффекта преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки.
- 5. При раннем рецидиве БК рекомендуется дополнить лечение азатиоприном или 6-МП, а при их непереносимости метотрексатом; удачна комбинация азатиоприн + инфликсимаб; некоторые исследователи считают оправданным дополнительный прием метронидазола (из расчета 10–20 мг/кг в сутки).
- 6. При распространенном поражении тонкой кишки средством выбора являются системные КС в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном, метотрексатом и др.).
- 7. При наличии внекишечных проявлений назначают КС, азатиоприн, инфликсимаб. При первичном склерозирующем холангите показана урсодеоксихолевая кислота (из расчета 20 мг/кг в сутки).
- 8. При стероидорезистентных и стероидозависимых формах БК применяют азатиоприн и/или инфликсимаб (5 мг/кг); при их неэффективности назначают метотрексат [9, 25, 37, 38].
- 9. Поддерживающая терапия БК осуществляется с помощью азатиоприна (из расчета 2–2,5 мг/кг в сутки).

При илеите применяют препараты 5-АСК (таблетки салофалька).

Рекомендации по лечению ЯК [38]:

- 1. При ЯК легкой и средней степени тяжести с поражением дистальных отделов толстой кишки (проктит, проктосигмоидит) рекомендуется назначение препаратов 5-АСК (месалазина, салофалька) в виде суппозиториев и лечебных микроклизм (2–4 г/сут).
- 2. При распространенных формах ЯК назначают комбинацию месалазина (с учетом зоны его действия) для приема внутрь и per rectum в виде микроклизм (3–4 г/сут).
- 3. В случае отсутствия эффекта в течение 10–14 дней и при тяжелом течении ЯК назначают преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно (240–300 мг/сут).
- 4. При наличии стероидорезистентности и/или стероидозависимости рекомендуется дополнительно назначать азатиоприн или 6-МП, а в случае их неэффективности инфликсимаб.
- 5. Для поддержания ремиссии при дистальных формах ЯК (проктит, проктосигмоидит) используют месалазин в свечах и микроклизмах (доза 1,5–2 г/сут) в течение 1 года и более, при распространенном поражении толстой кишки месалазин, действующий в толстой кишке (салофальк в гранулах в дозе 1,5–2 г/сут или мезавант в дозе 2,4 г/сут) в течение 1 года и более.
- 6. При раннем рецидиве ЯК лечение дополняют приемом нестероидных иммуносупрессоров (азатиоприн из расчета 2,5 мг/кг в сутки) [25, 38].

Показаниями к хирургическому лечению ЯК и БК являются неэффективность комплексной фармакотерапии; развитие осложнений: массивное кровотечение, токсический мегаколон, не поддающиеся медикаментозной и эндоскопической коррекции; перфорация, абсцессы брюшной полости, перитонит, кишечная непроходимость, наличие свищей и признаков хронической обструкции; малигнизация процесса.

Больные ЯК в течение первого года нуждаются в хирургическом лечении в 10% случаев, через 10 лет — в 23%, а через 25 лет — в 32%. При ЯК в качестве операции выбора рекомендуется субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илео- и сигмостомы. В последующем

решается вопрос о возможности реконструктивной операции или проктэктомии [16]. У больных ЯК при возможности оперативного удаления всей зоны поражения рецидивов не бывает.

У 70–80% больных БК требуется хирургическое лечение. Операции, выполняемые при БК, многообразны и зависят от локализации поражения, характера осложнений и их

тяжести [1]. Излечить БК с помощью хирургического вмешательства невозможно, так как у 40% больных в течение 6 мес. после операции при отмене поддерживающей терапии развиваются рецидивы заболевания. При проведении адекватного противорецидивного лечения БК отмечается уменьшение частоты развития послеоперационных осложнений с 34 до 13%, а рецидивов заболевания — с 55 до 24%.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 527 с.
- 2. Ардатская М. Д. Оценка эффективности препаратов 5-АСК и тактика выбора терапии неспецифического язвенного колита по содержанию летучих жирных кислот в кале и сыворотке крови / М. Д. Ардатская, Э. Э. Арутюнян, О. Н. Минушкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 6. С. 65–70.
- 3. Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. 2013. № 2. С. 4-8.
- 4. Белоусова Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. 2013. № 2. С. 42-46.
- 5. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь : Триада, 2002. — 128 с.
- 6. Воспалительные заболевания кишечника / О. Ю. Рахимова, М. Ю. Юрков, И. П. Митрофанова, З. К. Панзуллаева // Руководство по гастроэнтерологии / Ред. Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. М., 2010. С. 379–408.
- 7. Григорьева Г. А. О трудностях диагностики болезни Крона на клинических примерах / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина // Фарматека. 2012. N 2. С. 60–64.
- 8. Гриневич В. Б. Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты / В. Б. Гриневич, А. М. Паршко, И. В. Губонина // Эффективная фармакотерапия: Гастроэнтерология. 2011. № 1. С. 3-6.
- 9. Европейские рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (от редакции) // Клиническая фармакология и терапия. 2007. № 16 (1). С. 5–9.
- 10. Златкина А. Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / А. Р. Златкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 6. С. 58–63.
- 11. Ивашкин В. Т. Современные подходы к лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 2. С. 67–72.
- 12. Использование иммуномодулятора Гепон для лечения язвенного колита / Н. С. Малахова, А. В. Пичугин, И. Л. Халиф, Р. И. Атуллахапов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. $N\!\!_{2}$ 6. С. 89–98.
- 13. Ливзан М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М. А. Ливзан, М.А.Макенкина//Con-siliumMedicum.Прил.:Гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 60-65.
- 14. Лопаткина Т. Н. Ингибиторы фактора некроза опухолей а в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Т. Н. Лопаткина, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. 2007. № 16 (2). С. 63–68.
- 15. Место антибиотиков в схемах лечения воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / О. В. Головенко, Т. К. Корнева, Т. Л. Михайлова, И. А. Личина // Фарматека. 2009. \mathbb{N} 13. С. 11–18.
- 16. Опыт государственного научного центра колопроктологии в хирургическом лечении неспецифического язвенного колита / Г. И. Воробьев, Т. Л. Михайлова, Н. В. Костенко, С. А. Бугон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 3. С. 47–50.
- 17. Парфенов А. М. Применение месалазина (месакола) при воспалительных заболеваниях кишечника / А. М. Парфенов, И. Н. Ручкина // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10 (1). С. 15–16.
- 18. Парфенов А. И. Перспективы биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Парфенов //

- Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. N2 1. C. 38–42.
- 19. Рахимова О. Ю. Использование мелатонина в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника / О. Ю. Рахимова // Терапевтический архив. 2010. № 12. С. 64–68.
- 20. Ривкин В. Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона / В. Л. Ривкин, Л. Л. Капуллер // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 5-7.
- 21. Румянцев В. Г. Иммуносупрессивная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки / В. Г. Румянцев, В. А. Рогозина, В. А. Осина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 6. С. 89–98.
- 22. Румянцев В. Г. Инфликсимаб в терапии язвенного колита и болезни Крона: рекомендации практическому врачу / В. Г. Румянцев // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. 2007. N 1. C. 39–42.
- 23. Румянцев В. Г. Пробиотики: перспективы их применения при воспалительных заболеваниях кишечника / В. Г. Румянцев // Фарматека. 2009. № 13. С. 77–79.
- 24. Сандостатин в комплексной терапии дистальных форм язвенного колита / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина, К. В. Беззубик, Б. М. Туровский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 3. С. 109–111.
- 25. Современная стратегия лечения язвенного колита / Е. Г. Корейская, О. В. Парамонова, А. С. Трофименко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 1. С. 29–33.
- 26. Старостин Б. Д. Висмута трикалия дицитрат в лечении неспецифического язвенного колита / Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Consilium Medi-cum. Прил.: Гастроэнтерология. 2008. № 1. С. 53–56.
- 27. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф. М.: Миклош, 2008. 88 с.
- 28. 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.
- 29. Akobeng A. Oral 5-aminosalycilic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease / A. Akobeng, E. Gardener // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD003715.
- 30. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats / S. Lee, V. Jadhov, R. Ayer [et al.] // Acta Neurochir. 2008. Vol. 102. P. 367–371.
- 31. Azathioprine for maintaning remission of Crohn's disease / D. Pearson, G. May, G. Fick [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. CD000067.
- 32. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study / Lofberg R., Rutgecrts P., Malchow H. et al. // Gut. 1996. Vol. 39. P. 82–86.
- 33. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators / B. Feagan, R. Fedorak, E. Irvine [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. P. 1627–1632.
- 34. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease / A. Stcinhart, K. Ewe, A. Griffiths [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 4. CD000301.
- 35. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change / I. Gralnck, R. de Franchis, E. Seidman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 146–154.
- 36. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease / F. Hirai, T. Beppu, T. Seki [et al.] // Dig. Endosc. 2010. Vol. 22, No 3. P. 200–204.

- 37. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis / E. F. Stange, S. P. Travis, S. Vermeirc [et al.] // J. Crohn's Colitis. 2008. Vol. 55, Suppl. 1. P. 1–15.
- 38. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis / E. F. Stange, S. P. Travis, S. Vermeirc [et al.] // J. Crohn's Colitis. 2008. Vol. 2. P. 1–23.
- 39. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis / C. Chojnacki, M. Wisniewska-Jarosinska, E. Walecka-Kapica [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. 2011. Vol. 62. P. 327–334.
- 40. Fedorak R. N. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease / R. N. Fedorak, K. L. Madsen // Inflamm. Bowel Dis. 2004. Vol. 10. P. 286–299.
- 41. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease / N. Berre, D. Heresbach, M. Kerbaol [et al.] // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, No 21. P. 2604–2608.
- 42. Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Lemann, J.-Y. Mary, B. Duclos [et al.] // Gastroenterology. 2006. Vol. 130, No 4. P. 1054–1061.
- 43. Lamers C. В. Н. W. Кортикостероиды местного действия при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / С. В. Н. W. Lamers, A. van der Sluys Veer, M. J. Wagtmans // Русский медицинский журнал. 1995. № 3. С. 19–22.

- 44. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis / B. A. Lashner // Medscape Conference Coverage, based on selected sessions // American College of Gastroenterology. 66th annual scientific meeting. Las Vegas, 2001.
- 45. Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT randomized trial / S. Hanauer, B. Feagan, G. Lichtchstein [et al.] // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1541–1549.
- 46. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study / L. J. Brandt, L. H. Berstein, S. J. Boley [et al.] // Gastroenterology. 1982. Vol. 83. P. 383–387.
- 47. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX / C. Prantera, A. Viscido, L. Biancone [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. 2005. Vol. 11, No 5. P. 421–427.
- 48. Oral mesalasine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study / J. Gendre, J. Mary, C. Florent [et al.] // Gastroenterology. 1993. Vol. 104. P. 435–439.
- 49. Otley A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease / A. Otley, A. Stcinhart, A. Otley // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 4. CD000296.
- 50. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial / P. Gionchetti, F. Rizzalio, A. Ferrieri [et al.] // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. P. 1120–1121.
- 51. Targan S. R. Inflammatory bowel disease / S. R. Targan, F. Chanagan, L. C. Karp. UK: Wiley-Blackwell, 2010.

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ЧАСТЬ 2). ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

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. лечение

В статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики.

Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений. УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ І ХВОРОБА КРОНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ (ЧАСТИНА 2). ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТЕРАПІЯ

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 та патогенез, класифікація, діагностика, лікування

У статті представлені дефініція виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), обговорюються термінологічні проблеми, поширеність ВК і ХК у популяції, сучасні концепції етіології та патогенезу, клінічні прояви, ускладнення та позакишкові (системні) ураження при ВК і ХК, а також класифікація та сучасні методи діагностики.

Докладно представлені сучасні міжнародні рекомендації з діагностики та диференційованого лікування ВК і ХК, їх ускладнень і позакишкових уражень.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE: MODERN VIEWS (PART 2). DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL THERAPY

Y. S. Tsimmerman, I. Y. Tsimmerman, Y. I. Tretiakova

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

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, etiology and pathogenesis, classification, diagnostics, treatment

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

УДК 616.36-085.244:612.392.9:615.035.1

Рациональный подход к выбору инфузионной аминокислотной смеси при патологии печени

Н.Б.Губергриц, О.А.Голубова, Г.М.Лукашевич, Н.В.Беляева Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

заболевания печени различной этиологии, аминокислотные смеси, Гепасол НЕО, трофологическая недостаточность, печеночная энцефалопатия

Заболевания органов пищеварения в настоящее время в Украине являются второй по частоте причиной обращений всех возрастных групп населения за медицинской помощью после патологии органов дыхания. Это связано со сложными социально-экономическими условиями и ухудшением экологической ситуации, что, в свою очередь, приводит к некачественному и несбалансированному питанию, увеличению частоты злоупотребления алкоголем. В последние годы особое место в структуре заболеваний органов пищеварения занимают хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП), т. к. все более распространенными становятся их факторы риска и прогрессирования [11].

В 2013 г. в Украине зарегистрировано более 350 тыс. больных с ХГ, показатель распространенности — 785,7 на 100 тыс. взрослого населения, а заболеваемость — 58,8 на 100 тыс. населения. Эти показатели объединяют токсические, в т. ч. алкогольные, метаболические, лекарственные и вирусные гепатиты. Увеличивается показатель распространенности ЦП, который в 2013 г. в нашей стране составил 144,4 на 100 тыс. населения, заболеваемость ЦП — 26,5 на 100 тыс. населения [11].

ЦП является основной причиной инвалидизации больных гастроэнтерологического профиля [13], а ЦП и цирроз-рак — причиной до 95% случаев смерти при хронических заболеваниях печени. В то же время в Украине отмечается неуклонная тенденция к росту показателей смертности от хронической патологии печени [3].

Одним из направлений лечения хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии является инфузионная терапия [3]. При этом кроме дезинтоксикации, коррекции электролитных нарушений, поддержания гомеостаза, врач ставит перед собой задачу устранения белковой недостаточности и коррекции аминокислотного дисбаланса. Для выполнения этой задачи применяют инфузионные аминокислотные смеси [9].

При ХГ и, особенно, ЦП формируется не только трофологическая, но и энергетическая недостаточность. Развитие энергетической недостаточности во многом связано с уменьшением роли углеводов как источника энергии (2% при ЦП против 38% у здоровых) и увеличением соответствующей роли жиров (86 и 45%). Это происходит из-за уменьшения образования глюкозы печенью и снижения запасов гликогена. После приема пищи при ХГ и ЦП происходит более быстрая утилизация углеводов вследствие нарушения способности печени к их депонированию, что сопровождается мобилизацией триглицеридов в качестве источника энергии. Параллельно при прогрессировании заболевания повышаются энергетические затраты организма в покое [4, 6].

