№1 (30) ФЕВРАЛЬ 2016

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГОВ

UKRAINIAN PANCREATIC CLUB

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Протокол №2 от 22.10.2015 г.

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

Свидетельство о государственной регистрации
КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009
ISSN 2077 – 5067
Журнал входит в Перечень научных периодических специализированных изданий в соответствии с Приложением 7 к Приказу Министерства образования и науки Украины № 7 от 28.11.2014 г.
Журнал включен в наукометрическую базу данных Science Index
ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий»
Руководитель проекта: Труш В. В.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 1.02.2016
№ заказа: 1602-001
Цена договорная
АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:
ул. Тимофея Строкача, 1, оф. 2
03148, г. Киев, Украина.
тел/факс +38 044 500 87 03
e-mail: redmed.dir@gmail.com
ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:
тел. 044 383 68 45
моб. 050 500 67 03
e-mail: redmed.dm@gmail.com
www.redmed.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов — *ответственный секретарь*
В. В. Аржаев
проф., д. мед. н. Э. И. Архий
проф., д. мед. н. О. Я. Бабак
ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова
проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев
проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая
проф., д. мед. н. М. М. Каримов
проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская
проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко — *зам. главного редактора*
проф., д. мед. н. А. П. Кошель
проф., д. мед. н. Ю. В. Линевский — *зам. главного редактора*
проф., д. мед. н. В. Г. Передерий
проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова
О.П. Ревко
проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник
проф., д. мед. н. Г. Д. 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

Abbott A Promise for Life

OMNIFARMA

НА ОБЛОЖКЕ

Фундаментальный труд Andreas Vesalius (1514–1564) Humani corporis fabrica (1543 г.).

Andreas Vesalius — один из первых анатомов, изобразивших поджелудочную железу. Он смог блестяще нарисовать органы брюшной полости, точно определив расположение поджелудочной железы, хотя описана она не очень детально.

Анатомический трактат Humani corporis fabrica потряс медицинский мир и в итоге привел к опровержению учения Galen. Следует отметить, что на обложке не был изображен ни Asclepius, ни его змеиный жезл. Хотя Vesalius верил, что современная анатомия — это воскрешение классической анатомии, тем не менее он причислял себя к «прогрессивным анатомам» и относился скептически к колдовству, чудесным исцелениям и культу Asclepius. Поэтому он не нуждался в медицинских символах, происхождение и смысл которых он считал сомнительными. Однако склонность к анатомическим и физиологическим концепциям консервативных ученых в то время была очень сильна, и только спустя двести лет идеи Vesalius были приняты медицинским миром.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 3

ОБЗОРЫ

Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г.)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко 5

Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції
Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б. О. Мігенько, О. С. Квасніцька 16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Углеводный антиген 19-9 в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита
S.-B. Su, S.-Y. Qin, W. Chen, W. Luo, H.-X. Jiang 20

Диагностика хронического панкреатита по данным магнитно-резонансной томографии
Н. А. Дядькин, Д. А. Лежнев 32

Комплексна діагностика біліарної гіпертензії у хворих на хронічний панкреатит
В. І. Пилипчук, С. М. Гедзик, О. Л. Дирів 39

Некоторые клинико-экономические аспекты фармакотерапии у пациентов с хроническим панкреатитом и остеоартрозом
Н. В. Ширинская 45

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Опухоль Frantz — Gruber
А. П. Кошель, С. С. Клоков, К. М. Попов, С. В. Вторушин, М. В. Завьялова, И. В. Степанов, Т. В. Дибина, Е. Б. Миронова, Е. С. Дроздов, В. А. Авхименко 51

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни
Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников 58

Последовательная схема эрадикационной терапии при язвенной болезни
М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова 67

Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень
В. О. Тєрьошин, М. В. Труняков 71

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

Дорогие коллеги!

Мы все надеемся, что 2016 год принесёт мир в Украину. Хотелось бы, чтобы мы снова смогли жить и работать в спокойной обстановке, вернулись в наши города и в наши квартиры, к нашей любимой работе.

Наш Клуб, несмотря на непростые условия, сохраняет прежнюю активность. Подтверждением этого является регулярный выпуск Вестника.

В настоящем номере журнала опубликованы интересные, на мой взгляд, материалы. В разделе «Обзоры» помещён отчёт о конгрессе Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, который прошёл в Китае в августе 2015 года. Мне удалось принять участие в этом конгрессе, поэтому считаю обязательным рассказать членам нашего Клуба обо всём самом интересном и новом, что было доложено в Шанхае. В этом же разделе опубликован подробный обзор вице-президента Клуба проф. Л. С. Бабинец (Тернополь) о роли дислипидемии в патогенезе хронического панкреатита, о современных подходах к её коррекции.

В разделе «Оригинальные исследования» мы поместили результаты важного в практическом отношении исследования о диагностическом значении карбоантигена 19-9. Из этой статьи врачи узнают об информативности показателя, о причинах ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Надеюсь, статья поможет правильно подходить к оценке уровня карбоантигена 19-9 в дифференциальной диагностике хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Безусловно, интересны и другие статьи этого раздела.

В разделе «Случай из практики» опубликовано клиническое наблюдение редкой опухоли поджелудочной железы — опухоли Frantz — Gruber. Описание этого интересного случая сделано нашими коллегами из Томска.

В разделе «Не только панкреатология» традиционно публикуется подробная аналитическая статья проф. Я. С. Циммермана (Пермь). Считаю, что эта статья будет интересна и полезна не только членам Клуба, но и другим практическим врачам. Терапевтические возможности «Білого вугілля» при сочетанной патологи печени и орагнов дыхания убедительно продемонстрированы в статье проф. В. А. Терёшина (Харьков). И, наконец, результаты применения последовательной схемы эрадикации *Helicobacter pylori* изложены в статье наших коллег из Узбекистана.

Желаю всем мира и добра!

АНОНС МЕРОПРИЯТИЯ

26–27 МАЯ 2016
Киев, Украинский Дом

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОБУЧАЮЩИЙ КУРС ПО ПАНКРЕАТОЛОГИИ

Европейский и Украинский клуб панкреатологов, Каролинский университет (Швеция), Украинская гастроэнтерологическая ассоциация, Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова, Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, НМАПО им. П. Л. Шупика, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Красный Лиман) приглашают вас принять участие в Европейском мастер-курсе по панкреатологии для гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов, эндоскопистов, онкологов, диетологов, который состоится 26–27 мая 2016 г. в Киеве.

Лекции и клинические разборы будут проводить ведущие профессора из стран Европы (Германии, Швеции, Великобритании, Венгрии), из Украины и Беларуси.

В рамках обучающего курса будут освещены вопросы диагностики, консервативного, эндоскопического и хирургического лечения острого и хронического панкреатита, кист, опухолей поджелудочной железы. Отдельные лекции будут посвящены диетологии, диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Вся представленная информация основана на результатах доказательных исследований.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ
- ФЕРМЕНТНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
- ОПУХОЛИ И КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- КОНСЕРВАТИВНОЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Участники получат сертификаты, подтверждающие прохождение Европейского курса по панкреатологии. Приглашаем к участию спонсоров.

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ:

Президент Украинского Клуба Панкреатологов проф.
Наталья Борисовна Губергриц (profnbg@mail.ru)

Исполнительный директор Украинского Клуба Панкреатологов доц., канд. мед. наук
Алексей Николаевич Агибалов (+38 050 368 02 66)

Технический организатор ООО «Ворлдсервис групп»
Нина Дзуенко (+38 067 209 69 07)

УДК 616.37

Новости мировой панкреатологии

(по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В августе 2015 г. в Шанхае состоялась совместная встреча Международной Ассоциации Панкреатологов, Комитета рака поджелудочной железы Китая и Китайской противораковой Ассоциации, на которой были доложены последние достижения в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) [5].

Наше внимание привлекли результаты исследований, изложенные ниже.

M. Lipinski с соавт. (Польша) изучили возможности определения уровня сывороточного растворимого урокиназного активатора рецепторов плазминогена как раннего предиктора тяжести и летального исхода при остром панкреатите. Авторы обследовали 108 больных: у 22 — тяжелый, у 35 — средней тяжести, у 51 — легкий острый панкреатит. Оказалось, что пороговый уровень изучавшегося показателя для прогноза тяжелого острого панкреатита составляет 4,7 нг/мл, для летального исхода — 7,0 нг/мл (рис. 1). Сделан вывод о перспективности применения на практике определения уровня сывороточного растворимого урокиназного активатора рецепторов плазминогена.

S. M. Park с соавт. (Южная Корея) оценили диагностические возможности эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и эндосонографии в случае отсутствия холедохолитиаза при компьютерной томографии при остром билиарном панкреатите и пришли к заключению, что проведение эндосонографии позволяет уменьшить необходимость в ЭРХПГ на 43,9%. Был обследован 41 больной с острым билиарным панкреатитом и показаны преимущества эндосонографии. Билиарный сладж был выявлен у 7 пациентов при эндосонографии, и только у 3 из этих больных он был диагностирован при ЭРХПГ. Холедохолитиаз обнаружен у 13 и 11 больных соответственно. То есть при значительно меньшем риске осложнений эндосонография более информативна.

Лекция проф. M. Lerch (Германия) была посвящена этиологии и патогенезу панкреатитов. Факторы риска острого и хронического панкреатита (по результатам 51 популяционного исследования):

- курение (RR 1,87);
- ожирение (RR 1,48);
- злоупотребление алкоголем (RR 1,37).

Причем курение и злоупотребление алкоголем повышают риск панкреатитов более значительно, чем риск рака ПЖ.

Протекторные факторы:

- употребление в пищу овощей (RR 0,71);
- употребление в пищу фруктов (RR 0,73).

Основные механизмы развития панкреатитов:

- преждевременная активация протеаз;
- воспалительная инфильтрация;
- нарушение оттока панкреатического секрета.

В отношении первого механизма в настоящее время большое внимание уделяется аутоактивации трипсина при различных мутациях (рис. 2, с. 79). В последние годы все больше случаев идиопатического панкреатита относят к наследственному, т. к. у пациентов с идиопатическим панкреатитом определяются различные мутации с более высокой частотой, чем в общей популяции (рис. 3, с. 79).

В свете перспектив лечения хронического панкреатита проф. M. Lerch рассказал об исследовании EUROPAC-2, которое проводится в настоящее время. Это двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (фаза III) «Лечение больных с идиопатическим и наследственным хроническим

панкреатитом». Пациенты разделены на три группы: получающие антиоксиданты, препарат магния или плацебо. Длительность лечения — 12 месяцев. Препарат магния выбран в связи с тем, что магний является конкурентом кальция и теоретически может тормозить активацию протеаз в ацинарных клетках, а также панкреатическую секрецию как таковую. Исследование еще не завершено, и о его результатах говорить рано.

Проф. J. Wilson (Австралия) прочитал лекцию о патофизиологии алкогольного панкреатита. Парадокс алкогольного панкреатита состоит в том, что его риск увеличивается при большей дозе принимаемого алкоголя, но не у всех алкоголиков развивается панкреатит. Среди алкоголиков острый панкреатит развивается в 5%, а хронический панкреатит в 10% случаев. Еще в 10% случаев выявляют латентный хронический панкреатит при аутопсии. Для острого алкогольного панкреатита характерны вакуолизация, некроз ацинарных клеток, отек и инфильтрация паренхимы, кровоизлияния в ткань ПЖ. Для хронического алкогольного панкреатита типичны атрофия ацинарных клеток и фиброз.

В патогенезе алкогольного панкреатита имеют значение два аспекта: токсическое влияние этанола на ПЖ и индивидуальная предрасположенность.

Факторы, влияющие на вероятность развития алкогольного панкреатита: режим употребления алкоголя, тип алкогольного напитка, питание (ограничение/избыток жиров, белков), курение, гипертриглицеридемия, микронутриентный/антиоксидантный статус, ожирение, генетическая предрасположенность. Лектор подчеркнул роль эндотоксина грамнегативной кишечной флоры (специфического липополисахарида) в патогенезе алкогольного панкреатита. Обращают на себя внимание следующие факты: у алкоголиков повышена проницаемость кишки; при транслокации грамнегативных бактерий липополисахарид проникает в общий кровоток; у алкоголиков уровень липополисахарида в крови повышен; доказано повреждение липополисахаридом печени, легких. Были представлены морфологические данные, свидетельствующие о большей выраженности панкреатита, более быстром прогрессировании атрофии паренхимы и фиброза ПЖ у экспериментальных животных при сочетании введения им алкоголя и повторных инъекций липополисахарида (рис. 4). Были продемонстрированы результаты экспериментальных исследований, показывающие, что курение усугубляет поражение ПЖ, вызванное алкоголем в сочетании с липополисахаридом (рис. 5). Так, при влиянии на экспериментальных животных всех трех факторов в паренхиме ПЖ наблюдали образование крупных везикул, наличие незрелых зимогенных гранул, резкое расширение эндоплазматического ретикулума ацинарных клеток. Эти изменения были более тяжелыми, чем при воздействии алкоголя и липополисахарида без курения.

M. Sahin-Toth (США) прочитал лекцию о генетических факторах риска хронического панкреатита. Он напомнил о вариантах заболевания, при которых имеют значение генетические факторы: наследственный (НП), семейный, идиопатический с ранним началом, идиопатический с поздним началом, алкогольный. Причем интересно, что количество выявленных у конкретного больного мутаций возрастает от НП к алкогольному панкреатиту, а их этиологическая и патогенетическая роль, наоборот, уменьшается от начала к концу приведенного выше перечня. Классические представления о патогенезе НП представлены на рис. 6. Напомним подробнее патогенез НП, ассоциированного с мутациями R122H и N291. Молекула трипсина состоит из двух субъединиц, соединенных полипептидной цепью. В положении 117 этой цепи находится аргинин. Между двумя субъединицами трипсина располагается его активный центр, который способен распознавать аргинин и лизин и осуществлять в месте соединения этих аминокислот лизис полипептидной цепи. Именно таким образом трипсин, мезотрипсин и энзим Y инактивируют 80% интрапанкреатических трипсиногена и трипсина. Остальные 20% инактивации интрапанкреатических протеаз обеспечиваются ингибитором Казаля (SPINK 1). Этот ингибитор представляет собой специфический субстрат для трипсина. SPINK 1 необратимо связывает серин трипсина с лизином своего активного центра. Важно, что SPINK 1 синтезируется в количестве в 20 раз меньшем, чем трипсиноген, продуцируемый ПЖ. В связи с этим SPINK 1 может полностью ингибировать трипсин в ткани органа только тогда, когда уровень активности трипсина низкий. В этих случаях SPINK 1 предотвращает последующую аутоактивацию трипсиногена и блокирует каскад активации панкреатических ферментов и аутолиза ПЖ. При интенсивной активации трипсиногена SPINK 1 не в состоянии его инактивировать. В этом случае трипсин и другие трипсиноподобные ферменты, как было сказано выше, лизируют полипептидную цепь, объединяющую две субъединицы трипсина, в положении 117, т. е. в месте соединения аргинина и лизина. При мутации катионного трипсиногена R122H аргинин заменяется на гистидин, поэтому трипсин не способен лизировать молекулы трипсиногена и трипсина. Мощности SPINK 1 в этих случаях не хватает для блокирования аутоактивации трипсиногена, продолжается каскад активации панкреатических ферментов и аутолиз ПЖ. При мутации SPINK 1 (N291) снижается степень инактивации трипсина и при воздействии мощного провоцирующего фактора (алкоголь) также развивается НП (рис. 6) [1].

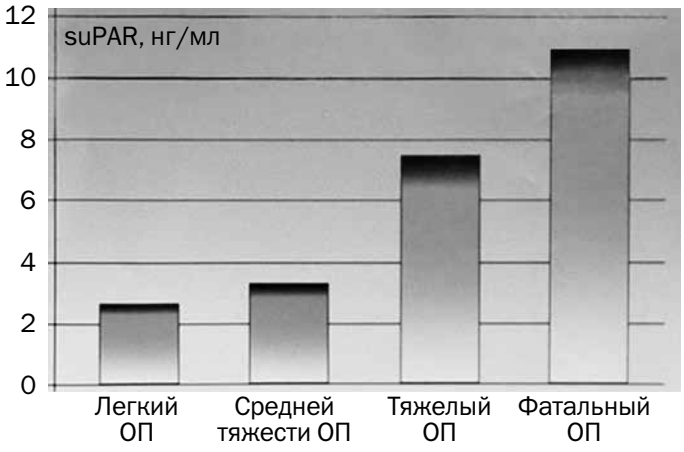


Рис. 1. Уровень сывороточного растворимого урокиназного активатора рецепторов плазминогена (suPAR) при остром панкреатите различной тяжести.