При алкогольной этиологии ХГ и ЦП формируются гиповитаминозы (дефицит витаминов A, B, E, K, C, D и др.), недостаточность микроэлементов (дефицит цинка, селена, магния и др.). Это также важно для понимания патогенеза и лечения [3].

И все же возникновение белкового дефицита считают наиболее нежелательным явлением при ХГ и ЦП, поэтому необходимо свести к минимуму возможность его развития, а если избежать этого не удается, то требуется принять меры к восстановлению нормального белкового баланса. Использование для этой цели препаратов нерасщепленного белка (плазмы, альбумина) неэффективно из-за большого периода полураспада экзогенного белка. Более оправданно применение аминокислотных смесей, из которых затем синтезируются специфические органные белки. Эти смеси должны отвечать следующим требованиям [9]:

- содержать сбалансированное количество заменимых и незаменимых аминокислот, а также ароматических аминокислот и аминокислот с разветвленной боковой цепью:
- быть биологически адекватными, т. е. включать в свой состав те аминокислоты, которые организм способен трансформировать в собственные белки;
- не вызывать побочных реакций после их поступления в сосудистое русло.

Аминокислотные растворы оказывают выраженное положительное влияние на белковый обмен, обеспечивая синтез белков из введенных аминокислот, положительный азотистый баланс, стабилизацию массы тела и энергетического гомеостаза больного. Кроме этого, аминокислотные смеси обладают дезинтоксикационным действием за счет снижения концентрации аммиака, который связывается с образованием нетоксичных метаболитов — глутамина и мочевины [9].

Существующие в настоящее время растворы аминокислот разделяют на несколько групп: растворы общего типа (Инфезол, Фреамин и др.); растворы, используемые при заболеваниях почек (Аминостерил КЕ нефро, Нефрамин и др.); растворы, используемые при заболеваниях печени (Гепасол НЕО, Аминостерил Гепа, Аминоплазмаль Гепа и др.); растворы для детского питания (Ваминолакт, Аминовен Инфант); растворы, содержащие повышенное количество Глутамина.

Гидролизаты белков в сравнении с растворами кристаллических аминокислот имеют ряд существенных недостатков: низкую концентрацию азотистых компонентов и недостаточную очистку от примесей. Именно поэтому для ликвидации трофологической недостаточности

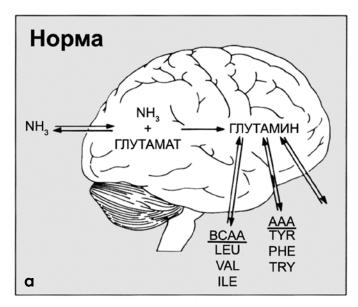
70 ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

гидролизаты используют редко. Их с успехом применяют в смесях для энтерально-зондового питания [9].

Применение аминокислотных смесей при ЦП имеет и еще одну цель — лечение печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Одна из гипотез патогенеза ПЭ — аминокислотный дисбаланс. При ЦП в крови возрастает уровень ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана) вследствие нарушения их дезаминирования; параллельно снижается содержание аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) из-за увеличения их метаболизма в скелетных мышцах и почках. При этом снижается до показателей менее единицы коэффициент Фишера (валин + лейцин + изолейцин/фенилаланин +

тирозин, т. е. отношение содержания в крови аминокислот с разветвленной боковой цепью к уровню ароматических аминокислот), который у здоровых составляет 3,0-4,5. Эти две группы аминокислот конкурируют за прохождение в головной мозг (рис. 1 а, б). Большое количество ароматических аминокислот поступает в головной мозг, а также является исходным продуктом для синтеза ложных нейротрансмиттеров (β-фенилэтаноламина, октопамина), которые сходны по структуре с истинными медиаторами симпатической нервной системы, но менее активны. На основании этой гипотезы патогенеза ПЭ стратегическим направлением лечения является введение аминокислотных смесей с разветвленной боковой цепью и пониженным содержанием ароматических аминокислот [3].



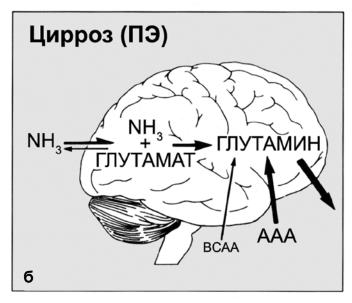


Рис. 1а (норма), б (ПЭ). Аммиак, попадая в головной мозг, превращается в глутамин, который обменивается с аминокислотами с разветвленной цепью (ВСАА) и ароматическими аминокислотами (ААА) плазмы крови (эти аминокислоты имеют единую систему переносчиков). При ПЭ в результате увеличенной концентрации аммиака в крови повышаются уровни глутамина в головном мозге. Более высокое содержание ароматических аминокислот в кровой цепью из-за их конкурентных взаимоотношений приводит к усиленному поступлению ароматических аминокислот в головной мозг для обмена на глутамин. LEU — лейшин, VAL — Валин, ILE — изолейщин, ТҮК — тирозин, PHE — фенилаланин, ТКҮ — триптофан (по Н. О. Conn, 1994 [17]).

Лучшим препаратом этой группы является Гепасол HEO. Его преимущества:

- высокое содержание незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) с разветвленной цепью (42%);
- низкое содержание ароматических аминокислот (2%);
 - высокий коэффициент Фишера 21,25;
- высокое содержание незаменимых аминокислот (59,4%);
 - высокая биологическая ценность.

Однако нам хотелось бы обратить внимание на целесообразность применения Гепасола НЕО не только для лечения ПЭ, но и для терапии трофологической недостаточности у больных с ХГ и ЦП различной этиологии.

Мы хотели бы обратить внимание на достаточно широкий спектр терапевтических возможностей препарата, которые не ограничиваются только эффективностью при ПЭ. Рассмотрим особенности клинического значения аминокислот, входящих в состав Гепасола НЕО. Препарат представляет собой 8% раствор, в 1 л которого содержится следующее количество аминокислот: L-валин — 10,08 г, L-изолейцин — 10,4 г, L-лейцин — 13,09 г, L-лизина моноацетат — 9,71 г (что соответствует содержанию L-лизина 6,88 г), L-метионин — 1,1 г, L-треонин —

4,4 г, L-фенилаланин — 880 мг, L-триптофан — 700 мг, L-аланин — 4,64 г, L-аргинин — 10,72 г, глицин — 5,82 г, L-гистидин — 2,8 г, L-пролин — 5,73 г, L-серин — 2,24 г, N-ацетил-L-цистеин — 700 мг (что соответствует содержанию L-цистеина 520 мг).

Метионин — незаменимая серосодержащая аминокислота, входящая в состав многих белков. Благодаря наличию лабильной метильной группы метионин необходим для осуществления реакций трансметилирования, приводящих к биосинтезу креатина, холина, адреналина и других биологически активных веществ, а также для обезвреживания различных токсических метаболитов. Недостаток метионина сопровождается серьезными нарушениями обмена веществ, в первую очередь — обмена липидов, и является причиной тяжелых поражений печени, в частности ее жировой инфильтрации. Превращение метионина в гомоцистеин осуществляется через стадию образования активной формы метионина — S-аденозилметионина (адеметионина), с которым связано участие метионина в реакциях трансметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования (рис. 2). S-аденозилметионин участвует в различных реакциях метилирования, в т. ч. рибонуклеиновых кислот. Кроме того, S-аденозилметионин участвует в биосинтезе полиаминов.

Адеметионин как активный метаболит метионина играет центральную роль в промежуточном метаболизме. Он принимает участие во многих биохимических реакциях и является предшественником таких важных соединений, как холин, цистеин, таурин, глутатион, коэнзим-А и др., которые синтезируются в клетках (табл. 1) [18]. Адеметионин уступает только АТФ по универсальности в отношении участия в разнообразных биохимических реакциях.

Таблица 1

Физиологическая роль метионина и метаболитов S-адеметионина (по Г. А. Анохиной, 2007 [1])

Метаболит	Действие
Холин	- мембраностабилизирующее (образование фосфатидилхолина); - липотропное (транспорт триглицеридов из печени, уменьшение жировой инфильтрации печени); - улучшение прохождения импульса в нервных синапсах; - повышение мицеллообразования и улучшение желчевыделения; - противовоспалительное (участие в синтезе гормонов коры надпочечников).
Таурин	 коньюгация свободных (токсических) желчных кислот и повышение холесекреторной функции печени); предотвращение отека печени путем удержания калия внутриклеточно; репарация клеток путем участия в синтезе белка.
Цистеин	 – репарация клеток путем участия в синтезе белка; – стимуляция активности лейкоцитов; – связывание свободного железа и предотвращение его токсического действия на печень.
Глутатион	- предотвращение нежелательных эффектов большинства ксенобиотиков, в т. ч. алкоголя, табачного дыма, лекарств; - уменьшая процессы перекисного окисления липидов, способствует сохранению клеточных мембран печени и других органов.
Нуклеотиды	– усиление репаративных процессов и восстановления ткани печени.
Сульфаты	– один из механизмов детоксикации.
Акцелерин	- уменьшение геморрагического синдрома.

Исследования на экспериментальных животных показали, что при хронической недостаточности печеночного адеметионина печень предрасположена к дальнейшему повреждению, развитию спонтанного стеатогепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Существует мнение, что уровень печеночного адеметионина должен поддерживаться в определенных границах, поскольку его недостаток может приводить к патологии печени [12].

Повреждение и некроз гепатоцитов при заболеваниях печени различной этиологии являются следствием окислительного стресса с последующим образованием

свободных радикалов. Если количество вновь образующихся свободных радикалов превышает нейтрализующую способность глутатиона, происходит значительное повреждение клеток. Более того, расходование глутатиона в печени вследствие ее повреждений приводит к инактивации S-аденозил-метионин-синтетазы. Это, в свою очередь, нарушает процесс транссульфирования, и происходит дальнейшее уменьшение количества глутатиона [19]. Глутатион является частью биохимической защиты S-аденозил-метионин-синтетазы, т. е. этот процесс регулируется обратной связью (рис. 2).

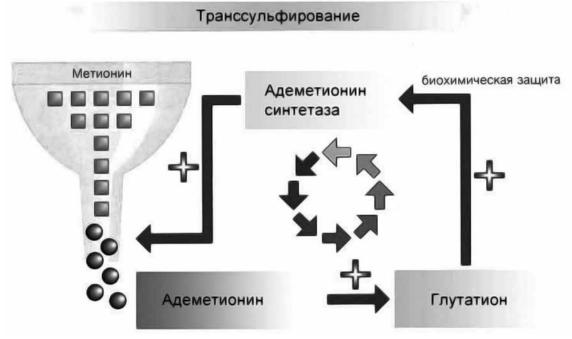


Рис. 2. Метионин как источник образования S-аденозилметионина.

72

Дефицит адеметионина играет значительную роль в патогенезе алкогольной болезни печени. Биопсия печени у пациентов с алкогольным гепатитом или алкогольным циррозом печени выявила значительное снижение уровня адеметионина и на 50% сниженную экспрессию МАТ—гена, кодирующего продукцию S-аденозил-метионин-синтетазы (сходные результаты были получены у пациентов с алкогольным и с неалкогольным циррозом) [14].

При дефиците адеметионина печень более чувствительна к алкоголю, другим токсическим ксенобиотикам, окислительному стрессу [15].

Адеметионин усиливает индукцию интерферон-стимулирующих генов и противовирусные эффекты интерферона, является первым интерферон-сенсибилизирующим препаратом с эффективностью in vivo, и его добавление к противовирусной терапии обоснованно [20].

Длительные (хронические) заболевания печени различной этиологии приводят к истощению запасов и продукции адеметионина, что, в свою очередь, повышает чувствительность печени к повреждающим факторам и ускоряет прогрессирование заболевания, а также ведет к еще большему дефициту адеметионина. Это повышает потребность в метионине как источнике адеметионина. Следовательно, метионин и его активный метаболит адеметионин целесообразно назначать при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии с самого начала развития соответствующей патологии для предотвращения ее прогрессирования.

Метионин обладает выраженным липотропным действием, обусловленным его способностью передавать подвижную СН₃-группу на фосфатидил-этаноламин при образовании холина в организме. Метионин применяют для лечения и предупреждения заболеваний и токсических поражений печени, при сахарном диабете, хроническом алкоголизме. Особенно эффективен метионин при жировой дистрофии печени (на всех стадиях неалкогольной жировой болезни печени, при алкогольном генезе избыточного накопления жира в печени), а также при дистрофии, возникающей при белковой недостаточности.

Метионин назначают также при заболеваниях печени у больных атеросклерозом. У больных с недостаточным содержанием фосфолипидов в печени лечение метионином может привести к снижению концентрации холестерина и повышению содержания фосфолипидов в крови. То есть, значение метионина в лечении хронических диффузных заболеваний печени определяется его липотропными и гепатопротекторными свойствами [5].

Гистидин несколько повышает секреторную и моторную функцию органов пищеварения, что, вероятно, связано с образованием гистамина из гистидина. Гистидин имеет свойства адаптогена: при высоком содержании в пище он уменьшает отрицательное влияние на организм высокой температуры, пониженного атмосферного давления, ионизирующей радиации. Гистидин применяют для лечения хронических диффузных заболеваний печени, он улучшает самочувствие, сон, стимулирует регенерацию гастродуоденальной слизистой оболочки. При хронических гепатитах гистидин способствует более быстрой нормализации показателей билирубина и протромбина крови, улучшению синтетической функции печени. Отмечено позитивное влияние гистидина на показатели липидного обмена при атеросклерозе [5].

Валин — незаменимая аминокислота, при дефиците которой развиваются потеря аппетита, снижение массы тела, нарушение координации. При этих состояниях назначение валина способствует устранению соответствующих жалоб.

Лейцин — незаменимая аминокислота (β-аминоизокапроновая кислота). Она является мощным стимулятором β-клеток островков Лангерганса. Изолейцин — также незаменимая аминокислота с разветвленной боковой цепью [5].

Аргинин — полузаменимая аминокислота, важное метаболическое звено в образовании мочевины в печени, уменьшает гипераммониемию. Дефицит аргинина в питании тормозит рост организма. Кроме того, повышая уровень соматотропного гормона, аргинин оказывает позитивный психотропный эффект, улучшает настроение, редуцирует симптомы депрессии, улучшает внимание, память. Он повышает иммунитет, влияя на активность Т-клеточного звена, увеличивает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов, рецепторную активность, уменьшает выраженность иммунодефицитных состояний. Введение аргинина существенно уменьшает потерю массы тела в посттравматическом и послеоперационном периодах. Длительное применение аргинина вызывает стойкую вазодилатацию. Аргинин повышает концентрацию инсулина в плазме крови, стимулирует адаптационные возможности организма [2].