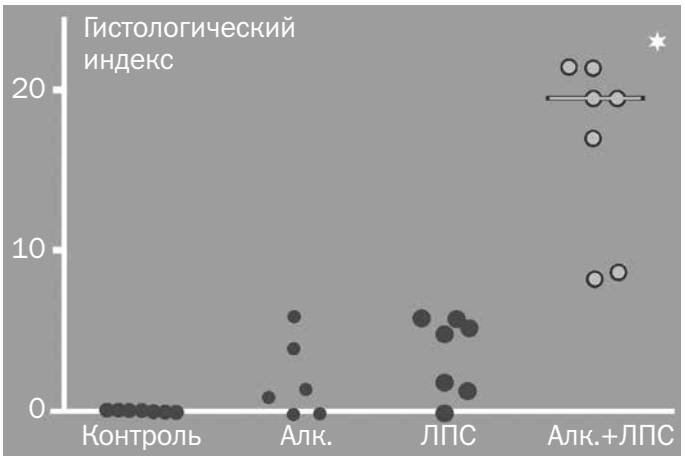
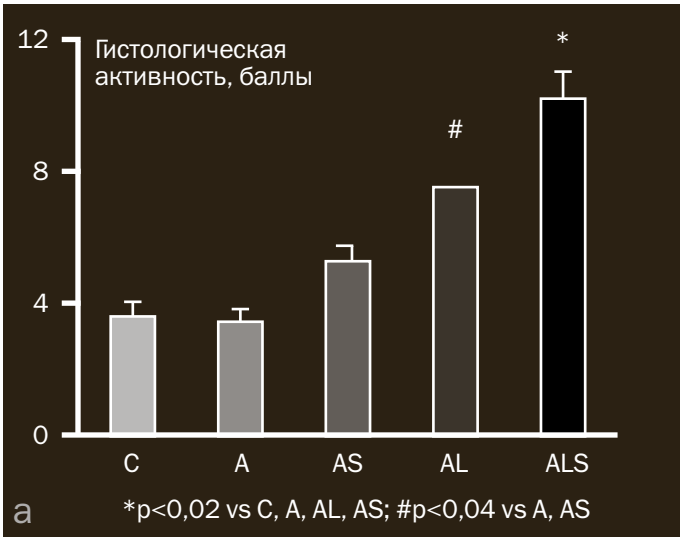


Рис. 4. Увеличение морфологической тяжести панкреатита при одновременном введении экспериментальным животным алкоголя и липополисахарида (повторные инъекции). ЛПС — липополисахарид, алк. — алкоголь.



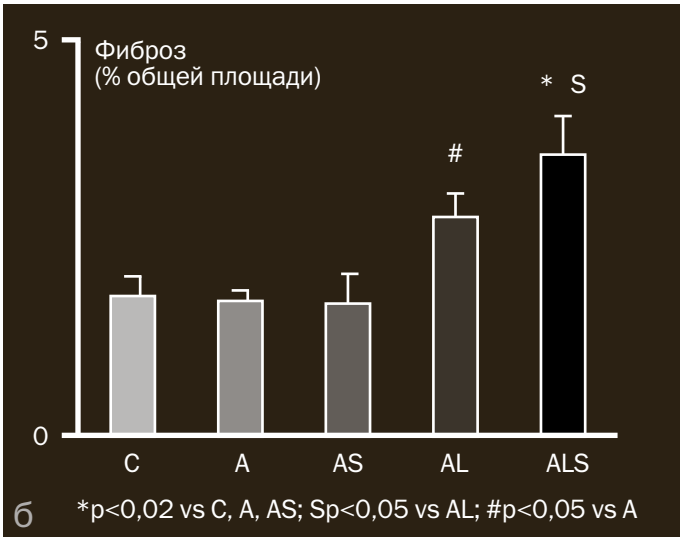


Рис. 5 а, б. Гистологические результаты экспериментальных исследований, подтверждающие факт усугубления курением поражения ПЖ, вызванного алкоголем в сочетании с липополисахаридом. C — контроль; A — алкоголь; S — курение; L — липополисахарид.

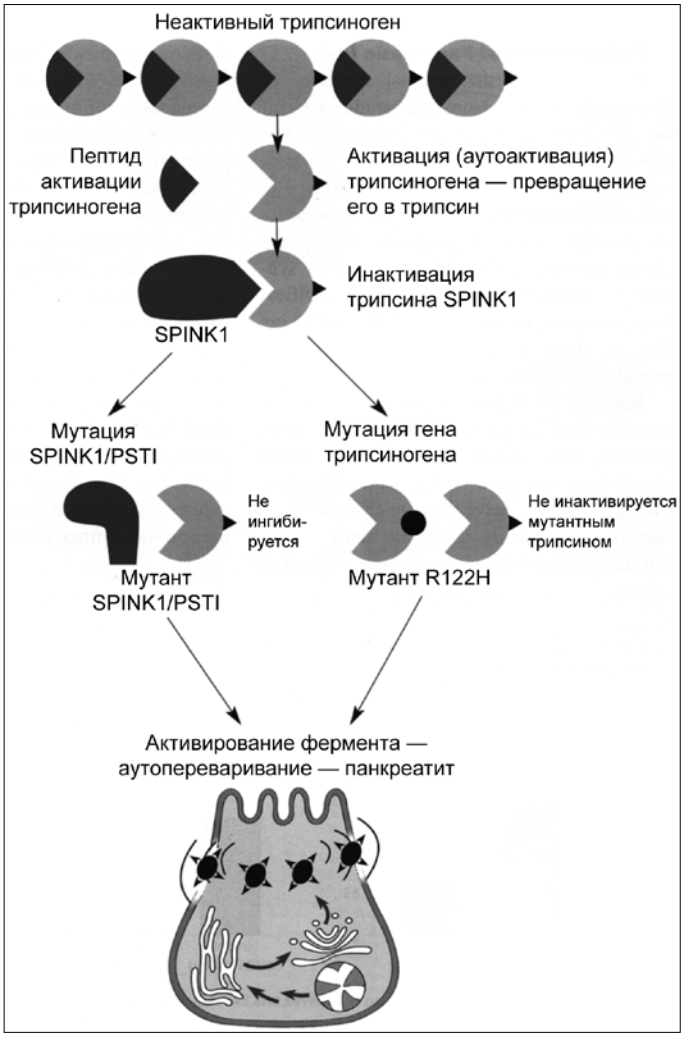


Рис. 6. Интрапанкреатическая активация трипсиногена и генетически детерминированные аномалии механизмов защиты от чрезмерной интраорганной активации этого профермента (по M. W. Buchler et al., 2004 [1]).

M. Sahin-Toth представил схему возможного прогрессирования острого панкреатита до хронического и рака ПЖ с указанием показателей заболеваемости и тех этапов прогрессирования патологии ПЖ, при которых имеет значение генетическая предрасположенность (рис. 7).

B. Lindkvist (Швеция) рассказал о диагностическом значении нутритивных показателей. Он четко определил диагностические возможности разных функциональных тестов в оценке нарушений различных этапов пищеварения, в которых участвуют ферменты ПЖ (рис. 8). В настоящее время известно, что при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВНПЖ) нарушаются следующие показатели трофологического статуса: уровни аполипопротеинов, холестерина, жирорастворимых витаминов, ретинол-связывающего белка, преальбумина (трансферрина), кальция, цинка, магния, селена в сыворотке крови. C. 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 [9].

В клинике проф. J. E. Dominguez-Munoz обследованы 114 больных с ХП. У них определяли гемоглобин, средний объем эритроцитов, лимфоциты, протромбиновое время, общий белок, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, холестерин, триглицериды, амилазу, фолиевую кислоту, витамин B_{12}, гликозилированный гемоглобин, трансферрин, ферритин, магний и цинк. У 38 (33%) больных выявлена ВНПЖ с помощью триглицеридного дыхательного теста. С ВНПЖ ассоциировались низкие показатели магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина. При снижении показателя гемоглобина относительный риск наличия у больного ВНПЖ повышен в 4,8 раза, альбумина — 13,9 раза, магния — 14,3 раза. Чем больше измененных трофологических показателей, тем выше вероятность ВНПЖ (рис. 9).

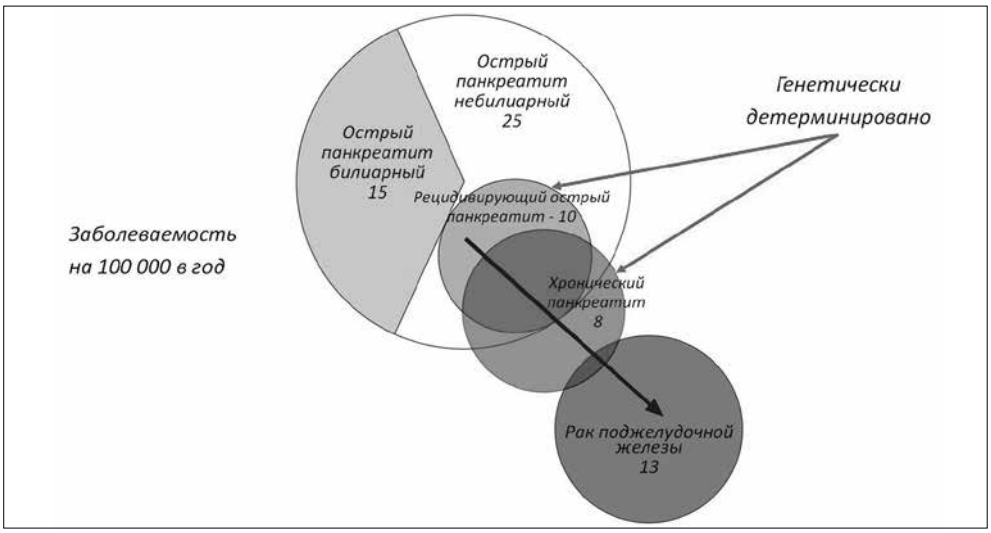


Рис. 7. Прогрессирование острого панкреатита до хронического и рака ПЖ.

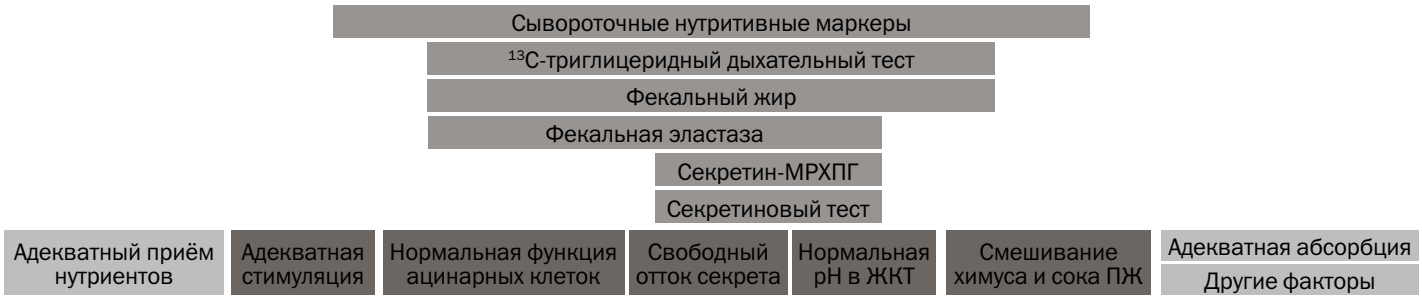


Рис. 8. Цепь панкреатического пищеварения и функциональные тесты для оценки отдельных этапов (по B. Lindkvist et al., 2012 [12]). МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

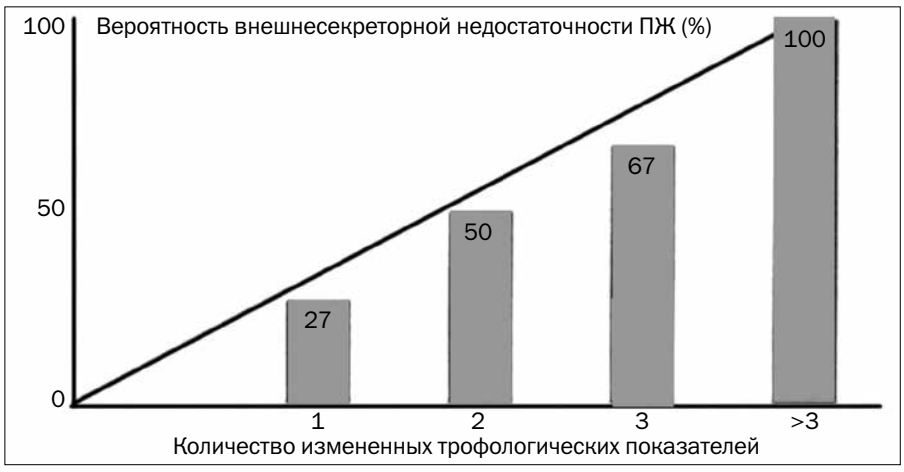


Рис. 9. Связь между вероятностью ВНПЖ и количеством измененных показателей нутритивного статуса (по B. Lindkvist et al., 2012 [12]).

Далее докладчик коснулся вопроса «Действительно ли мы назначаем недостаточные дозы ферментных препаратов?». B. Lindkvist привел результаты исследования проф. J. E. Dominguez-Munoz, который обследовал 29 больных с алкогольным ХП со стеатореей. Больным назначали 40 000 ЕД FIP липазы на основной прием пищи в течение 2 недель. Только у $^{2}/_{3}$ больных удалось достичь нормализации коэффициента абсорбции жира, что свидетельствует о недостаточной дозе ферментных препаратов. Лучшие результаты при данной клинической картине достигаются при назначении более высоких доз минимикросферических ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой (Креон). Например, D. C. Whitcomb et al. (2010) назначали больным ХП с тяжелой ВНПЖ 72 000 ЕД FIP липазы на основной прием пищи, а V. Thorat et al. (2012) — 80 000 ЕД FIP липазы на основной прием пищи, достигнув при этом достоверного повышения коэффициента абсорбции жира [7, 11].

C. M. Sikkens et al. (2012) при опросе 161 больного с ХП выяснили, что в среднем эти пациенты принимали по 6 капсул Креона 25 000 в сутки, 25% — 3 и меньше капсул Креона 25 000 в сутки, только 25% проконсультированы диетологом. Обследован также 91 больной, перенесший резекцию ПЖ. Они также в среднем принимали по 6 капсул Креона 25 000 в сутки, 25% — 3 и меньше капсул Креона 25 000 в сутки, только 36% проконсультированы диетологом. При этом в подавляющей части случаев у больных обеих групп сохранялась стеаторея, потеря массы тела; многие пациенты вынуждены были ограничивать содержание жира в питании (рис. 10) [8]. Это еще раз подтверждает, что больные получали недостаточную дозу Креона. Целесообразно при выборе дозы ферментного препарата пользоваться алгоритмом, разработанным проф. J. E. Dominguez-Munoz (рис. 11). Именно такой подход к терапии ВНПЖ связан с тем, что в настоящее время целью лечения считают устранение не только симптомов, но и трофологических нарушений. Кроме того, использование для заместительной ферментной терапии именно минимикросферических ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой, в отличие от минитаблетированных и минисферических, позволяет повысить на 25% переваривающую эффективность ферментов, что, возможно, в итоге отражается на достижении улучшения трофологического статуса.

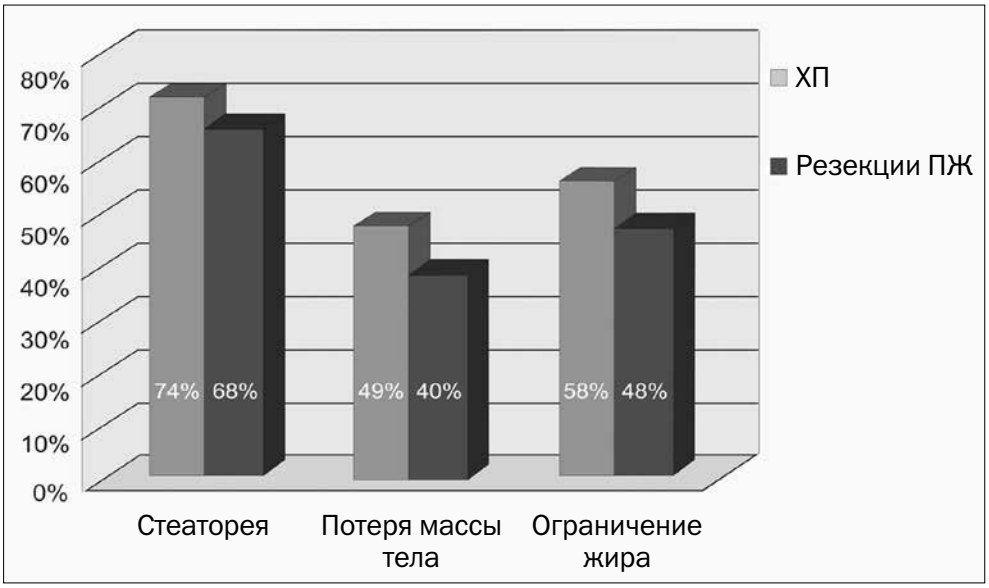


Рис. 10. Сохранение симптомов ВНПЖ и необходимости ограничения жира в питании при недостаточной дозе Креона (по C. M. Sikkens et al., 2012 [8]).