Глутамин, который образуется из аргинина, является условно незаменимой аминокислотой. Глутамин препятствует атрофическим процессам в слизистой оболочке тонкой кишки, улучшает функциональное состояние энтероцитов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, улучшает обмен белков и предотвращает дефицит глутатиона в мышечной ткани, улучшает азотистый баланс [2].

Аргинин ускоряет заживление ран, способствует увеличению мышечной массы. Множество эффектов аргинина объясняется тем, что он является донатором оксида азота [2, 7, 10].

Аргинин с позитивным эффектом применяют при жировых гепатозах, ХГ и ЦП. Морфологическими исследованиями доказано, что аргинин значительно уменьшает выраженность жировой дистрофии гепатоцитов, некрозов, воспаления и фиброза в печени. С помощью иммуногистохимического анализа продемонстрировано, что in vivo аргинин уменьшает индуцированные этанолом перицеллюлярный фиброз и коллагенообразование в печени [16].

Донатор оксида азота аргинин является патогенетически обоснованным в лечении ЦП при наличии портальной гипертензии. В процессе лечения у больных значительно улучшались показатели портальной и печеночной гемодинамики и микроциркуляции, уменьшалась гипоксия гепатоцитов [8].

Лизин — это незаменимая аминокислота, входящая в состав практически любых белков, необходима для роста, восстановления тканей, продукции антител, гормонов, ферментов, альбуминов. Эта аминокислота оказывает противовирусное действие, особенно в отношении вирусов, вызывающих герпес и острые респираторные инфекции. Лизин участвует в формировании коллагена и восстановлении тканей. Его применяют в восстановительный период после операций и спортивных травм [5].

Аланин легко превращается в печени в глюкозу и наоборот. Этот процесс носит название глюкозо-аланинового

цикла и является одним из основных путей глюконеогенеза в печени [5].

Глицин нормализует и активирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность. Глицин обладает глицин- и ГАМК-ергическим, а₁-адреноблокирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных рецепторов, за счет чего он способен уменьшать психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышать социальную адаптацию, улучшать настроение и т. д. [5].

Серин участвует в образовании активных центров ряда ферментов (эстераз, пептидгидролаз), обеспечивая их функцию. Кроме того, серин участвует в биосинтезе ряда других заменимых аминокислот: глицина, цистеина, метионина, триптофана. Серин является исходным продуктом синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, сфинголипидов, этаноламина и других важных продуктов обмена веществ. В процессе распада в организме серин подвергается прямому или непрямому дезаминированию с образованием пировиноградной кислоты, которая в дальнейшем включается в цикл Кребса [5].

Ацетилцистеин (N-ацетил-L-цистеин) — муколитическое, отхаркивающее, антибиотическое, гепатопротекторное, детоксицирующее средство. Применяется также при отравлении парацетамолом. Как антиоксидант, он защищает печень от воздействия некоторых токсических веществ. Вносит существенный вклад в глутатионовый каскад, способствуя синтезу глутатиона в организме. Обмен и выработка ацетилцистеина и глутатиона тесно связаны: прием ацетилцистеина повышает уровень глутатиона в организме, чего нельзя достичь даже приемом добавок самого глутатиона. Способность ацетилцистеина обезвреживать некоторые химические вещества делает его эффективным детоксикантом [5].

Таким образом, Гепасол НЕО целесообразно назначать не только при ПЭ. На практике необходимо учитывать его гепатопротекторные, антиоксидантные, иммунотропные, дезинтоксикационные свойства, а также способность уменьшать выраженность портальной гипертензии и жировой дистрофии печени. Реальные терапевтические возможности препарата шире наших традиционных представлений о нем. На самом деле, это многогранное средство, которое имеет дальнейшие перспективы в гепатологии для лечения ХГ и ЦП различной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Анохина Г. А. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени / Г. А. Анохина, Н. В. Харченко, В. В. Харченко // Ліки України. 2007. № 110. С. 1–3.
- 2. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. 2005. № 4. С. 121–127.
- 3. Бабак О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. К. : Здоровье Украины, 2011. 576 с.
- 4. Буклис Э. Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени / Э. Р. Буклис // Рос. журн. гастроэнетерол., гепатол., колопроктол. 2003. № 5. С. 53–57.
- 5. Бышевский А. Ш. Биохимия для врача / А. Ш. Бышевский, О. А. Терсенов // Екатеринбург, 1994. 384 с.
- 6. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. Донецк : Лебедь, 2011. 464 с.
- 7. Ивашкин В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. 88 с.
- 8. Клиническое применение цитраргинина в лечении больных с декомпенсированным циррозом печени / Н. Н. Руденко, А. Н. Агибалов, А. Э. Дорофеев [и др.] // Сучасна гастроентерологія. 2001. № 2. С. 62-63.
- 9. Мокеев И. Н. Инфузионно-трансфузионная терапия / И. Н. Мокеев // М. : Издатель Мокеев, 2002. 232 с.
- 10. Синяченко О. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина // Донецк : Юго-Восток, Лтд., 2004. 258 с.
- 11. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю. М. Степанов // Здоров'я України 2014. № 3. С. 10-11.
 - 12. Ткач С. М. Современные подходы к назначению

- антидепрессантов в гастроэнтерологической практике / С. М. Ткач // Здоров'я України. 2009. № 3. С. 32–34.
- 13. Характеристика первинної інвалідності дорослого населення України та у працездатному віці по классу хвороб органів травлення / О. В. Сергієні, С. С. Паніна, Н. О. Гондуленко, Т. С. Ігумнова // Гастроентерологія : міжвід. зб. Д. : Пороги, 2009. Вип. 42. С. 24–29.
- 14. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis / T. D. Lee, M. R. Sadda, M. H. Mendler [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. 2004. Vol. 28, No 1. P. 173–181.
- 15. Anstee Q. M. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility / Q. M. Anstee, C. P. Day // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. P. 1097–1109.
- 16. Arginine reverses ethanol-induced inflammatory and fibrotic changes in liver despite continued ethanol administration / A. A. Nanji, K. Jokelainen, G. K. Lau [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001. Vol. 299, No 3. P. 832–839.
- 17. Conn H. O. The theoretic therapy of hepatic encephalopathy / H. O. Conn // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. H. O. Conn, J. Bircher. Bloomington; Illinois: Medi-Ed Press, 1994. P. 135–148.
- 18. Friedel H. A. Focus on S-adenosyl-L-methionine / H. A. Friedel, K. L. Goa, P. Benfield // Drugs. 1989. Vol. 38. P. 389–416.
- 19. Inhibition of glutathione synthesis in the liver leads to S-adenosyl-L-methionine synthetase reduction / F. Corrales, P. Ochoa, C. Rivas [et al.] // Hepatology. 1991. Vol. 14. P. 528–533.
- 20. S-Adenosylmethionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders / J. J. Feld, A. A. Modi, R. El-Diwany [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 140, No 3. P. 830–839.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

УДК 616.36-085.244:612.392.9:615.035.1

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ИНФУЗИОННОЙ АМИНОКИСЛОТНОЙ СМЕСИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Н.Б.Губергриц, О.А.Голубова, Г.М.Лукашевич, Н.В.Беляева Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького, Украина

Ключевые слова: заболевания печени различной этиологии, аминокислотные смеси, Гепасол НЕО, трофологическая недостаточность, печеночная энцефалопатия

В статье проанализированы преимущества аминокислотных смесей по сравнению с препаратами нерасщепленного белка для коррекции азотистого дисбаланса и лечения трофологической недостаточности при хронических гепатитах и циррозах печени. Особое внимание уделено препарату Гепасол НЕО. Обоснована целесообразность его применения при хронических диффузных заболеваниях печени различной этиологии.