Рис. 11. Алгоритм лечения ВНПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2011 [2]).

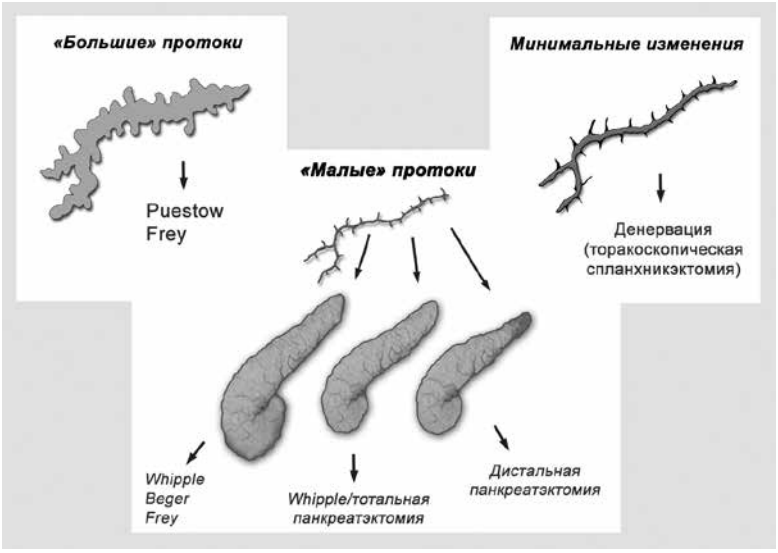


Рис. 12. Традиционные подходы к оперативному лечению хронического панкреатита.

Лекция проф. J. Kleef (Германия) была посвящена хирургическим методам лечения хронического панкреатита. Лектор указал на наиболее рациональные оперативные методы при различной патологии ПЖ, прежде всего при хроническом панкреатите. Так, при НП, подозрении на малигнизацию, обструкции холедоха целесообразной является частичная дуоденопанкреатэктомия или тотальная панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков; при увеличении головки ПЖ («воспалительная масса») более 4 см — дуоденумсохраняющая резекция головки; при болевом хроническом панкреатите с диаметром главного протока ⩽2 см — продольное V-образное иссечение (операция Izbicki) или тотальная панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков; при болевом хроническом панкреатите с расширением диаметра главного протока — дренирующие операции (Partington — Rochelle, Frey).

Проф. M. L. Freeman (США) перешел от традиционных хирургических подходов при хроническом панкреатите (рис. 12) к панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островков. Он продемонстрировал значительное увеличение количества таких операций в Центре хирургии ПЖ в Миннесоте (США) (рис. 13, с. 79). Важно, что качество жизни после таких вмешательств остается удовлетворительным (рис. 14, с. 80). Затем лектор представил данные о периоперативной летальности, частоте эндокринной недостаточности ПЖ, необходимости в наркотических аналгетиках после панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островков (рис. 15). Далее были продемонстрированы стандартные подходы к лечению хронического панкреатита (рис. 16) в сравнении с подходами в Миннесоте (США) (рис. 17).

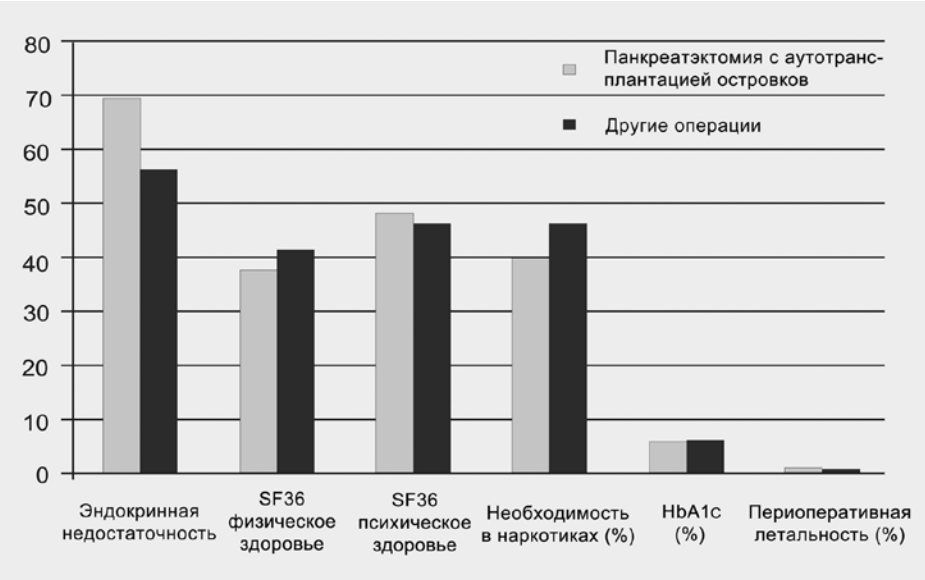


Рис. 15. Результаты панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островков Лангерганса (по D. E. Sutherland et al., 2008 [4]).

Рис. 16. Стандартные подходы к лечению хронического панкреатита.

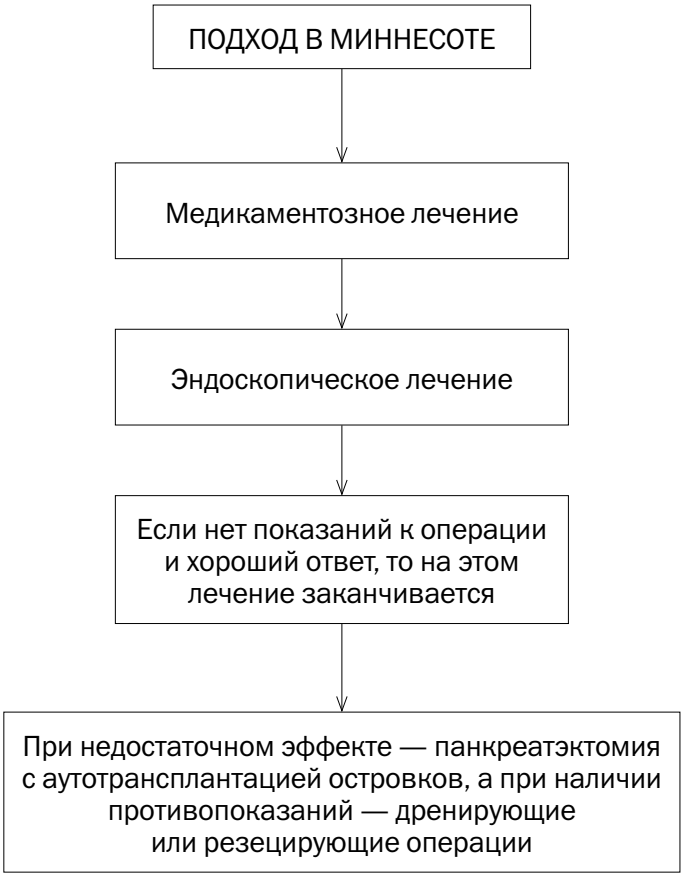


Рис. 17. Подходы к лечению хронического панкреатита в Центре хирургии ПЖ в Миннесоте (США).

Особое внимание на конгрессе было уделено аутоиммунному панкреатиту (АИП). На эту тему была прочитана подробная лекция проф. T. Shimosegawa (Япония).

АИП — особая форма панкреатита, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные механизмы, наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни IgG, IgG4 в сыворотке крови, присутствуют аутоантитела, регистрируется отчетливый положительный ответ на лечение кортикостероидами. Выделяют два типа заболевания: I тип — лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП), II тип — идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ИПКП).

I тип (ЛПСП):

- пациенты старше 50 лет;
- преимущественно мужчины;
- равномерное распределение частоты во всем мире;
- повышенные уровни IgG, IgG4;
- определяются аутоантитела;
- сохранен протоковый эпителий;
- экстрапанкреатические проявления: редко неспецифический язвенный колит, чаще склерозирующий холангит, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз.

Частота экстрапанкреатических проявлений, по данным Японской ассоциации панкреатологов, следующая: склерозирующий холангит — 60%, склерозирующий сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, интерстициальный нефрит — 9%, лимфоаденопатия — 9%, тиреоидит — 7%, интерстициальная пневмония — 7%, псевдоопухоли — 2%.

Кроме того, для ЛПСП характерны определенные гистологические изменения: инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмоцидами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит.

Для ИПКП характерны некоторые особенности по сравнению с ЛПСП:

- пациенты более молодого возраста;
- чаще болеют женщины;
- преимущественно встречается в Европе и США;
- чаще нормальные уровни IgG и IgG4;
- аутоантитела не выявляются;
- гранулоцитарная деструкция протокового эпителия;
- часто неспецифический язвенный колит, возможна ассоциация с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото;
- позитивный ответ на кортикостероидную терапию;
- характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он выражен меньше, чем при I типе;
- типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами.

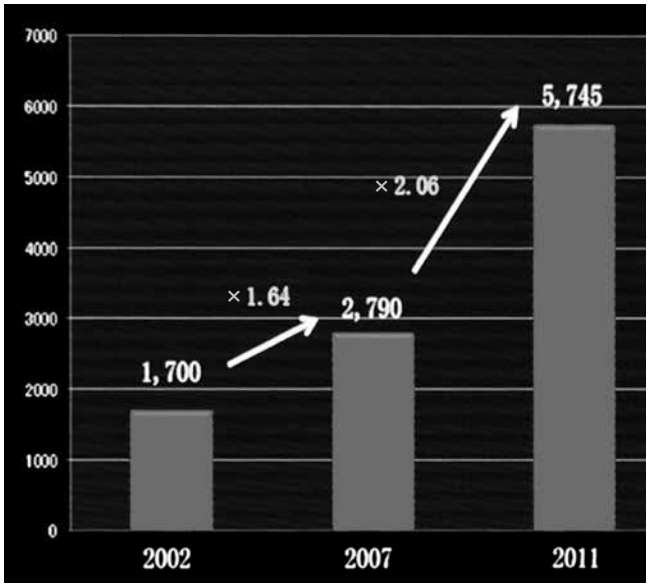


Рис. 19. Рост частоты АИП в Японии (по A. Kanno et al., 2015 [6]).

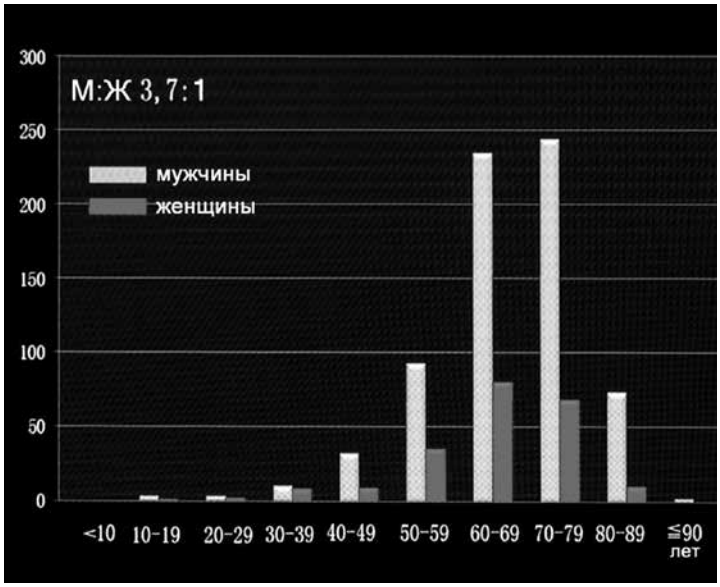


Рис. 20. Распределение больных АИП по возрасту (по A. Kanno et al., 2015 [6]).

Рис. 21. Изменения ПЖ при АИП (по A. Kanno et al., 2015 [6]).

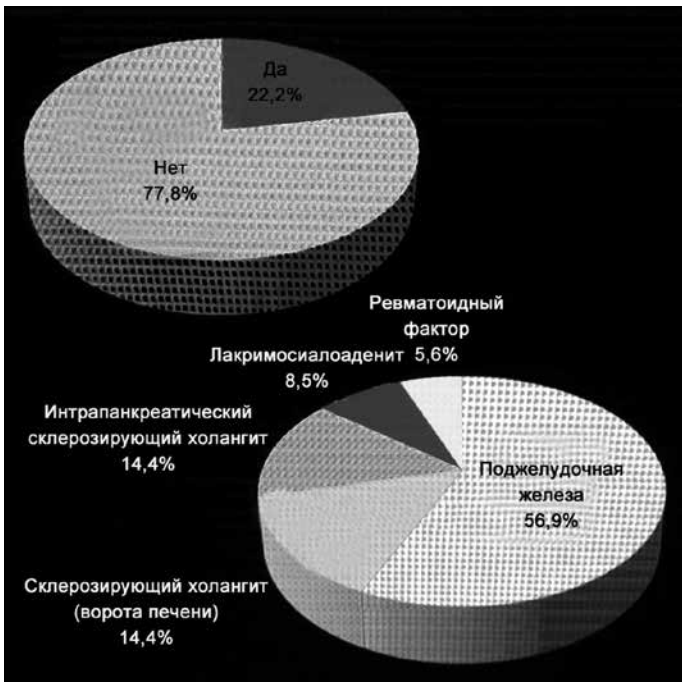


Рис. 23. Частота рецидивов АИП (по A. Kanno et al., 2015 [6]).

Отличия и общие характеристики ЛПСП и ИПКП:
I. Принципиальные отличия — нет.
II. Меньше выражены при I типе:
- диффузные опухолеподобные изменения;
- стеноз общего желчного протока;
- сужение панкреатического протока;
- вовлечение головки ПЖ по сравнению с хвостом.

III. Общее для обоих типов:
- Стеноз общего желчного протока.

На рис. 18 (с. 80) представлено соотношение частоты двух типов АИП. Количество больных в Японии неуклонно возрастает, что наиболее вероятно связано

с улучшением диагностики АИП (рис. 19). Распределение пациентов с АИП по возрасту изображено на рис. 20. Типичным для АИП является увеличение ПЖ и сужение главного протока (рис. 21).

Для лечения АИП применяют следующие группы препаратов:

- кортикостероиды — и для первичного лечения, и для поддерживающей терапии, *per os* или в виде мини-пульс-терапии;
- иммунодепрессанты (редко) — азатиоприн/6-меркаптопурин, микофенолата мофетил;
- ритуксимаб.

Основным средством лечения АИП являются кортикостероиды, причем используют две принципиальные схемы терапии (рис. 22, с. 80). Однако, несмотря на эффективность кортикостероидов, возможны рецидивы (рис. 23).

Риск рецидивов повышен при наличии до начала терапии следующих факторов:

- вовлечение других органов (RR 9,3);
- склерозирующий холангит (RR 3,4);
- диффузное/сегментарное увеличение ПЖ (RR 12,5 по сравнению с очаговым увеличением);
- неравномерное сужение вирсунгианова протока (RR 5,1).

После окончания лечения кортикостероидами на повышенный риск рецидива АИП указывает постоянно повышенный уровень или подъем от нормального уровня IgG4 [6].

На рис. 24 (с. 80) — отдаленный прогноз АИП.

Min Keun с соавт. (Южная Корея) доложили об информативности эндосонографии с контрастированием в дифференциальной диагностике АИП и аденокарциномы ПЖ. Авторы обследовали 27 больных с АИП и 53 больных с аденокарциномой ПЖ и пришли к следующим выводам:

- для АИП более характерны повышенное контрастирование в артериальной фазе с его ослаблением в поздней фазе (89% в сравнении с 13% при аденокарциноме, $p<0,001$), диффузная неоднородность образования (78% в сравнении с 17%, $p<0,001$);
- чувствительность повышенного контрастирования для диагностики АИП — 88,9%, специфичность — 86,8%;
- чувствительность диффузной неоднородности для диагностики АИП — 77,8%, специфичность — 83,0%.

Несколько работ были посвящены диагностике нейроэндокринных опухолей ПЖ. Так, Han Hianlin с соавт. (Китай) провели 50 операций Da Vinci по поводу инсулиномы с использованием интраоперативной ультрасонографии для определения локализации опухоли. В 13 случаях инсулинома располагалась в головке ПЖ, в 21 случае — в теле, в 13 случаях — в хвосте ПЖ; в т. ч. 2 множественные инсулиномы и 1 эктопическая (в брюшине). Средняя продолжительность операции — 142 мин, средняя кровопотеря — 165 мл. Через 60 мин после операции уровень глюкозы крови поднялся с 3,73±1,20 ммоль/л до 6,23±1,78 ммоль/л. У всех больных после операции исчезли симптомы, не было инфекционных осложнений и летальных исходов.