УДК 616.36-085.244:612.392.9:615.035.1

РАЦІОНАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ ІНФУЗІЙНОЇ АМІНОКИСЛОТНОЇ СУМІШІ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Н.Б.Губергріц, О.А.Голубова, Г.М.Лукашевич, Н.В.Беляєва Донецький національний медичний університет ім.М.Горького, Україна

Ключові слова: захворювання печінки різної етіології, амінокислотні суміші, Гепасол НЕО, трофологічна недостатність, печінкова енцефалопатія

У статті проаналізовано переваги амінокислотних сумішей порівняно з препаратами нерозщепленого білка для корекції азотистого дисбалансу і лікування трофологічної недостатності при хронічних гепатитах і цирозах печінки. Особливу увагу приділено препарату Гепасол НЕО. Обґрунтовано доцільність його застосування при хронічних дифузних захворюваннях печінки різної етіології.

RATIONAL APPROACH TO THE CHOICE OF AMINO ACID INFUSION MIXTURE UPON THE LIVER DISEASE

N. B. Gubergrits, O. A. Golubova, G. M. Lukashevich, N. V. Byelyayeva Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: liver diseases of various etiologies, amino acid mixtures, Hepasol NEO, trophological insufficiency, hepatic encephalopathy

Article analyzes the advantages of amino acid mixtures in comparison with preparations of decomposed protein for the nitrogen imbalance correction and treatment of

trophological insufficiency upon chronic hepatitis and liver cirrhosis. Particular attention is paid to drug Hepasol NEO. The reasonability of its use upon chronic diffuse liver diseases of different etiologies is substantiated.

75

УДК 616.323.3/.5:615.242.4((405))]-065

Основная проблема длительного приема ингибиторов протонной помпы

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

синдром избыточного бактериального роста, ингибиторы протонной помпы, длительный прием, дыхательные водородные тесты, а-рифаксимин

 Π од синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70-95% случаев хронической патологии кишечника. При СИБР увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [1].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля, тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с моторными расстройствами гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в т. ч. у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в т. ч. связанные с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП)), с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), с патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);
- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
 - длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
 - антибиотикотерапия;

76

- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [23];
- оказывают негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм и, особенно, гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, т. к. грубо нарушает микробные биотопы.

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника, что находится вне пределов досягаемости инструментария [22]. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения Н₂-дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [1]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков. Сегодня во многих российских клиниках метод дыхательного водородного теста с лактулозой (ЛДТВ) используется для скрининговой диагностики СИБР, в том числе ИПП-индуцированных.

После расшифровки механизмов регуляции кислотопродукции желудка в первой четверти XX в. была показана роль основных стимуляторов секреции — ацетилхолина, гистамина и гастрина. Гистамин открыли физиолог H. Dale и химик G. Barger при исследовании физиологических эффектов спорыныи. За серию исследований в этой области H. Dale был удостоен Нобелевской премии 1936 г. При этом впервые стимулирующий эффект гистамина на железы желудка доказал ученик И. П. Павлова Лев Попельский. Первая революция в лечении кислотозависимых заболеваний, отмеченная Нобелевской премией по физиологии и медицине 1988 г., произошла после 1972 г., когда J. W. Black, испробовав более 700 разных молекул, синтезировал первый блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов — циметидин. Этот препарат обеспечил существенное снижение секреции соляной кислоты париетальными клетками тела желудка путем блокады стимулирующего воздействия на них гистамина. Внедрение в клиническую практику циметидина и Н₂-блокаторов следующих поколений

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015

ранитидина и фамотидина значительно повысило эффективность лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями.

Ключевой механизм секреции соляной кислоты — Н+/К+-АТФаза париетальных клеток желудка (протонная помпа) — был открыт А. Ganser и J. Forte в 1973 г. G. Sachs и его сотрудники начали работу по созданию ИПП, но в связи с коммерческим успехом Н₂-блокаторов работа над этой программой в Великобритании была остановлена [16, 17]. Однако в исследовательской лаборатории в Mölndal (Швеция) был разработан замещенный бензимидазол Н149/94, ковалентно блокировавший протонную помпу [27]. Молекула Н149/94 стала первым ИПП, который успешно прошел исследование у людей [6]. Препарат, получивший название Омепразол, был защищен Европейским патентом SE 78-4231 от 14 апреля 1978 г. В 1988 г. Омепразол был впервые одобрен в Швеции для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, затем в 1989 г. он был введен в фармакопеи Канады и США для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, язвы желудка, рефлюкс-эзофагита и синдрома Золлингера — Эллисона. Появление первого ИПП открыло новую эру в лечении язвенной болезни, позволило практически полностью отказаться от хирургических методов, поскольку курсовое лечение ИПП обеспечило более эффективный контроль секреции соляной кислоты, чем ваготомия.

Положительные эффекты ИПП неоспоримы, они являются основными препаратами в лечении кислотозависимых заболеваний, но, как и все другие лекарственные средства, они также имеют ряд побочных эффектов. Чаще всего побочные эффекты слабо выражены, проходят самопроизвольно и не зависят от дозы препарата или возраста больного.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, метеоризм, боли в животе, запор. Появление желудочно-кишечной симптоматики (гипермоторика кишечника) связывают с угнетением кислотной продукции, а метеоризм является следствием возникновения СИБР. Осложнения со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость. Они редко бывают тяжелыми и проходят самопроизвольно. В случаях, когда головная боль носит прогрессирующий характер, лечение ИПП лучше прекратить, что и делают отдельные больные. Достаточно редко встречаются аллергические и псевдоаллергические реакции: кожный зуд, крапивница, отек Квинке, острый диссеминированный эпидермальный некроз, васкулит. Часть из них требует немедленной отмены препарата и проведения экстренных лечебных мероприятий с тщательным наблюдением в течение 10 дней; кожный зуд и крапивница носят прогностически менее тяжелый характер, проходят самопроизвольно и редко (<0,1%) требуют отмены ИПП. Описано большое количество «редких» осложнений: повышение активности трансаминаз (со стороны печени), артралгии, астенический синдром, интерстициальный нефрит, нарушения зрения, слуха, пищеварения с уменьшением массы тела, импотенция, гинекомастия, нарушение электролитного баланса и др. Эта группа осложнений требует срочной отмены препарата, проведения интенсивной терапии и длительного наблюдения [1].