Tiegong Wang с соавт. (Китай) провели анализ результатов компьютерной томографии при доброкачественных и злокачественных нейроэндокринных опухолях ПЖ. Всего обследованы 96 больных, из них у 40 пациентов опухоль оказалась доброкачественной, а у 56 — злокачественной. Авторы отметили, что в случае злокачественной опухоли регистрировались размер образования более 3 см, неоднородная структура, деструкция ткани образования, кальцификация, расширение панкреатического и общего желчного протоков.

Y. Liu с соавт. (Китай) сравнили диагностическую информативность различных методов визуализации при нейроэндокринных опухолях ПЖ и получили следующие данные:

- чувствительность эндосонографии — 100% (даже при опухолях менее 2 см);
- чувствительность трансабдоминальной сонографии — 64,7% (при опухолях менее 2 см — 50,0%);
- чувствительность компьютерной томографии — 93,3% (при опухолях менее 2 см — 77,8%);
- чувствительность магнитно-резонансной томографии — 64,3% (при опухолях менее 2 см — 33,3%);
- чувствительность позитронно-эмиссионной томографии — 78,6% (при опухолях менее 2 см — 50,0%).

H. Jeong с соавт. (Южная Корея) провели оценку результатов тонкоигольной биопсии при эндосонографии у больных с солидными образованиями ПЖ. В исследование вошли 83 больных, из них только у 4 образование оказалось доброкачественным (хронический панкреатит). Чувствительность тонкоигольной биопсии для диагностики аденокарциномы ПЖ составила 82,9%, для диагностики образований на фоне хронического панкреатита — 61,5%. На доброкачественное образование указывают более молодой возраст (47 лет в сравнении с 68 годами при злокачественной опухоли), более низкий уровень CA19-9 (24 Ед/мл в сравнении с 60,95 Ед/мл), абдоминальная боль без желтухи и потери массы тела.

Лекция проф. S. Chari (США) была посвящена механизмам дисфункции β-клеток и сахарного диабета при раке ПЖ. Прежде всего, были подчеркнуты следующие положения:

- частота сахарного диабета при раке ПЖ очень высока — 50–67%;
- 75% случаев сахарного диабета — впервые возникший (меньше трех лет);
- впервые возникший сахарный диабет исчезает после резекции ПЖ, т. к. устраняется инсулинорезистентность;
- в эксперименте показано, что при раке ПЖ развивается дисфункция β-клеток.

Далее проф. S. Chari представил схему патогенеза сахарного диабета при раке ПЖ (рис. 25). Развитие дисфункции β-клеток при аденокарциноме ПЖ связывают с повышенной продукцией опухолевыми клетками полипотентного гормона адреномедуллина, который ингибирует продукцию инсулина. Опухоль инкретирует адреномедуллин в кровь, а затем он в составе экзосом поступает в β-клетки и вызывает их дисфункцию (гипотеза «троянского коня»).

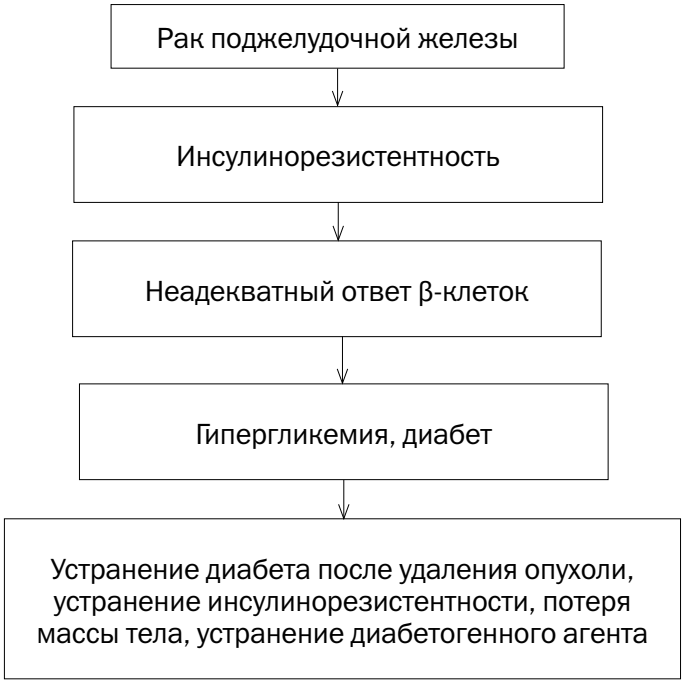


Рис. 25. Патогенез сахарного диабета при раке ПЖ.

Большой интерес вызвала лекция проф. M. Buchler (Германия) о хирургическом лечении рака ПЖ. Было рассказано о различных методах оперативного лечения с прекрасными результатами. На рис. 26 (с. 80) представлена выживаемость больных после тотальной панкреатэктомии. Интересен был ответ проф. M. Buchler на вопрос о том, как достичь улучшения результатов лечения рака ПЖ. Лектор подчеркнул три позиции:

1. Необходимо развивать хирургические методы.
2. Важен мультидисциплинарный подход.
3. Принципиальное значение имеют опыт и смелость хирурга.

Мы также выступили с докладом о дифференциальной диагностике панкреатита и макроамилаземии. Канд. мед. наук Н. В. Беляева получила грант за научную работу по генетическим особенностям метаболизма этанола у больных с хроническим панкреатитом.

Конгресс был очень интересен. Только очень жаль, что в нем не смогли участвовать другие панкреатологи из Украины.

Литература:

1. Buchler M. W. Diseases of the pancreas / M. W. Buchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel; Freiburg ; Paris [et al.] : Karger, 2004. — 212 p.
2. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J. E. Dominguez-Munoz // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 12–16.
3. Hart P. A. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis / P. A. Hart, Y. Zen, S. T. Chari // Gastroenterology. — 2015. — Vol. 149, No 1. — P. 39–51.
4. Islet autotransplant outcomes after total pancreatectomy: a contrast to islet allograft outcomes / D. E. Sutherland, A. C. Gruessner, A. M. Carlson [et al.] // Transplantation. — 2008. — Vol. 86. — P. 1799–1802. http://www.journals.elsevier.com/pancreatology/
5. Joint Meeting of the Pancreatic Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association and International Association of Pancreatology. — Shanghai, China. — 2015.
6. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011 / A. Kanno, A. Masamune, K. Okazaki [et al.] // Pancreas. — 2015. — Vol. 44, No 4. — P. 535–539.
7. 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, No 10. — P. 2276–2286.
8. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey / C. M. Sikkens, D. L. Cahen, C. van Eijck [et al.] // Pancreatology. — 2012. — Vol. 12, No 1. — P. 71–73.
9. 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.
10. Quality of life after total pancreatectomy and islet autotransplant for chronic pancreatitis in children / M. D. Bellin, M. L. Freeman, S. J. Schwarzenberg [et al.] / Pancreas. — 2010. — Vol. 39, Issue 8. — P. 1310–1311.
11. Randomised clinical trial : the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis: a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 36, No 5. — P. 426–436.
12. 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.
13. Szabo A. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C / A. Szabo, M. Sahin-Toth // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 287, No 24. — P. 20701–20710.

УДК 616.37

RU Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В статье представлен обзор результатов совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, описаны основные достижения в области диагностики и лечения панкреатитов, рака поджелудочной железы. Особое внимание уделено лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита.

УДК 616.37

UA Новини світової панкреатології (за матеріалами спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів та Комітету раку підшлункової залози Китайської протиракової Асоціації, Китай, Шанхай, 27–29 серпня 2015 р.)

Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Ключові слова: панкреатологія, панкреатит, рак підшлункової залози, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, лікування

У статті представлено огляд результатів спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів і Комітету раку підшлункової залози Китайської протиракової Асоціації, описано основні досягнення у галузі діагностики і лікування панкреатитів, раку підшлункової залози. Особливу увагу приділено лікуванню зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, діагностиці та лікуванню аутоімунного панкреатиту.

EN News of the world pancreatology (according to the materials of the Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Pancreatic Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association, China, Shanghai, August 27–29, 2015)

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko
Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: pancreatology, pancreatitis, pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, treatment

Article presents an overview of the results of the Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Pancreatic Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association, describes the main achievements in the field of diagnosis and treatment of pancreatitis, pancreatic cancer. Particular attention is paid to the treatment of exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics and treatment of autoimmune pancreatitis.

УДК 612.015.3–02:616.37–002–036.12]–085

Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції

Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б. О. Мігенько, О. С. Квасніцька
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ліпідний дистрес-синдром, метаболічний синдром, статини, холестерин, інсулінорезистентність

У сучасній медичній науці відзначається формування тенденції інтегративного підходу до вивчення патогенезу й шляхів оптимізації діагностики та лікування багатьох захворювань. Серед таких нозологій і хвороби, зумовлені порушенням обміну речовин, зокрема ліпідного гомеостазу [1, 2]. Це, безумовно, такі захворювання, як атеросклероз, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), поліпоз, дискінезія жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, жировий гепатоз, ангіогенні кохлеовестибулопатії, діабетичні ангіопатії, синдром порушеного травлення, хронічний панкреатит (ХП) та ін. [11]. Практичні лікарі акцентують свою увагу на показниках ліпідного статусу здебільшого при серцево-судинній патології, ендокринних розладах, ожирінні, атеросклерозі. Проте глибокі порушення метаболізму, зокрема, ліпідного, відбуваються і при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Відомо, що підшлункова залоза (ПЗ) є активним і потужним регулятором багатьох біологічних реакцій в організмі, тому будь-які патологічні і навіть функціональні зміни в ній завжди призводять до різного ступеня вираженості метаболічних порушень. Зміни ліпідного метаболізму, незалежно від основного захворювання, досить часто асоціюються з так званою ліпідною тріадою: підвищення рівня ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та зниження ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ). Ця тріада лежить в основі патогенезу як багатьох захворювань, так і оксидативного стресу в цілому. Науковими спостереженнями доведено, що ліпотоксичність, яка є закономірним явищем при дисліпідеміях, зазвичай асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР), метаболічним синдромом (МС) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

За останні роки в клініку внутрішніх хвороб введено термін ліпідний дистрес-синдром (ЛДС), який також розглядають як системний метаболічний процес або системну патологічну реакцію на основі порушень ліпідного обміну (гіпер- і дисліпідемія) [2, 7, 9]. Явище ЛДС включає патобіохімічні та патоморфологічні процеси, які виходять за межі одного органу, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань. ЛДС складається з багатьох поєднаних патологій (ішемічна хвороба серця, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, ЖКХ, ліпогенний панкреатит, жировий гепатоз) [3]. Ці всі захворювання, окрім спільного етіопатогенетичного чинника — ліпідного дисбалансу, об'єднані спільним патогенетичним механізмом — ІР, яка є своєрідним маркером ожиріння, МС, ЦД, ХП та ін. Дослідженнями доведено, що одним із ранніх клінічних проявів ЛДС є холестероз жовчного міхура з порушенням його моторно-евакуаторної функції, що супроводжується розладом синтезу жовчі в печінці та уповільненням її надходження у кишечник [5, 12, 13]. Зустрічається й позаміхурова локалізація холестерозу, зокрема в міхуровій протоці, холедосі, вірсунгіановій протоці, що є причиною розвитку ХП і, відповідно, екзокринної недостатності ПЗ [10]. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів також відіграє роль обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот (ВЖК), що утворюються в результаті інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази [5]. Абдомінальне ожиріння часто супроводжує ЛДС і є патогномонічною ознакою МС. МС тісно пов'язаний із ЛДС, вони взаємообумовлюють одне одного та мають багато спільних етіопатогенетичних механізмів, відповідно цікаві для вивчення в світлі виникнення та прогресування багатьох захворювань, і ХП зокрема.

При абдомінально-вісцеральному ожирінні дисліпопротеїнемія проявляється підвищенням рівня ВЖК, гіпертригліцеридемією, зниженням вмісту холестерину (ХС) ЛПВГ, підвищенням рівня ХС ЛПНГ, аполіпопротеїну В, збільшенням співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ. Цікавим є доведений факт про те, що ЛПНГ и ЛПДНГ знижують продукцію інсуліну клітинами острівців Лангерганса ПЗ. Контрінсулярним ефектом володіє аполіпопротеїн В, який має з інсуліном спільні антигенні детермінанти і, можливо, конкурує з ним за специфічні інсулінові рецептори [17, 19]. Це поглиблює явище ІР і створює хибне коло у виникненні множинних патологічних процесів, які

об'єднані порушеним ліпідним обміном і часто є клінічними проявами МС.

МС, або синдромом Х, це взаємозв'язок низки обмінних процесів (зокрема вуглеводного та жирового обміну), механізмів регуляції артеріального тиску, зумовлених розвитком ІР [8]. Отже, МС — це комплекс не тільки метаболічних, але й гормональних і клінічних порушень, які є фактором розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких є ІР і компенсаторна гіперінсулінемія [4].

Визначення МС включає п'ять ознак, серед яких два види дисліпідемії: підвищення рівня ТГ ≥1,7 ммоль/л та зниження ХС ЛПВГ <1,29 ммоль/л у жінок і <1,03 ммоль/л у чоловіків. Рівень ХС ЛПНГ при МС зазвичай нормальний або незначно підвищений [18]. Предикторними чинниками розвитку МС є перевантаження раціону вуглеводами та жирами. Особливу роль при цьому відіграє частий прийом легкозасвоюваних вуглеводів на тлі зниженої фізичної активності, що зменшує транслокацію транспортерів глюкози в м'язи. Відомий той факт, що глікоген м'язів витрачається винятково під час фізичного навантаження. Підвищене надходження вуглеводів з їжею на тлі зниження енергетичних витрат і виснаження глікогенодепонувальної функції печінки призводить до неспроможності печінки і м'язів депонувати глюкозу у вигляді глікогену. Це зумовлює гіперглікемію та стимулює процеси утворення жиру (частина глюкози в печінці перетворюється в жирні кислоти, ТГ, ХС, які в складі ЛПНГ потрапляють у кров). Надмірне споживання жирів на тлі гіподинамії призводить до збільшення загальної жирової маси тіла, яка модифікує гормональний баланс в організмі, що, в свою чергу, сприяє прогресуванню ІР та порушень метаболізму глюкози й ліпідів [6, 10, 15]. Якщо ожиріння є зовнішньою ознакою порушення маси тіла, то гіперглікемія та дисліпідемія — головні біохімічні критерії МС [14].

При вивченні патогенезу МС було виділено основні його критерії: ІР, гіперінсулінемія (компенсаторна), порушення толерантності до глюкози (пізніше гіперглікемія — рівень глюкози в плазмі крові натще >6,1 ммоль/л), абдомінальне ожиріння (окружність талії >80 см у жінок і >94 см у чоловіків; індекс маси тіла більше 25 кг/м^2 у жінок, більше 27 кг/м^2 у чоловіків), гіпертригліцеридемія, низький рівень загального ХС, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, мікроальбумінурія, гіперурикемія, зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину. Популяційні дослідження, проведені в Італії, засвідчили, що ІР спостерігається у 84% хворих із гіпертригліцеридемією, у 42% — з гіперхолестеринемією, у 95% — з МС. Важливо, що гіперінсулінемія при МС пригнічує розпад жирів, що сприяє прогресуванню ожиріння [11]. Багато науковців вважають, що при розвитку МС порушується гормональний гомеостаз з тенденцією до підвищення рівня естрогенів та андрогенів в крові. При підвищенні рівня естрогенів у крові формується антиатерогений ліпідний профіль крові. Жовч, з якою виділяється екзогенний ХС, перенасичується ХС, що призводить до утворення мікролітів, а пізніше і конкрементів, і внаслідок постійної травматизації зони фатерового соска розвивається стеноз. Стеноз є причиною внутрішньопротокової панкреатичної гіпертензії й розвитку обструктивного ХП. А при переважанні підвищеного рівня андрогенів у крові створюється атерогенний ліпідний профіль. Ожиріння як компонент МС сприяє зниженню зовнішньої секреції ПЗ через жирову дистрофію ацинарних клітин або ліпоїдозу органу [5].

Потрібно відзначити, що науковці також часто використовують термін дисметаболічні форми ХП, які найчастіше спостерігаються при ЦД, гіперліпідеміях, гемохроматозі, гіперпаратиреозі та ін. Такі форми ХП залишаються поза увагою практичних лікарів і тому діагностуються на пізніх стадіях захворювання [16].

На основі наведеного вище можна стверджувати, що питання вивчення характеру та глибини порушень ліпідного обміну у хворих на ХП та їхній вплив на подальше прогресування торпідного запалення в ПЗ, фіброзу тканини і функціональної недостатності органу є дуже актуальним і потребує поглибленого дослідження. Це спонукало нас до більш детального вивчення даної проблеми.