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая, в свою очередь, является фактором риска для развития СИБР [30]. Наличие желудочной кислоты является основной защитой от орофарингеальной и кишечной инфекции. Таким образом, нет ничего удивительного, что удаление этой естественной защиты неизбежно приводит к клинически значимым нарушениям кишечной флоры у ряда пациентов, принимающих ИПП. Уже давно установлено, что ИПП может изменить бактериальные профили желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Например, J. Thorens et al. обследовали 47 рандомизированных пациентов с язвенной болезнью, которые получали 4 недели циметидин или омепразол, а затем у них был исследован аспират из тонкой кишки на состояние микрофлоры. Авторы обнаружили более высокий уровень бактериального роста после приема омепразола (53% против 17%) [3]. Этот вывод был дублирован M. Fried et al., которые показали, что ИПП-индуцированные СИБР были обусловлены не только орофарингеальной микрофлорой, но и толстокишечной [5]. J. Theisen et al. обнаружили, что подавление желудочной кислоты омепразолом привело к высокой распространенности СИБР, которое, в свою очередь, привело к заметному повышению концентрации неконъюгированных желчных кислот. Кроме того, Льюис и др. документально подтверждено, что омепразол-индуцированный СИБР был связан с более коротким кишечным транзитом [28]. Эти исследования показали, что ИПП-индуцированный СИБР потенциально может привести к развитию симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК), диарее в результате повышенной осмотической нагрузки от желчных кислот в сочетании с более быстрым кишечным транзитом. Следует отметить, что наиболее распространенными побочными эффектами ИПП во всех исследованиях были боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, понос, симптомы, которые пересекаются с СРК и возникают у 5% принимающих ИПП [26].

Очень немногие исследования изучали взаимосвязь между использованием ИПП и СИБР с СРК. M. Majewski et al. представили данные о когортном исследовании 204 пациентов с СРК и СИБР, часть которых одновременно принимали ИПП [14]. Авторы обнаружили, что при использовании ИПП было больше ЛДТВ-позитивных пациентов (48%) по сравнению с ЛДТВ-негативными пациентами (39%). Хотя эта разница не была статистически значимой (р=0,2), а изучение не предполагало учета воздействия ИПП на результаты ЛДТВ, равно как и не исследовалась зависимость «доза-реакция» для сравнения количества и продолжительности воздействия ИПП на результаты ЛДТВ. Тем не менее, в исследовании приводятся исходные данные с числовыми тенденциями, которые указывают на взаимосвязь приема ИПП и возникновения ЛДТВ-положительного СИБР. Более того, последние данные показывают, что среди ЛДТВ-положительных пациентов (включая пациентов с СРК), принимающих рифаксимин, снижался уровень повторного возникновения СИБР при одновременном использовании ИПП [11].

Важно выявлять различные типы кишечных инфекций, связанных с ИПП, хотя инфекционные осложнения являются редкими событиями в такой ситуации. Ряд исследований по выявлению взаимосвязей между ИПП и СИБР нередко указывают на инфекционные заболевания [3, 19]. Среди возбудителей встречались Shigella, Salmonella, Yersinia и Clostridium difficile — такие осложнения наблюдаются менее чем у 1% пациентов с осложнениями по типу СИБР при приеме ИПП [29]. М. R. Brennan et al. предложили рассматривать влияние ИПП на микробный пейзаж кишечника в виде «айсберга», где «выше ватерлинии» расположены специфические

бактериальные агенты (например, Clostridium difficile), приводящие к инфекционным заболеваниям, а «ниже» располагается обычная микрофлора, которая приводит к формированию СИБР при приеме ИПП (рис. 1).



Рис. 1. Предлагаемый «айсберп» ИПП-индуцированных бактериальных осложнений в тонкой кишке.

Заслуживают внимания два когортных исследования, проведенных в медицинских центрах Новой Англии. В них участвовали 1166 пациентов, и определялись причинно-следственные связи влияния ИПП на увеличение риска возникновения повторного колита С. difficile этиологии. В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции С. difficile было связано с более высоким риском рецидива инфекции С. difficile у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза-реакция» при снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной С. difficile инфекции [15].

У 50% пациентов, принимавших ИПП для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), развивался СИБР по сравнению с четвертью пациентов с СРК, которые не принимали ИПП, согласно данным исследования, проведенного L. Lombardo et al. [12]. В исследование было включено 450 пациентов, которые были обследованы с использованием дыхательного водородного теста с глюкозой (ГДТВ) для выявления метаболической активности тонкокишечных бактерий. 200 из обследованных пациентов принимали один из нескольких ИПП в среднем в течение 36 месяцев по поводу ГЭРБ. СИБР был выявлен у 50% пациентов, принимающих ИПП, у 24,5% пациентов с СРК и только у 6% здоровых. Кроме того, исследователи обнаружили корреляцию между продолжительностью лечения ИПП и обнаружением у пациентов СИБР: более 70% принимавших ИПП свыше 13 месяцев в 3 раза чаще приобретали СИБР в отличие от тех, кто принимал ИПП в течение 1 года или меньше. Многие исследователи предлагают использование дыхательных водородных тестов у пациентов для возможности мониторинга СИБР как оценки влияния ИПП. Это, по их словам, является «важным надзором» за использованием ИПП. L. Lombardo et al. изучили у пациентов с ИПП-индуцированным СИБР назначение антибиотика а-рифаксимина по 400 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Нормализация клинической картины и ГДТВ произошли у 87% пациентов, принимавших ИПП, и у 91% пациентов в группе СРК [25].

Большой ретроспективный анализ более 2000 водородных тестов с глюкозой или лактулозой обнаружил, что

использование ИПП было независимым предиктором положительного водородного теста, связанным с СИБР, у пациентов с диабетом, циррозом печени, сосудистыми, ревматологическими заболеваниями и при гастроинтестинальных вмешательствах (отношение шансов (ОШ) 1,27; p=0,028) [4].

Еще в одном исследовании D. Compare et al. из 554 пациентов были отобраны 42 пациента с НЭРБ. Через 8 недель лечения ИПП пациенты жаловались на вздутие живота (43%), метеоризм (17%), боли в животе (7%) и диарею (2%). Через 6 месяцев СИБР был выявлен у 26% пациентов с помощью ГДТВ [7].

Год назад в Американском гастроэнтерологическом журнале была опубликована статья, в которой уменьшается роль влияния ИПП на формирование СИБР по данным результатов ГДТВ и ЛДТВ. В этой статье анализируются результаты 10 исследований, проведенных с 2004 по 2010 гг. Приводятся данные 1191 пациента (70% женского пола), из которых 566 (48%) находились на терапии ИПП. Положительный ГДТВ был связан с возрастом (ОШ 1,03; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,04) и диареей (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,15-3,44), где уровень $H_2>20$; с пожилым возрастом (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00-1,02) и диареей (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,13-2,09), где уровень $H_2>10$; с более старшим возрастом (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,00-1,02), где отмечался уровень H₂>20 или СН,>15. Применение ИПП не было связано с положительным ГДТВ при использовании любого из этих критериев [18]. L. Lombardo ответил на эту статью комментариями, указывая, что в работе не была оценена длительность применения ИПП, которая непосредственно влияет на формирование СИБР у пациентов, использующих ИПП [13].

Наибольший опыт лечения СИБР в мире был приобретен с использованием а-рифаксимина. а-рифаксимин (Альфа Нормикс, производства Альфа Вассерманн С.п.А., Италия) является несистемным антибиотиком, полусинтетическим рифамицином, с очень низкой желудочно-кишечной резорбтивностью и хорошей бактерицидной активностью. Антибактериальное действие его включает грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, как аэробы и анаэробы [21]. По данным различных исследований, а-рифаксимин улучшает симптомы у 33-92% и нивелирует избыточный бактериальный рост при СИБР у 80% пациентов [20, 24]. Большинство авторов рекомендуют применять а-рифаксимин в течение 7-10 суток как один курс лечения или в виде циклической терапии. Высокие дозы а-рифаксимина (1200 или 1600 мг/сут) были более эффективны, чем стандартные дозы (600 или 800 мг/сут) [10, 16]. а-рифаксимин, пожалуй, единственный антибиотик, который может достичь долгосрочного благоприятного клинического эффекта у пациентов с СРК, ассоциированным с СИБР [8].