Тому у комплекс заходів з діагностики ХП незалежно від етіології необхідно включати визначення показників ліпідного гомеостазу. З цією метою визначають вміст загального ХС плазми крові, ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності, також рівні сироваткових ферментів, глюкози і глікозильованого гемоглобіну. А комплексне лікування ХП різного ґенезу, через наявність патологічних змін в ліпідному гомеостазі, які часто є значимими для характеру подальшого перебігу захворювання, має включати також корекцію показників ліпідного метаболізму.

Відомо, що у розвитку атеросклерозу суттєве значення мають модифіковані ЛПНГ, захоплення яких моноцитами та макрофагами через скавенджер-рецептори призводить до утворення пінистих клітин та є основою формування атеросклеротичної бляшки. Патоморфологічні зміни, які відбуваються у ПЗ на тлі ЛДС, схожі до таких при атеросклерозі. Тобто, зважаючи на представлені дані, можна говорити про єдність патогенетичних метаболічних ланок розвитку ХП та атеросклерозу, тому підхід до лікування може мати спільні ланки.

Найбільш ефективними засобами для лікування гіпер- і дисліпідемій на сучасному етапі вважають інгібітори ГМГ-КоА-редуктази або статини. Враховуючи швидкий прогрес у фармакологічній індустрії, багато виробників удосконалюють хімічну формулу препаратів цієї групи, що підвищує їхній профіль безпеки, усуваючи побічні дії, які обмежували раніше їх застосування в широкій практиці. Найбагатшою базою клінічних досліджень із хорошими та переконливими результатами ефективності та безпеки застосування статинів у клініці володіють розувастатин та аторвастатин, які є незамінними засобами при ЛДС з доведеною клінічною ефективністю.

Питання використання статинів при ХП із порушеним ліпідним обміном є недостатньо вивченим, а прогнозування впливу такої терапії на подальший перебіг ХП безумовно актуальним.

Аналізуючи все викладене вище, можна зробити висновок, що патогенетичний підхід до терапії ХП повинен базуватися на більш глибокому розумінні патогенетичної ролі метаболічних змін в організмі, зокрема ЛДС. До програм комплексного лікування ХП необхідно включати засоби для корекції метаболічних порушень, які повинні допомогти не тільки змінити перебіг захворювання, але й попередити виникнення супутніх функціональних та органічних змін, як в ПЗ, так і в інших органах.

Вивчення застосування статинів у лікуванні ХП із ЛДС дозволить відповісти на багато викликів — це можливість оптимізації діагностичних алгоритмів та програми комплексного лікування ХП, поєднаного з ЛДС; розробка системи контролю ефективності такого лікування, яке має складатися з двох етапів — корекції порушень ліпідного гомеостазу та лікування пошкодженого органа-мішені, а саме — ПЗ. Такий підхід, на нашу думку, може сприяти гальмуванню деструкції тканини ПЗ, зменшенню глибини запальних змін і фіброзу в ній, зниженню частоти загострень ХП, також дозволить контролювати тяжкість клінічних проявів ХП і супутньої патології, покращить якість життя пацієнтів, знизить частоту ускладнень і випадків інвалідизації при ХП.

Література:

1. Анохіна С. В. Вплив комплексної терапії, збагаченої незамінними нутрієнтами та есенціальними фосфоліпідами, на структурно-функціональний стан еритроцита у хворих на метаболічний синдром/ С. В. Анохіна // Суч. гастроентерологія. — 2007. — № 2. — С. 58–61.
2. Базилевич А. Я. Роль ліпідного дистрес-синдрому в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та ішемічної хвороби серця / А. Я. Базилевич // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2010. — № 327. — С. 23–28.
3. Бугаєва А. Что скрывает метаболический синдром? / А. Бугаєва // Здоров'я України. — 2009. — № 1–2. — С. 44–45.
4. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56–61.
5. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецьк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
6. Гундерманн К. Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К. Й. Гундерманн // Клин. перспект. гастроэнтерологии, гепатологии. —2002. — № 3. — С. 21–24.
7. Долженко М. Н. Липидный дистресс-синдром или Новое — это хорошо забытое старое? / М. Н. Долженко // Мистецтво лікування. — 2006. — № 7. — С. 28–31.
8. Метаболический синдром. Можно ли изменить прогноз? / О. Н. Крючкова, И. Л. Кляритская, Г. Шахбазиди, Е. А. Ицкова // Крымский терапевтический журнал. — 2006. — № 1. — С. 10–13.
9. Савельев В. С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В. С. Савельев // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. — 1999. — № 1. — С. 36–39.
10. Савельев В. С. Холестероз желчного пузыря / Савельев В. С., Петухов В. А., Болдин Б. В. — М., 2002.— 173 с.
11. Седлецкий Ю. И. Ожирение и метаболический синдром / Ю. И. Седлецкий // Новости медицины и фармации. — 2009. — Т. 301, №21. — С. 12–14.
12. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерол. — 2003.— Т. 13, № 3. — С. 9–17.
13. Фадеенко Г. Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г. Д. Фадеенко, К. А. Просоленко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — Т. 40, № 2. — С. 4–9.
14. Харченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н. В. Харченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — Т. 27, № 1. — С. 36–39.
15. Холестериноз: холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты /[Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М.]. — М. : Медицина, 1983.— 352 с.
16. Христич Т. Н. Дисметаболическиє формы хронического панкреатита / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская, И. В. Трефаненко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — Т. 20, № 6. — С. 79–84.
17. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulindependent diabetes mellitus of obese rats: Impairment in adipocyte betacell relationships / Y. Lee, H. Hirose, M. Ohneda [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994.— Vol. 91. — P. 10878–10882.
18. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding / R. H. Knopp, B. Retzlaff, B . Fish [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 1437–1443
19. Poitout V. Minireview. Secondary betacell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity / V. Poitout, R. P. Robertson // Endocrinology.— 2002. — Vol. 143. — P. 339–342.

УДК 612.015.3–02:616.37–002–036.12]–085

UA Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до їх корекції

Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай, Б. О. Мігенько, О. С. Квасніцька
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ліпідний дистрес-синдром, метаболічний синдром, статини, холестерин, інсулінорезистентність

Проведено висвітлення основних аспектів патологічних змін у ліпідному статусі хворих на хронічний панкреатит та вплив наявного ліпідного дисбалансу на виникнення та прогресування морфофункціональних порушень у підшлунковій залозі. На основі доведеної спільності патогенетичних механізмів різних патологій, що виникають на тлі метаболічного дисбалансу і при дисліпідеміях зокрема, обґрунтовані нові підходи до комплексного лікування хронічного панкреатиту з урахуванням корекції зрушень у ліпідному гомеостазі.

УДК 612.015.3–02:616.37–002–036.12]–085

RU Патогенетические аспекты нарушений липидного обмена при хроническом панкреатите, подходы к их коррекции

Л. С. Бабинец, Л. М. Мигенько, К. Ю. Кицай, Б. О. Мигенько, О. С. Квасницкая
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, липидный дистресс-синдром, метаболический синдром, статины, холестерин, инсулинорезистентность

В статье проведено обозрение основных аспектов патологических изменений липидного статуса больных с хроническим панкреатитом и влияние липидного дисбаланса на возникновение и прогрессирование морфофункциональных нарушений в поджелудочной железе. На основе доказанной общности патогенетических механизмов различных патологий, возникающих на фоне метаболического дисбаланса и при дислипидемии в частности, обоснованы новые подходы к комплексному лечению хронического панкреатита с учетом коррекции сдвигов в липидном гомеостазе.

EN Pathogenetic aspects of lipid metabolism disorders upon chronic pancreatitis, approaches to their correction

L. S. Babinets, L. M. Migen'ko, K. Y. Kytsai, B. O. Migen'ko, O. S. Kvasnitskaya
Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, lipid distress syndrome, metabolic syndrome, statins, cholesterol, insulin resistance.

The basic aspects of lipid metabolism and influence of lipid imbalance on development of morphological and functional changes in pancreas in patient with chronic pancreatitis is described. The new approaches in the complex treatment of chronic pancreatitis with correction of lipid homeostasis were offered basing on the pathogenetic mechanisms of different pathologies, developed due to metabolic imbalance including dyslipidemias.

УДК 616.37–006.6–079.4:616.37–002.2]:616–097

Углеводный антиген 19-9 в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита

S.-B. Su[1], S.-Y. Qin[1], W. Chen[2], W. Luo[1], H.-X. Jiang[1]
[1]Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)
[2]Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, углеводный антиген 19-9, диагностика, мета-анализ

Основная идея. Рак поджелудочной железы (ПЖ) и хронический панкреатит (ХП) имеют сходные клинические проявления. Дифференциальная диагностика рака ПЖ и ХП остается проблемой, особенно у пациентов с новообразованиями ПЖ, которые могут быть доброкачественными (воспалительными) или злокачественными. Определение уровня CA19-9 является многообещающим для дифференциальной диагностики этих заболеваний. В данном систематическом обзоре мы оценивали информативность (полезность) CA19-9.

Введение. Рак ПЖ является четвертой по частоте причиной смерти от рака в Соединенных Штатах [9]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения является хирургический [38, 44]. Тем не менее, примерно 80% опухолей неоперабельны на момент постановки диагноза, и у таких пациентов уровень 5-летний выживаемости составляет менее 5% [9]. Клинические проявления рака ПЖ сходны с ХП. Фактически, ХП является предраковым заболеванием. Например, у жителей южной части Индии с идиопатическим ХП, не связанным со злоупотреблением алкоголем, наблюдается высокая частота рака ПЖ [42].

Дифференциальная диагностика рака ПЖ и ХП остается проблемой, особенно у пациентов с новообразованиями ПЖ, которые могут быть доброкачественными (воспалительными) или злокачественными. Дифференциальная диагностика имеет важное значение для предупреждения ненужной резекции ПЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями: у 5–10% пациентов, подвергнутых резекции ПЖ, в итоге выставляется диагноз панкреатита, а не рака ПЖ [55]. Дифференциальная диагностика также важна для ранней диагностики злокачественных образований ПЖ, что обеспечивает своевременное выполнение оперативного лечения.

Углеводный антиген 19-9 (CA19-9) является самым популярным сывороточным маркером в диагностике рака ПЖ и информативен для обнаружения рецидива заболевания после операции [11, 27]. Однако этот биомаркер имеет ограниченные диагностические возможности. Уровень CA19-9 может быть нормальным у пациентов с локальной опухолью, следовательно, его определение менее эффективно для скрининга ранней стадии рака ПЖ. Высокие уровни CA19-9 также могут регистрироваться при доброкачественных заболеваниях, в том числе при ХП и незлокачественной желтухе [11, 27, 49].

Диагностика рака ПЖ на ранней резектабельной стадии особенно трудна, когда пациент также одновременно страдает ХП [2, 37]. Таким образом, нам было интересно, может ли CA19-9 быть полезным в дифференциальной диагностике двух заболеваний. Мы провели систематический обзор и мета-анализ информативности (полезности) определения уровня CA19-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухоли и его чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП.

Материалы и методы

Стратегии поиска. В июне 2013 года мы провели поиск в базах данных MEDLINE (с 1980 г. до мая 2013 г.), EMBASE (с 1980 г. до мая 2013 г.), Web of Science (с 1990 г. до мая 2013 г.) и Cochrane. Несмотря на отсутствие изначальных языковых ограничений, для полнотекстового обзора и окончательного анализа были включены только статьи на английском языке. Дополнительные статьи были найдены при помощи функции «Похожие статьи» (related articles) в PubMed и при помощи ручного поиска списков ссылок выявленных статей и обзоров. Для поиска

были использованы следующие ключевые слова: «рак поджелудочной железы» или «панкреатический рак», «хронический панкреатит», «антиген 19-9», «диагностика» или «чувствительность», или «специфичность». Мы связались с экспертами в данной области для консультации в отношении исследований, которые мы, возможно, пропустили в базах данных. Тезисы конференций и письма в редакцию были исключены из-за ограниченных содержащихся в них данных.

Критерии включения в настоящее исследование. Включались такие статьи, которые представляли результаты изучения как чувствительности (частоты истинно положительных результатов), так и специфичности (частоты истинно отрицательных результатов) уровней CA19-9 в сыворотке крови для диагностики рака ПЖ или ХП у пациентов любого возраста. Статьи были также включены, если они содержали значения CA19-9 в формате графика рассеяния, что позволяло извлекать данные на уровне пациента. Статьи должны были включать, по крайней мере, данные о 10 пациентах с раком ПЖ или ХП для снижения систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, из-за небольшого количества участников. У пациентов должен был быть диагностирован рак ПЖ на основе цитологического и/или гистологического исследования ткани ПЖ, или ХП на основе только клинической информации или в комбинации с гистопатологической резекцией, радиологическим исследованием (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией и компьютерной томографией) и/или эндоскопическим УЗИ. Два исследователя (S. B. Su и H. X. Jiang) независимо определяли пригодность исследования, а разногласия разрешались на основе консенсуса.

Извлечение данных и оценка качества. Эти же два автора независимо друг от друга подтверждали пригодность окончательного набора исследований и экстрагировали следующие данные: первый автор, год публикации, характеристики участников, методы анализа, чувствительность и специфичность данных, пороговые значения и методологическое качество. Сывороточные значения CA19-9, представленные в формате графика рассеяния, были извлечены путем размещения скалярной сетки на графике. Кривая зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC) была рассчитана для каждого исследования.

Для оценки методологического качества включенных исследований мы извлекали данные о следующих характеристиках дизайна исследования: (1) кросс-секционный дизайн или дизайн случай-контроль; (2) последовательная или случайная выборка пациентов; (3) слепая (простое или двойное) или не ослепленная интерпретация экспериментальных и контрольных измерений; (4) потенциальный или ретроспективный сбор данных. S. B. Su и H. X. Jiang независимо оценивали методологическое качество исследований с использованием рекомендаций Стандартов для отчетности диагностической точности (STARD) [57] (максимальная оценка 25) и Оценки качества исследований для диагностических инструментов точности (QUADAS) [18] (максимальная оценка 14). Средняя согласованность между оценщиками по таблицам методологической достоверности составляет 0,96. Если первичные исследования не сообщали информацию, необходимую для оценки методологического качества, мы связывались с авторами в целях получения данных. Если авторы не отвечали, мы изменяли ответ на соответствующие пункты с «не сообщается» на «нет» на оценочных инструментах.

Статистический анализ. Использовались стандартные методы, рекомендуемые для мета-анализа оценок диагностического теста [16]. Анализы были выполнены с использованием Meta-DiSc для ОС Windows (XI Cochrane Colloquium; Барселона, Испания) и Stata 12,0 (Stata Corporation, College Station, штат Техас, США). Были проанализированы следующие показатели точности испытаний для каждого исследования: чувствительность, специфичность, вероятность положительного результата исследования (PLR), вероятность отрицательного результата исследования (NLR) и диагностическое отношение шансов (DOR). Общая кривая ROC (SROC) [18] создавалась для каждого исследования, основанного на одном тестовом пороге для чувствительности и специфичности [16, 31]. Модель случайных эффектов была принята для расчета средней чувствительности, специфичности и других измерений в различных исследованиях [28, 59].

Для оценки влияния количества баллов STARD и QUADAS на диагностическую мощность CA19-9 мы включили их в качестве ковариат в одномерную обратную дисперсно взвешенную мета-регрессию. Мы также проанализировали воздействие других ковариат на DOR, таких как кросс-секционный дизайн, последовательная или случайная выборка пациентов, простая или двойная слепая интерпретации экспериментальных и контрольных измерений и перспективный или ретроспективный сбор данных. Относительное DOR (RDOR) рассчитывалось для анализа изменений диагностической точности в каждом исследовании на единицу увеличения ковариаты [54, 60]. Значение $p<0,05$ считалось показателем со статистической значимостью.

Неоднородность или изменчивость по исследованиям оценивали для статистической значимости с использованием критериев точности χ^2 и Фишера. Ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, может создать проблемы для мета-анализа диагностических исследований, поэтому мы проверили возможное присутствие данной ошибки с помощью воронкообразного графика и критерия Эггера [4].

Результаты

Выбор и обобщение исследований. Мы выявили с помощью электронного поиска 345 работ, и 106 были взяты для детального анализа (рис. 1). Из них 47 исследований были исключены из-за несоответствия критериям включения и еще 17 были исключены из-за невозможности предоставления достаточной информации для мета-анализа. Пять исследований дублировались. Две статьи являлись мета-анализом, и одна была исключена из-за включения менее 10 участников. Таким образом, в анализ были включены 34 публикации [21–54] с участием 3125 пациентов с раком

ПЖ и 2061 пациентов с ХП. Средний размер выборки исследований составлял 153 пациента (диапазон: 24–941). В табл. 1 приведены клинические характеристики участников в каждом исследовании, количество истинно положительных, ложноположительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов, количество баллов STARD и QUADAS.

Методологическое качество включенных исследований. Из 34 исследований, включенных в мета-анализ, 30 имели оценки STARD ⩾13 и 29 имели оценки QUADAS ⩾10. Во всех исследованиях собирали данные последовательных пациентов с использованием перспективного дизайна. Ни одно исследование не включало интерпретацию измерений CA19-9, в котором бы не были известны пороговые значения (табл. 2).

Диагностическая точность. Как показано на рис. 2, форест-диаграмма уровней CA19-9 в сыворотке крови во всех 34 включенных исследованиях показала, что чувствительность данного биомаркера в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП колебалась от 0,44 до 0,96 (среднее значение 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,80–0,83; χ^2=77,23, p<0,001), в то время как специфичность варьировала от 0,50 до 1,0 (среднее значение 0,81, 95% ДИ: 0,79–0,82; χ^2=111,98, p<0,001). PLR составляла 4,08 (95% ДИ: 3,39–4,91; χ^2=113,62, p<0,001), NLR составляла 0,24 (95% ДИ: 0,21–0,28; χ^2=86,13, p<0,001) и DOR составляло 19,31 (95% ДИ: 14,4–25,9; χ^2=94,02, p<0,001). Эти значения χ^2 P-величины указывают на значительную гетерогенность среди исследований.

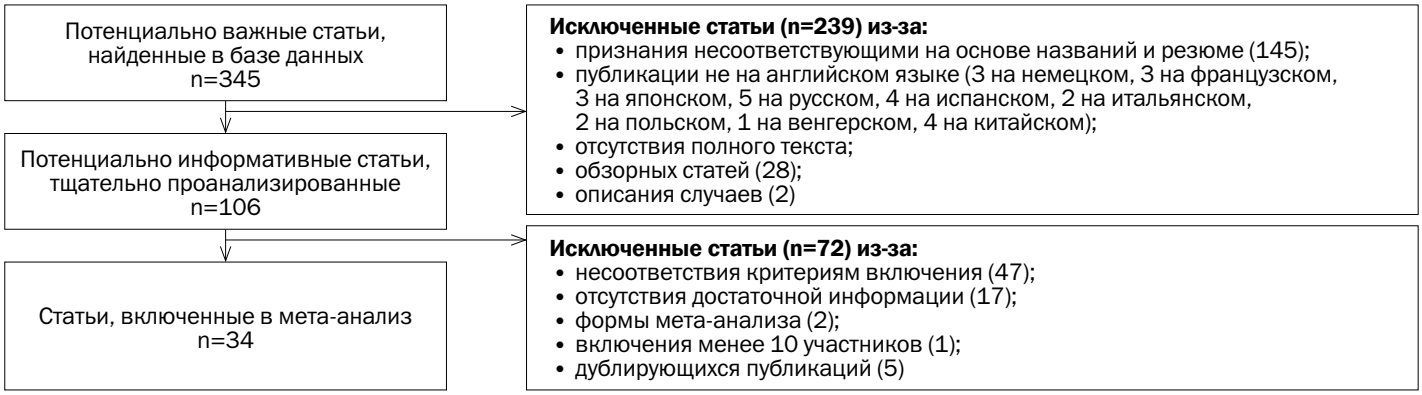


Рис. 1. Схема отбора исследований.

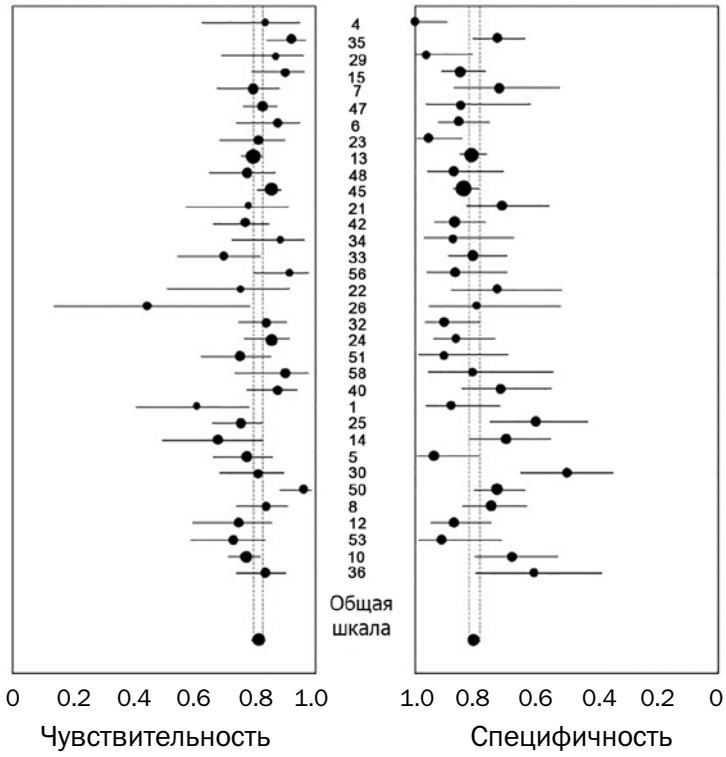


Рис. 2. Форест-диаграмма, показывающая чувствительность и специфичность CA19-9 в диагностике рака ПЖ. Точечная оценка чувствительности и специфичности в каждом исследовании показана в виде отдельных кружков. Горизонтальные планки погрешности показывают 95% ДИ. Числа между графиками указывают ссылку. Обобщенные оценки для уровня CA19-9 в сыворотке крови составляли 0,81 для чувствительности (95% ДИ: 0,80–0,83) и 0,81 для специфичности (95% ДИ: 0,79–0,82).

Таблица 1
Обобщение методов количественного определения CA19-9, результаты исследований, общее методологическое качество включенных исследований

Ссылка	Кол-во пациентов	Метод анализа	Пороговые значения для повышенного уровня CA19-9 (Ед/мл)	Результаты количественного определения				Количество баллов качества	
				ИП	ЛП	ЛО	ИО	STARD	QUADAS
T. H. Wang et al., 1986 [34]	58	РИА	37	20	0	4	34	15	10
F. Safi et al., 1987 [29]	191	РИА	37	80	28	7	76	16	10
K. Sakamoto et al., 1987 [15]	57	РИА	37	26	1	4	26	18	12
H. Friess et al., 1993 [7]	154	ИФА (ELISA)	37	53	14	6	81	17	11
M. A. Rothlin et al., 1993 [47]	97	РИА	37	54	8	14	21	17	12
C. Haglund et al., 1994 [6]	199	РИА	37	148	3	31	17	16	11
N. Kuno et al., 1994 [23]	117	РИА	37	41	10	6	60	19	13
C. Pasquali et al., 1994 [13]	103	РИА	37	47	2	11	43	12	9
K. Satake et al., 1994 [48]	941	РИА	37	454	56	118	244	19	13
J. Hamori et al., 1997 [45]	94	РИА	37	48	4	14	28	11	7
F. Safi et al., 1997 [20]	647	РИА	37	296	48	51	252	18	12
T. Hayakawa et al., 1999 [42]	76	РИА	37	21	14	6	35	16	11
H. J. Kim et al., 1999 [34]	160	ИФА (ELISA)	37	69	9	21	61	19	13
G. Manes et al., 1999 [33]	58	РИА	37	30	3	4	21	17	11
B. Slesak et al., 2000 [56]	122	ЛИА	37	32	14	14	60	18	12
F. Maire et al., 2002 [22]	78	ИФА (ELISA)	37	43	4	4	27	17	11
T. Akashi et al., 2003 [26]	46	РИА	37	15	7	5	19	12	9
D. Q. Mu et al., 2003 [32]	24	РИА	37	4	3	5	12	15	10
G. Cwik et al., 2004 [24]	150	РИА	37	82	5	16	47	16	11
J. T. Jiang et al., 2004 [51]	148	ИФА (ELISA)	37	82	7	14	45	17	12
M. Ventrucci et al., 2004 [58]	81	ИФА	60	45	2	15	19	18	12
N. Teich et al., 2005 [40]	59	ИФА (ELISA)	22	27	3	3	13	12	9
M. C. Chang et al., 2007 [1]	111	ИФА (ELISA)	37	63	11	9	28	18	12
		ИФА (ELISA)	100	57	7	15	32	18	12
K. F. Kuhlmann et al., 2007 [25]	62	ИФА	37	17	4	11	30	16	11
Q. Liao et al., 2007 [14]	150	ИФА (ELISA)	37	84	15	28	23	15	10
M. M. Bedi et al., 2009 [5]	84	ИФА (ELISA)	37	23	15	11	35	17	12
		ИФА (ELISA)	100	14	7	20	43	17	12
M. A. Firpo et al., 2009 [30]	107	ИФА (ELISA)	37	58	2	17	30	18	12
W. C. Liao et al., 2009 [50]	102	РИА	37	47	22	11	22	16	10
G. Morris-Stiff et al., 2009 [8]	188	ИФА (ELISA)	37	70	31	3	84	19	13
R. Talar-Wojnarowska et al., 2010 [12]	157	ИФА (ELISA)	37	71	18	14	54	17	12
E. Zapico-Muniz et al., 2010 [53]	102	ЛИА	100	35	7	12	48	16	11
H. W. Chung et al., 2011 [10]	78	НС	30	40	2	15	21	12	9
D. V. Gold et al., 2013 [36]	284	ИФА	37	180	16	54	34	18	11
S. Kaur et al., 2013 [39]	114	РИА	37	76	9	15	14	17	11

Примечания: CA19-9 — углеводный антиген 19-9; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный; ЛИА — люминесцентный иммунологический анализ; НС — не сообщалось; РИА — радиоиммунологический анализ; ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный.

Таблица 2
Дополнительные характеристики пациентов и методологии во включенных исследованиях

Ссылка	Страна / регион	Рак ПЖ / ХП, n	Рак ПЖ, ссылка	Кросс-секционный дизайн	Последовательный или случайный отбор	«Слепой» дизайн	Проспективный дизайн
T. H. Wang et al., 1986 [34]	Тайвань	24/34	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
F. Safi et al., 1987 [29]	Германия	87/104	Гис	Да	Да	Нет	Да
K. Sakamoto et al., 1987 [15]	Япония	30/27	Гис	Нет	Да	Нет	Да
H. Friess et al., 1993 [7]	Германия	59/95	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. A. Rothlin et al., 1993 [47]	Швейцария	68/29	Гис	Нет	Да	Нет	Да
C. Haglund et al., 1994 [6]	Финляндия	179/20	Гис	Нет	Да	Нет	Да
N. Kuno et al., 1994 [23]	Япония	47/70	Гис	Да	Да	Нет	Да
C. Pasquali et al., 1994 [13]	Италия	58/45	Гис	Нет	Да	НС	Да
K. Satake et al., 1994 [48]	Япония	641/300	Гис	Да	Да	Нет	Да
J. Hamori et al., 1997 [45]	Венгрия	62/32	Гис	Нет	Да	Нет	Да
F. Safi et al., 1997 [20]	Германия	347/300	Гис или Био	Да	Да	Нет	Да
T. Hayakawa et al., 1999 [42]	Япония	27/49	Гис (Био, Аут)	Нет	Да	Нет	Да
H. J. Kim et al., 1999 [34]	Корея	90/70	Гис	Да	Да	Нет	Да
G. Manes et al., 1999 [33]	Италия	34/24	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
B. Slesak et al., 2000 [56]	Польша	48/74	Гис	Нет	Да	Нет	Да
F. Maire et al., 2002 [22]	Франция	47/31	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
T. Akashi et al., 2003 [26]	Япония	20/26	Гис или Аут	Нет	Да	Нет	Да
D. Q. Mu et al., 2003 [32]	Китай	9/15	Гис или Цит	Нет	Да	Нет	Да
G. Cwik et al., 2004 [24]	Люблин	98/52	Гис	НС	Да	НС	Да
J. T. Jiang et al., 2004 [51]	Китай	96/52	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. Ventrucci et al., 2004 [58]	Италия	60/21	Гис	Да	Да	Нет	Да
N. Teich et al., 2005 [40]	Германия	30/16	Гис	Нет	Нет	Нет	Да
M. C. Chang et al., 2007 [1]	Тайвань	72/39	Гис	Да	Да	Нет	Да
	Нью-Йорк, США	28/34	Гис	Нет	Да	НС	Да
K. F. Kuhlmann et al., 2007 [25]	Китай	112/38	Гис	Нет	Да	Нет	Да
Q. Liao et al., 2007 [14]	Индия	34/50	Гис или Био	Да	Да	Нет	Да
M. M. Bedi et al., 2009 [5]	США	75/32	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
	Тайвань	58/44	Гис	Да	Да	Нет	Да
M. A. Firpo et al., 2009 [30]	Великобритания	73/115	Гис	Да	Да	Нет	Да
W. C. Liao et al., 2009 [50]	Польша	85/72	Гис	Да	Да	Нет	Да
G. Morris-Stiff et al., 2009 [8]	Испания	47/55	Гис	Да	Да	Нет	Да
R. Talar-Wojnarowska et al., 2010 [12]	Корея	55/23	Гис	Да	Да	Нет	Да
E. Zapico-Muñiz et al., 2010 [53]	Нью-Йорк, США	234/50	Гис или Цит	Да	Да	Нет	Да
H. W. Chung et al., 2011 [10]	Германия	91/23	Гис	Нет	Да	Нет	Да

Примечания: Аут — аутопсия; Био — биопсия; Цит — цитология; Гис — гистология; НС — не сообщается.

Эти оценки информативности CA19-9 в дифференциальной диагностике варьировали в зависимости от методов его определения и значений, принятых в качестве пороговых (табл. 3). Результаты 11 исследований, которые опирались на метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) и включали 1396 пациентов, дали чувствительность 0,83 и специфичность 0,79. Данные 17 исследований с использованием метода радиоиммунологического анализа с участием 3074 пациентов дали чувствительность 0,82 и специфичность 0,81. Данные трех исследований, в которых использовали иммуноферментный анализ, показали чувствительность 0,75 и специфичность 0,79. Данные 30 исследований (4879 пациентов), в которых использовали пороговый уровень 37 Ед/мл, дали чувствительность 0,82 и специфичность 0,80. Результаты трех исследований с использованием порогового значения 100 Ед/мл дали соответствующие показатели 0,69 и 0,85. Эти вариации не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$, табл. 3). Можно

предположить, что высокие значения порогового уровня, такие как 100 Ед/мл, могут увеличить специфичность для дифференциальной диагностики рака ПЖ.

Вместо оценки диагностической информативности с использованием традиционного графика ROC мы рассчитали график SROC, чтобы выявить влияние изменения пороговых значений на чувствительность и специфичность в каждом исследовании. В этом графике различные исследования выступают как различные точки данных, что позволяет SROC обеспечить глобальное обобщение диагностического значения теста и иллюстрацию «компромисса» между чувствительностью и специфичностью. На рис. 3 показана кривая SROC для частот истинных положительных и ложноположительных результатов, полученных при анализе CA19-9 в отдельных исследованиях. Из данного участка мы выделили значение Q, которое определялось в качестве точки пересечения кривой SROC с диагональной линией, проходящей от верхнего левого угла до правого нижнего угла графика. Значение Q указывает на наибольшее одинаковое значение чувствительности и специфичности, выступая тем самым в качестве общей меры дискриминационной информативности теста. Наша кривая SROC была целесообразно расположена рядом в левом верхнем углу, а максимальное совместное значение чувствительности и специфичности составляло 0,81. Площадь под кривой (AUC) составляла 0,88 (рис. 3A), что указывает на высокую общую точность. Графики SROC различались в зависимости от метода анализа CA19-9 и пороговых значений, но все графики были расположены рядом в левом верхнем углу со значениями AUC примерно 0,88 (рис. 3B–F), снова указывая на высокую общую точность.