Таким образом, приведенные в нашей статье выводы и заключения требуют дальнейшего исследования и подтверждения. Но важно учитывать, что длительное применение ИПП может привести к формированию СИБР, особенно у пациентов старших возрастных групп, поэтому необходимо разрабатывать стратегию применения ИПП при ГЭРБ с использованием минимальных доз или «по требованию». Необходимо изучать влияние на микробный пейзаж тонкой кишки длительного применения ИПП при НПВС-гастропатиях, хронических панкреатитах и других кислотозависимых заболеваниях. С целью контроля и мониторинга развития СИБР у этих пациентов необходимо применять ЛДТВ. Препаратом выбора для коррекции СИБР может служить а-рифаксимин.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Маев И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum. 2007. № 7. С. 45–56.
- 2. Минушкин О. Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы / О. Н. Минушкин // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 12–16.
- 3. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini, M. Montalto // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29, Suppl. 1. P. 1–49.
- 4. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study / J. Thorens, F. Froehlichn, W. Schwizer [et al.] // Gut.—1996.—Vol. 39.—P. 54–59.
- 5. Do proton pump inhibitors (PPIs) predispose to the development of SIBO in IBS versus non-IBS patients? / S. Hong, N. Mann, W. Chey [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104, Suppl. 3. P. \$103–104.
- 6. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole / M. Fried, H. Siegrist, R. Frei [et al.] // Gut. 1994. Vol. 35. P. 23–26.
- 7. Effect of substituted benzimidazole (H149/94) on gastric acid secretion in humans / L. Olbe, U. Haglund, R. Leth [et al.] // Gastroenterology. 1982. Vol. 83. P. 193–198.
- 8. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO / D. Compare, L. Pica, A. Rocco [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. 2011. Vol. 41, No 4. P. 380–386.
- 9. Frissora C. L. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome / C. L. Frissora, B. D.Cash // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. P. 1271–1281.
- 10. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini, M. Gabrielli, C. E. Lauritano [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. P. 781–786.
- 11. High recurrence of small intestinal bacterial overgrowth after antibiotic treatment / E. Lauritano, M. Gabrielli, E. Scarpellini [et al.] // DDW. 2007. Vol. AB. P. \$1203.
- 12. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy / L. Lombardo, M. Foti, O. Ruggia, A. Chiecchio // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 8, No 6. P. 504–508.
- 13. Lombardo L. PPI use and SIBO: predisposition or cause? / L. Lombardo // AJG. 2012. Vol. 107. P. 19–23.
- 14. Majewski M. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial / M. Majewski, R. W. McCallum // Adv. Med. Sci. 2007. Vol. 52. P. 139–142.
- 15. Moon M. A. C. difficile infection, PPI link strengthened (clinical report) / M. A. Moon // Family Practice News. 2010. Vol. 1. P. 40.

НОЯБРЬ 2015

- 16. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms / M. di Stefano, A. Strocchi, S. Malservisi [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. P. 1001–1008.
- 17. A non-electrogenic H+ pump in plasma membrane of hog stomach / G. Sachs, H. H. Chang, E. Rabon [et al.] // J. Biol. Chem. 1976. Vol. 251. P. 7690–7698.
- 18. Parsons M. E. Proton pump inhibitors / M. E. Parsons // Gut. 2000. Vol. 47. P. 316.
- 19. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth / S. K. Ratuapli, T. G. Ellington, M.-T. O'Neill [et al.] // AJG. 2012. Vol. 107. P. 730–735.
- 20. Review article: potential GI effects of long-term acid suppression with PPIs / L. Laine, D. Ahnen, C. McClain [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. P. 651–668.
- 21. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. C. Lauritano, M. Gabrielli, A. Lupascu [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. P. 31–35.
- 22. Rifaximin pharmacology and clinical implications / V. Ojetti, E. C. Lauritano, F. Barbaro [et al.] // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2009. Vol. 5. P. 675–682.
- 23. Singh, V. V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment / V. V. Singh, P. P. Toskes // Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2004. Vol. 7, No 1. P. 19–28.
- 24. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / M. Kopacova, J. Bures, J. Cyrany [et al.] // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16, No 24. P. 2978–2990.
- 25. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin / S. Peralta, C. Cottone, T. Doveri [et al.] // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. P. 2628–2631.
- 26. Smith J. Bacterial overgrowth found in 50% of those using PPIs / J. Smith // Family Practice News. 2010. Vol. 1. P. 40.
- 27. Spiegel B. M. R. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? / B. M. R. Spiegel, W. D. Chey, L. Chang // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103, No 12. P. 2972–2976.
- 28. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking H+,K+ATPase / E. Fellenius, T. Berglindh, G. Sachs [et al.] // Nature. 1981. Vol. 290. P. 156–161.
- 29. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids / J. Theisen, D. Nehra, D. Citron [et al.] // J. Gastrointest. Surg. 2000. Vol. 4. P. 50–54.
- 30. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease / S. Dial, J. A. Delaney, A. N. Barkun [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 2989–2995.
- 31. Williams C. Review article : proton pump inhibitors and bacterial overgrowth / C. Williams, K. E. McColl // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. P. 3–10.

УДК 616.323.3/.5:615.242.4((405))]-065

ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Е. Ю. Плотникова

80

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, ингибиторы протонной помпы, длительный прием, дыхательные водородные тесты, а-рифаксимин

Синдром избыточного бактериального роста имеет много этиологических факторов, одним их которых является длительное применение ингибиторов протонной помпы. В статье приводится анализ применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях и их роль в возникновении синдрома избыточного тонкокишечного бактериального роста. Приводятся современные способы диагностики, мониторирования и лечения ИПП-индуцированного синдрома избыточного бактериального роста.

УДК 616.323.3/.5:615.242.4(405))]-065

ОСНОВНА ПРОБЛЕМА ТРИВАЛОГО ВЖИВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ

К.Ю. Плотнікова

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: синдром надлишкового бактеріального росту, інгібітори протонної помпи, тривале вживання, дихальні водневі тести, а-рифаксимін

Синдром надлишкового бактеріального росту має багато етіологічних факторів, одним з яких є тривале вживання інгібіторів протонної помпи. У статті приводиться аналіз застосування інгібіторів протонної помпи при кислотозалежних захворюваннях та їх роль у виникненні синдрому надлишкового тонкокишкового бактеріального росту. Приводяться сучасні способи діагностики, моніторингу і лікування ІПП-індукованого синдрому надлишкового бактеріального росту.

MAIN PROBLEM OF THE PROLONGED PROTON PUMP INHIBITORS INTAKE

E. Y. Plotnikova

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: bacterial overgrowth syndrome, proton pump inhibitors, prolonged intake, hydrogen breath tests, a-rifaximin Bacterial overgrowth syndrome has many etiological factors, one of which is a prolonged intake of the proton pump inhibitors. The article represents an analysis of the proton pump inhibitors use upon acid-dependent diseases and their role in the rise of small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Modern methods of diagnostics, monitoring and treatment of PPIs-induced bacterial overgrowth syndrome are described.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ НОЯБРЬ 2015