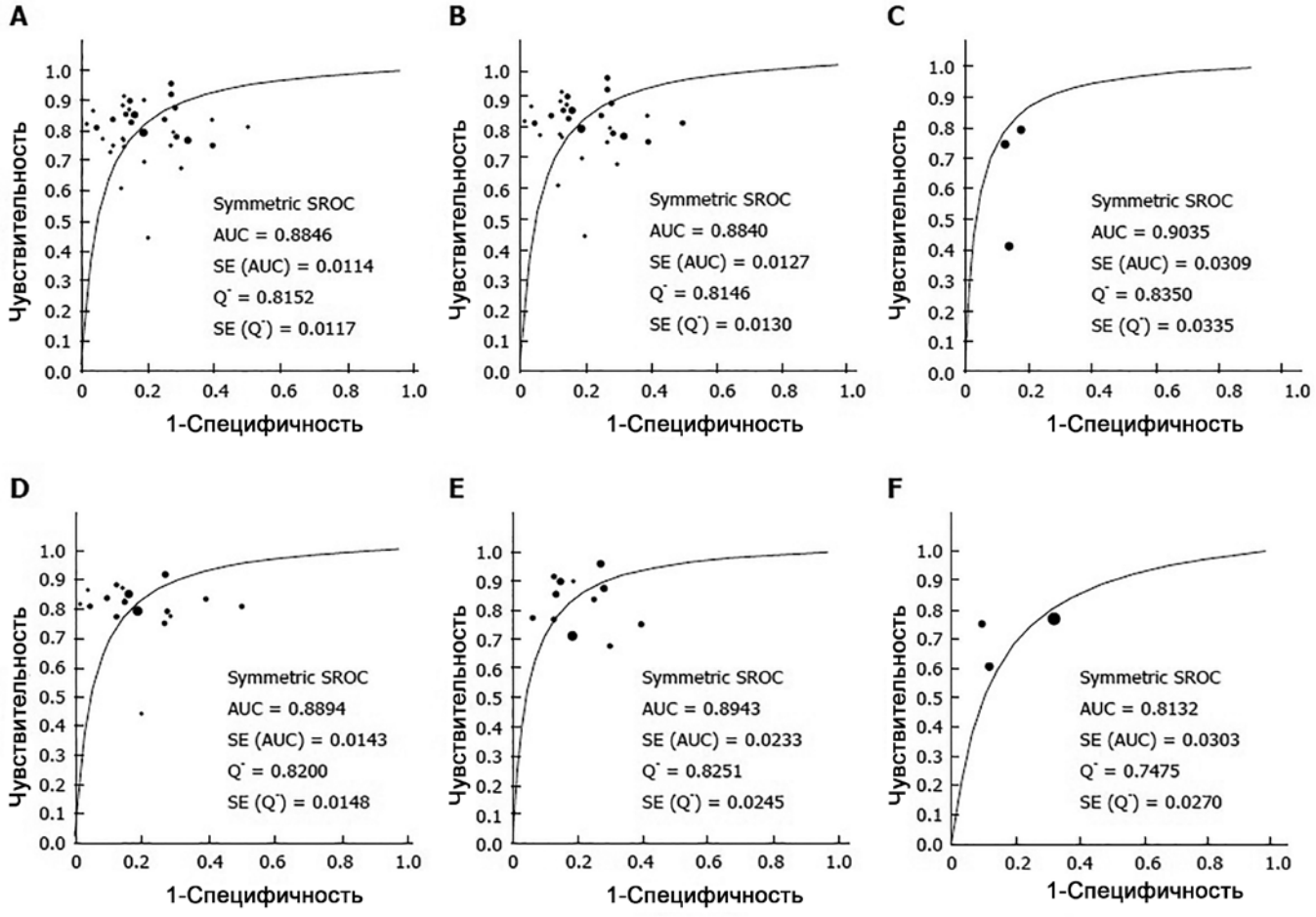


Рис. 3. Обобщенные кривые зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений по CA19-9 для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Кружочки представляют каждое исследование, включенное в мета-анализ, с размером окружности, пропорциональным количеству участников исследования. SROC обобщает общую диагностическую точность для всех включенных исследований (A), исследований с использованием порогового значения 37 Ед/мл CA19-9 (B), исследований с использованием порогового значения 100 Ед/мл CA19-9 (C), исследований, основанных на методе радиоиммунологического анализа CA19-9 (D), исследований, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (E), и исследований, основанных на методе иммуноферментного анализа (F). ИФА — иммуноферментный анализ; Symmetric SROC — симметрический обобщенный график зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений; AUC — площадь под кривой; Q — наибольшее одинаковое значение чувствительности и специфичности; SE — стандартная ошибка.

Таблица 3
Двумерные оценки диагностической точности, основанные на различных методах анализа CA 19-9 и различных пороговых значениях

Метод анализа или пороговое значение	Кол-во исследований	Кол-во участников	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	PLR (95% ДИ)	NLR (95% ДИ)	DOR (95% ДИ)
ИФА (ELISA)	11	1396	0,83 (0,80–0,86)	0,79 (0,75–0,82)	3,97 (2,96–5,33)	0,20 (0,15–0,28)	22,64 (12,44–41,22)
РИА	17	3074	0,82 (0,80–0,84)	0,81 (0,79–0,83)	4,16 (3,09–5,60)	0,23 (0,19–0,27)	20,14 (13,27–30,55)
ИФА	3	427	0,75 (0,70–0,80)	0,79 (0,70–0,86)	3,84 (1,82–8,10)	0,34 (0,27–0,43)	10,29 (4,96–21,34)
ЛИА	2	224	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ
Пороговое значение 37 Ед/мл	30	4879	0,82 (0,80–0,83)	0,80 (0,78–0,82)	3,94 (3,24–4,78)	0,24 (0,21–0,28)	18,79 (13,67–25,82)
Пороговое значение 100 Ед/мл	3	297	0,69 (0,61–0,76)	0,85 (0,79–0,91)	4,35 (2,86–6,61)	0,38 (0,18–0,77)	11,53 (4,47–29,77)
Все исследования	34	5115	0,81 (0,80–0,83)	0,81 (0,79–0,82)	4,08 (3,39–4,91)	0,24 (0,21–0,28)	19,31 (14,40–25,90)

Примечания: DOR — диагностическое соотношение шансов; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; ЛИА — люминесцентный иммунологический анализ; НВ — не выполнялось; PLR — вероятность положительного результата исследования; NLR — вероятность отрицательного результата исследования; РИА — радиоиммунологический анализ.

Таблица 4
Взвешенная мета-регрессия эффектов дизайна исследования, качества методологии и параметров анализа на диагностическую информативность CA19-9

Ковариата	Количество исследований	Коэффициент	RDOR (95% ДИ)	Значение p
Дизайн и качество исследования				
STARD ≥13	30	0,564	1,76 (0,14–22,68)	0,652
QUADAS ≥10	29	–0,666	0,51 (0,06–4,11)	0,514
Последовательный или случайный дизайн	32	0,924	2,52 (0,26–24,68)	0,411
Кросс-секционный дизайн	18	–0,512	0,60 (0,28–1,28)	0,178
«Слепой» дизайн	0	НВ	НВ	НВ
Проспективный дизайн	34	НВ	НВ	НВ
Метод анализа или пороговое значение				
РИА	17	–0,619	0,54 (0,12–2,51)	0,413
ИФА (ELISA)	11	–0,737	0,48 (0,10–2,26)	0,336
ИФА	3	0,425	1,53 (0,29–8,14)	0,604
Пороговое значение 37 Ед/мл	30	0,553	1,74 (0,36–8,36)	0,474
Пороговое значение 100 Ед/мл	3	0,890	2,43 (0,72–8,26)	0,146

Примечания: ИФА — иммуноферментный анализ; ИФА (ELISA) — твердофазный иммуноферментный анализ; РИА — радиоиммунологический анализ; НВ — не выполнялось; STARD — стандарты для отчетности диагностической точности; QUADAS — оценка качества исследований для диагностических инструментов точности.

Множественный регрессионный анализ и ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Оценки качества, основанные на рекомендациях STARD [57] и QUADAS [18], были получены для каждого исследования на основе названия и вступления, методов, результатов и обсуждения (табл. 1). Эти оценки были использованы в мета-регрессии для оценки влияния качества исследования на RDOR CA19-9 в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП. Исследования высокого качества (количество баллов STARD ⩾13; QUADAS ⩾10) предоставляли значения RDOR, аналогичные исследованиям низкого качества. Кроме того, значения RDOR существенно не отличались в зависимости от «слепого», кросс-секционного дизайна или дизайна типа случай-контроль, последовательной или случайной выборки, проспективного или ретроспективного дизайна, способа анализа CA19-9 или пороговых значений ($p>0,05$). Эти результаты показывают, что дизайн исследования существенно не влияет на диагностическую точность, а риск ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, был низким.

Критерий Эггера не показал достоверного доказательства ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования в отчетах по анализу CA19-9 для дифференциальной диагностики рака ПЖ ($p=0,944$).

Обсуждение

Своевременная и точная диагностика рака ПЖ имеет решающее значение для прогноза, но она остается проблемой, так как симптомы рака ПЖ имеют значительное сходство с ХП. Усугубляет эту проблему тот факт, что ХП увеличивает риск рака ПЖ, а также то, что рак может вызвать вторичные воспалительные процессы. В данном систематическом обзоре мы нашли доказательства, что, хотя только показатели CA19-9 сами по себе недостаточны для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, повышение уровня CA19-9 может дополнять результаты других исследований для подтверждения диагноза рака ПЖ.

CA19-9 является сиалилированным антигеном группы крови Льюиса (Lea), который был впервые идентифицирован как лиганд, связанный с моноклональными антителами 1116 NS-19-9 [52]. Уровни CA19-9 повышены у более чем 80% пациентов с раком ПЖ [40]. Тем не менее, до 40% пациентов с ХП также имеют повышенные уровни CA19-9. Следовательно, повышенные уровни CA19-9 не являются надежными для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП [45]. В отличие от этих более ранних данных, наш мета-анализ показывает, что средняя чувствительность показателя CA19-9 составляет 0,81, а средняя специфичность — 0,81, максимальное совместное значение чувствительности и специфичности — 0,81, AUC — 0,88. Эти результаты указывают на высокую общую точность. Данные значения чувствительности и специфичности близки к соответствующим значениям 0,79–0,81 и 0,82–0,90, зарегистрированным в двух предыдущих мета-анализах [3, 27]. Интересно, что оба предыдущих мета-анализа исследовали возможность использования уровня CA19-9 в сыворотке крови для дифференцирования рака ПЖ и доброкачественных заболеваний ПЖ в целом, а не конкретно ХП.

DOR является показателем точности исследований, который сочетает в себе чувствительность и специфичность данных в одном показателе [20]. DOR — отношение шансов положительных результатов у пациента с заболеванием по отношению к шансам положительных результатов у пациента без заболевания. Таким образом, более высокие значения DOR указывают на большую дискриминационную информативность теста. Среднее значение DOR в нашем исследовании составляло 19,31. Это означает, что уровень CA19-9 может быть полезен в диагностике рака ПЖ.

Несмотря на то, что SROC и DOR мета-анализов свидетельствуют о том, что CA19-9 может помочь дифференцировать рак ПЖ и ХП, эти диагностические показатели трудно интерпретировать и на них трудно полагаться в клинической практике. Таким образом, мы рассмотрели информативность CA19-9 в дифференциальной диагностике с помощью клинически более значимого отношения правдоподобия [17]. PLR и NLR >10 или <0,1 указывают на высокую точность. Общее значение PLR в нашем мета-анализе составляло 4,08. Это указывает, что пациенты с раком ПЖ приблизительно в 4 раза более вероятно имеют повышенный уровень CA19-9, чем пациенты с ХП. С другой стороны, показатель NLR в нашем мета-анализе составлял 0,24. Это означает, что пациенты без повышенного уровня CA19-9 будут по-прежнему иметь 24% вероятность рака ПЖ или что 24% пациентов с раком ПЖ не имеют повышенного уровня CA19-9. Этот процент является слишком высоким, чтобы исключить рак ПЖ у пациентов без повышенного уровня CA19-9. Следовательно, уровни CA19-9 в сыворотке крови сами по себе не следует считать достаточными для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Лучший подход может заключаться в сочетании со стратегией диагностики, которая опирается на клинические данные, а также результаты цитологического и гистологического исследования ткани ПЖ, радиологических исследований и/или эндоскопического УЗИ.

Настоящий мета-анализ имел несколько ограничений. Во-первых, исключение тезисов конференций, писем в редакцию и исследований не на английском языке, возможно, привело к ошибке, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, хотя наш анализ показывает, что такая ошибка не являлась серьезной проблемой. Во-вторых, может присутствовать неслучайная систематическая ошибка классификации, учитывая, что различные исследования использовали различные подходы для диагностики ХП, в том числе гистологическое исследование ткани ПЖ, радиологическое исследование, эндоскопическое УЗИ и/или только клинические данные. В-третьих, CA19-9 не является рутинным исследованием при обращении пациентов с ХП, поэтому в нашем мета-анализе не может быть полностью представлена данная популяция

пациентов. В-четвертых, у 5–10% пациентов отсутствовал фермент Льюиса, фукозилтрансфераза, и поэтому у них не мог быть повышенным уровень CA19-9 даже при высокой опухолевой нагрузке. Наконец, мы не выявили крупные слепые рандомизированные контролируемые исследования, которые удовлетворяли критериям включения.

В заключение, наш мета-анализ показывает, что, хотя CA19-9 имеет высокие чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, относительно высокая NLR означает, что уровни CA19-9 сами по себе имеют недостаточную диагностическую точность. В то же время повышенный уровень CA19-9 увеличивает подозрение на рак ПЖ и может дополнять другие клинические и гистологические данные для подтверждения диагноза рака ПЖ.

Литература:

1. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis / M. C. Chang, Y. T. Chang, T. C. Su [et al.] // Pancreas. — 2007. — Vol. 35. — P. 16–21.
2. Agarwal B. Survival in pancreatic carcinoma based on tumor size / B. Agarwal, A. M. Correa, L. Ho // Pancreas. — 2008. — Vol. 36. — P. e15–e20.
3. Ballehaninna U. K. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal / U. K. Ballehaninna, R. S. Chamberlain // J. Gastrointest. Oncol. — 2012. — Vol. 3. — P. 105–119.
4. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test / M. Egger, G. Davey Smith, M. Schneider, C. Minder // BMJ. — 1997. — Vol. 315. — P. 629–634.
5. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? / M. M. Bedi, M. D. Gandhi, G. Jacob [et al.] // Indian. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 28. — P. 24–27.
6. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA / C. Haglund, J. Lundin, P. Kuusela, P. J. Roberts // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70. — P. 487–492.
7. CA 494 — a new tumor marker for the diagnosis of pancreatic cancer / H. Friess, M. Büchler, B. Auerbach [et al.] // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 53. — P. 759–763.
8. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease / G. Morris-Stiff, M. Teli, N. Jardine, M. C. Puntis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2009. — Vol. 8. — P. 620–626.
9. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2008. — Vol. 58. — P. 71–96.
10. Chung H. W. Clinical significance of serum levels of immune-associated molecules, uric acid and soluble MHC class I chain-related molecules A and B, as diagnostic tumor markers for pancreatic ductal adenocarcinoma / H. W. Chung, J. B. Lim // Cancer Sci. — 2011. — Vol. 102. — P. 1673–1679.
11. Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma / S. Zhang, Y. M. Wang, C. D. Sun [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3750–3753.
12. Clinical value of serum neopterin, tissue polypeptide-specific antigen and CA19-9 levels in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis / R. Talar-Wojnarowska, A. Gasiorowska, M. Olakowski [et al.] // Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. — P. 689–694.
13. Clinical value of serum TAG-72 as a tumor marker for pancreatic carcinoma. Comparison with CA 19-9 / C. Pasquali, C. Sperti, A. A. D'Andrea [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1994. — Vol. 15. — P. 171–177.
14. Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head / Q. Liao, Y. P. Zhao, Y. C. Yang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2007. — Vol. 6. — P. 641–645.
15. Comparative effectiveness of the tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system / K. Sakamoto, Y. Haga, R. Yoshimura [et al.] // Gut. — 1987. — Vol. 28. — P. 323–329.
16. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines / W. L. Devillé, F. Buntinx, L. M. Bouter [et al.] // BMC Med. Res. Methodol. — 2002. — Vol. 2. — P. 9.
17. Deeks J. J. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests / J. J. Deeks // BMJ. — 2001. — Vol. 323. — P. 157–162.
18. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews / P. Whiting, A. W. Rutjes, J. B. Reitsma [et al.] // BMC Med. Res. Methodol. — 2003. — Vol. 3. — P. 25.
19. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review of the accuracy and clinical effect of current technologies / J. Lau, J. P. Ioannidis, E. M. Balk [et al.] // Ann. Emerg. Med. — 2001. — Vol. 37. — P. 453–460.
20. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance / A. S. Glas, J. G. Lijmer, M. H. Prins [et al.] // J. Clin. Epidemiol. — 2003. — Vol. 56. — P. 1129–1135.
21. Diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and nonspecific gastrointestinal symptoms / F. Safi, W. Schlosser, G. Kolb, H. G. Beger / J. Gastrointest. Surg. — 1997. — Vol. 1. — P. 106–112.
22. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: value of the detection of KRAS2 mutations in circulating DNA / F. Maire, S. Micard, P. Hammel [et al.] // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87. — P. 551–554.
23. Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study in multiinstitutions / N. Kuno, K. Kurimoto, M. Fukushima [et al.] // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 725–730.
24. Elevated tumor marker CA 19-9 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions / G. Cwik, G. Wallner, T. Skoczylas [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. — 2004. — Vol. 59. — P. 213–218.
25. Evaluation of matrix metalloproteinase 7 in plasma and pancreatic juice as a biomarker for pancreatic cancer / K. F. Kuhlmann, J. W. van Till, M. A. Boermeester

[et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2007. — Vol. 16. — P. 886–891.
26. Expression and diagnostic evaluation of the human tumor-associated antigen RCAS1 in pancreatic cancer / T. Akashi, H. Oimomi, K. Nishiyama [et al.] // Pancreas. — 2003. — Vol. 26. — P. 49–55.
27. Goonetilleke K. S. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer / K. S. Goonetilleke, A. K. Siriwardena // Eur. J. Surg. Oncol. — 2007. — Vol. 33. — P. 266–270.
28. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests / L. Irwig, A. N. Tosteson, C. Gatsonis [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 667–676.
29. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings / F. Safi, R. Roscher, R. Bittner [et al.] // Pancreas. — 1987. — Vol. 2. — P. 398–403.
30. Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen / M. A. Firpo, D. Z. Gay, S. R. Granger [et al.] // World J. Surg. — 2009. — Vol. 33. — P. 716–722.
31. Moses L. E. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations / L. E. Moses, D. Shapiro, B. Littenberg // Stat. Med. — 1993. — Vol. 12. — P. 1293–1316.
32. Mu D. Q. p53 protein expression and CA19.9 values in differential cytological diagnosis of pancreatic cancer complicated with chronic pancreatitis and chronic pancreatitis / D. Q. Mu, G. F. Wang, S. Y. Peng // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9. — P. 1815–1818.
33. Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma / G. Manes, O. A. Spada, P. G. Rabitti [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25. — P. 31–37.
34. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve / H. J. Kim, M. H. Kim, S. J. Myung [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1941–1946.
35. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real-time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 / T. H. Wang, J. T. Lin, D. S. Chen [et al.] // Pancreas. — 1986. — Vol. 1. — P. 219–223.
36. PAM4 enzyme immunoassay alone and in combination with CA 19-9 for the detection of pancreatic adenocarcinoma / D. V. Gold, J. Gaedcke, B. M. Ghadimi [et al.] // Cancer. — 2013. — Vol. 119. — P. 522–528.
37. Pancreatic cancer / D. Li, K. Xie, R. Wolff, J. L. Abbruzzese // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1049–1057.
38. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database / S. F. Sener, A. Fremgen, H. R. Menck, D. P. Winchester // J. Am. Coll. Surg. — 1999. — Vol. 189. — P. 1–7.
39. Potentials of plasma NGAL and MIC-1 as biomarker(s) in the diagnosis of lethal pancreatic cancer / S. Kaur, S. Chakraborty, M. J. Baine [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — P. e55171.
40. The presence of the proteolysis-inducing factor in urine does not predict the malignancy of a pancreatic tumour / N. Teich, J. Kleeff, H. Lochs [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2005. — Vol. 5. — P. 20.
41. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer / S. Boeck, P. Stieber, S. Holdenrieder [et al.] // Oncology. — 2006. — Vol. 70. — P. 255–264.
42. A prospective multicenter trial evaluating diagnostic validity of multivariate analysis and individual serum marker in differential diagnosis of pancreatic cancer from benign pancreatic diseases / T. Hayakawa, S. Naruse, M. Kitagawa [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25. — P. 23–29.
43. Ramesh H. Surgery in tropical pancreatitis: analysis of risk factors / H. Ramesh, P. Augustine // Br. J. Surg. — 1992. — Vol. 79. — P. 544–549.
44. Resected adenocarcinoma of the pancreas 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators / T. A. Sohn, C. J. Yeo, J. L. Cameron [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2000. — Vol. 4. — P. 567–579.
45. The role of different tumor markers in the early diagnosis and prognosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis / J. Hamori, P. Arkosy, A. Lenkey, P. Sapy // Acta Chir. Hung. — 1997. — Vol. 36. — P. 125–127.
46. Rosty C. Early detection of pancreatic carcinoma / C. Rosty, M. Goggins // Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 16. — P. 37–52.
47. Rothlin M. A. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer / M. A. Rothlin, H. Joller, F. Largiader // Cancer. — 1993. — Vol. 71. — P. 701–707.
48. Satake K. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas / K. Satake, T. Takeuchi // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 720–724.
49. Sawabu N. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer / N. Sawabu, H. Watanabe, Y. Yamaguchi // Pancreas. — 2004. — Vol. 28. — P. 263–267.
50. Serum heat shock protein 27 is increased in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma / W. C. Liao, M. S. Wu, H. P. Wang [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38. — P. 422–426.
51. Serum level of TSGF, CA242 and CA19-9 in pancreatic cancer / J. T. Jiang, C. P. Wu, H. F. Deng [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 1675–1677.
52. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma / H. Koprowski, M. Herlyn, Z. Steplewski, H. F. Sears // Science. — 1981. — Vol. 212. — P. 53–55.
53. Standardized peptidome profiling of human serum for the detection of pancreatic cancer / E. Zapico-Muniz, A. Farre-Viladrich, N. Rico-Santana [et al.] // Pancreas. — 2010. – Vol. 39. — P. 1293–1298.
54. Suzuki S. The conditional relative odds ratio provided less biased results for comparing diagnostic test accuracy in meta-analyses / S. Suzuki, T. Moro-oka, N. K. Choudhry // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — Vol. 57. — P. 461–469.
55. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with

significant consequences / B. Taylor // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27. — P. 1249–1257.
56. Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9 / B. Slesak, A. Harlozinska-Szmyrka, W. Knast [et al.] // Cancer. — 2000. — Vol. 89. — P. 83–88.
57. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. / P. M. Bossuyt, J. B. Reitsma, D. E. Bruns [et al.] // Croat. Med. J. — 2003. — Vol. 44. — P. 635–638.
58. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer / M. Ventrucci, A. Cipolla, C. Racchini / Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49. — P. 1149–1155.
59. Vamvakas E. C. Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests: a review of the concepts and methods / E. C. Vamvakas // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 122. — P. 675–686.
60. Westwood M. E. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? / M. E. Westwood, P. F. Whiting, J. Kleijnen // BMC Med. Res. Methodol. — 2005. — Vol. 5. — P. 20.

УДК 616.37–006.6–079.4:616.37–002.2]:616–097

RU

Углеводный антиген 19-9 в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита

S.-B. Su[1], S.-Y. Qin[1], W. Chen[2], W. Luo[1], H.-X. Jiang[1]
[1]Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)
[2]Department of Educational Administration, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Наньнин, Гуанси-Чжуанский автономный район, Китай)

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, углеводный антиген 19-9, диагностика, мета-анализ

Цель. Оценить использование углеводного антигена 19-9 (CA 19-9) в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы (ПЖ) и хронического панкреатита (ХП).
Методы. Мы провели поиск литературных данных в отношении исследований чувствительности, специфичности и других показателей информативности уровня CA19-9 в сыворотке крови для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП. Обобщенный анализ проводили с использованием модели случайных эффектов.
Результаты. В обзор было включено 34 исследования с участием 3125 пациентов с раком ПЖ и 2061 пациентов с ХП. Обобщенный анализ способности уровня CA19-9 дифференцировать рак ПЖ и ХП показал следующие оценки эффекта: чувствительность 0,81 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80–0,83): специфичность 0,81 (95% ДИ: 0,79–0,82); отношение правдоподобности положительного результата исследования 4,08 (95% ДИ: 3,39–4,91); отношение правдоподобности отрицательного результата исследования 0,24 (95% ДИ: 0,21–0,28); диагностическое отношение шансов 19,31 (95% ДИ: 14,4–25,90). Не наблюдалось никакой существенной систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования.
Заключение. Повышение уровня CA19-9 само по себе недостаточно для дифференциальной диагностики рака ПЖ и ХП, однако такое повышение увеличивает подозрение на рак ПЖ и может дополнить другие клинические данные.

УДК 616.37–006.6–079.4:616.37–002.2]:616–097

UA Вуглеводний антиген 19-9 в диференційній діагностиці раку підшлункової залози та хронічного панкреатиту

S.-B. Su[1], S.-Y. Qin[1], W. Chen[2], W. Luo[1], H.-X. Jiang[1]
[1]Department of Gastroenterology,
The First Affiliated Hospital of Guangxi
Medical University, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region,
China (Наньнін, Гуансі-Чжуанський
автономний район, Китай)
[2]Department of Educational Administration,
The First Affiliated Hospital of Guangxi
Medical University, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region,
China (Наньнін, Гуансі-Чжуанський
автономний район, Китай)

Стаття опублікована в журналі World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Ключові слова: рак підшлункової залози, хронічний панкреатит, вуглеводний антиген 19-9, діагностика, мета-аналіз

Мета. Оцінити використання вуглеводного антигену 19-9 (CA 19-9) в диференційній діагностиці раку підшлункової залози (ПЗ) і хронічного панкреатиту (ХП).
Методи. Ми провели пошук літературних даних щодо досліджень чутливості, специфічності та інших показників інформативності рівня CA19-9 в сироватці крові для диференційної діагностики раку ПЗ і ХП. Узагальнений аналіз проводили з використанням моделі випадкових ефектів.
Результати. В огляд було включено 34 дослідження за участю 3125 пацієнтів з раком ПЗ і 2061 пацієнтів з ХП. Узагальнений аналіз спроможності рівня CA19-9 диференціювати рак ПЗ і ХП показав наступні оцінки ефекту: чутливість 0,81 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–0,83): специфічність 0,81 (95% ДІ: 0,79–0,82); ставлення правдоподібності позитивного результату дослідження 4,08 (95% ДІ: 3,39–4,91); ставлення правдоподібності негативного результату дослідження 0,24 (95% ДІ: 0,21–0,28); діагностичне відношення шансів 19,31 (95% ДІ: 14,4–25,90). Не спостерігалося жодної істотної систематичної помилки, пов'язаної з кращою публікацією позитивних результатів дослідження.
Висновок. Підвищення рівня CA19-9 само собою недостатньо для диференційної діагностики раку ПЗ і ХП, проте таке підвищення збільшує підозру на рак ПЗ і може доповнити інші клінічні дані.

EN Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis

S.-B. Su[1], S.-Y. Qin[1], W. Chen[2], W. Luo[1], H.-X. Jiang[1]
[1]Department of Gastroenterology,
The First Affiliated Hospital of Guangxi
Medical University, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
[2]Department of Educational Administration,
The First Affiliated Hospital of Guangxi
Medical University, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 14. — P. 4323–4333.

Key words: pancreatic carcinoma, chronic pancreatitis, carbohydrate antigen, diagnosis, meta-analysis

Aim. To evaluate the utility of carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis.
Methods. We searched the literature for studies reporting the sensitivity, specificity, and other accuracy measures of serum CA19-9 levels for differentiating pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. Pooled analysis was performed using random-effects models, and receiver operating characteristic (ROC) curves were generated. Study quality was assessed using Standards for Reporting Diagnostic Accuracy and Quality Assessment for Studies of Diagnostic Accuracy tools.
Results. A total of 34 studies involving 3125 patients with pancreatic carcinoma and 2061 patients with chronic pancreatitis were included. Pooled analysis of the ability of CA19-9 level to differentiate pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis showed the following effect estimates: sensitivity, 0.81 (95% CI: 0.80–0.83); specificity, 0.81 (95% CI: 0.79–0.82); positive likelihood ratio, 4.08 (95% CI: 3.39–4.91); negative likelihood ratio, 0.24 (95% CI: 0.21–0.28); and diagnostic odds ratio, 19.31 (95% CI: 14.40–25.90). The area under the ROC curve was 0.88. No significant publication bias was detected.
Conclusion. Elevated CA19-9 by itself is insufficient for differentiating pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis, however, it increases suspicion of pancreatic carcinoma and may complement other clinical findings to improve diagnostic accuracy.

УДК 616.37–002.2–073.756.8/.755.3

Диагностика хронического панкреатита по данным магнитно-резонансной томографии

Н. А. Дядькин, Д. А. Лежнев
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, поджелудочная железа, диагностика, хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХП) — прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями в паренхиме органа [2]. Патологическими признаками ХП являются воспаление, атрофия железы, протоковые изменения и фиброз. Диагноз ХП основывается на клинических симптомах, данных лабораторных исследований, исследования панкреатической экзокринной функции и визуализационных методов [1, 3, 9]. Ранняя диагностика ХП может помочь предотвратить дальнейшую деструкцию железы.

Эндоскопическое исследование экзокринной функции считается самым надежным инструментом диагностики ХП и в некоторых случаях может указывать на панкреатит даже до появления видимых изменений протоков при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или магнитно-резонансной (МР) холангиопанкреатографии (МРХПГ) [1, 8, 9]. Эндоскопическую ультрасонографию считают надежным инструментом визуализации изменений паренхимы и протоков. Однако методика инвазивна и доступна не во всех лечебных центрах. Компьютерная томография и ультразвуковое исследование менее чувствительны, чем МР-томография (МРТ), для оценки ХП. При этом МРТ может использоваться для оценки как паренхиматозных, так и протоковых изменений, а также для оценки экзокринной реакции паренхимы и протоков после гормональной стимуляции [8].

Цель нашей работы — оценка информативности МРТ в диагностике изменений паренхимы ПЖ и протоковой системы у больных с подозрением и/или установленным диагнозом ХП.

Материал и методы

Проведен анализ данных МРТ-исследований 120 пациентов (90 мужчин, 30 женщин), направленных в кабинет МРТ ЛДЦ МИБС-Иваново с подозрением и/или установленным диагнозом ХП. Все пациенты проходили лечение в хирургическом отделении многопрофильной больницы. Возрастной диапазон обследованных пациентов — от 19 до 76 лет. Средний возраст — 47,8 года, медиана — 48 лет. МРТ проведена на томографе Siemens Magnetom Impact с напряженностью магнитного поля 1,0 Тл с использованием фазированной катушки для туловища. Протокол исследования включал стандартные градиентные последовательности:

- Т2-ВИ — HASTE (TR/TE 6,0/60 ms, thick, of sl. 7 mm), Т1-ВИ FLASH 2d (TR/TE 210/4,0, thick. of sl. 7 mm) — для получения изображения в коронарной и аксиальной плоскостях;
- корональные программы Т2-ВИ с жироподавлением — для уточнения характера изменений в ПЖ, перипанкреатической клетчатке и визуализации области ворот печени;
- Т1-ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции на область ПЖ с толщиной среза 6 мм — для детальной визуализации ее структуры;
- Т2-ВИ с жироподавлением HASTE в сагиттальной плоскости с толщиной сечения 4 мм — на область головки ПЖ и ворот печени;
- МРХПГ проводилась в два этапа: первоначально — hard T2 TSE (TR/TE 2800/1100 ms, thick. of sl. 80 mm, matrix 240×256, FOV 400 mm) с жироподавлением в косой коронарной проекции;
- после получения изображений выбирался срез, на котором оптимально визуализируются внепеченочные желчные протоки. По данному срезу выставлялась вторая последовательность HASTE с жироподавлением в коронарной проекции (TR/TE 11.90/95 ms, thick. of sl. 3 mm, matrix 256×256, FOV 270 mm) с последующей трехмерной (3D) реконструкцией в MIP.

При интерпретации МР-изображений проводилась оценка трех отделов ПЖ в корональной, аксиальной плоскостях. Головка и крючковидный отросток были дифференцированы от тела на сагиттальных срезах по верхней брыжеечной артерии. Хвост ПЖ был обозначен как часть ПЖ, достигающая селезеночного кармана. Размер ПЖ определялся в каждом ее отделе путем измерения переднезаднего диаметра (АР) железы на аксиальных Т1-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани. Размер отдела ПЖ считался уменьшенным, если его АР-диаметр находился ниже нижнего допустимого размера своей возрастной группы. Вирсунгианов проток характеризовался как нормальный, суженный или расширенный либо как

соприкасающийся с кистой. Расширенным вирсунгианов проток считали, если его диаметр превышал 3 мм, суженным — только при наличии престенотической дилатации, когда визуализировалось периферическое расширение протока, прилежащее к зоне стеноза [15]. Находки в панкреатических протоках, относящиеся к ХП, оцениваются при помощи МРХПГ согласно Кембриджской классификации (1983) [14].

Результаты и обсуждение

У 7 (5,8%) пациентов визуальных признаков изменения паренхимы ПЖ и главного панкреатического протока (ГПП) не выявлено. Паренхима ПЖ имела короткое время релаксации Т1, сигнал изоинтенсивен паренхиме печени. ГПП постепенно суживался от головки к хвосту, калибр его составлял 2–3 мм, края были гладкими, ровными. Боковые протоки на панкреатограммах не просматривались (рис. 1). В двух исследованиях головки ПЖ в области точки эмбрионального слияния вентральных и дорсальных частей отмечалось сужение протока, но это не считали патологическим изменением [13]. Пациенты с нормальным вирсунгиановым протоком и неизмененным МР-сигналом паренхимы ПЖ были отнесены к здоровым в соответствии с Кембриджской системой классификации [7, 14].

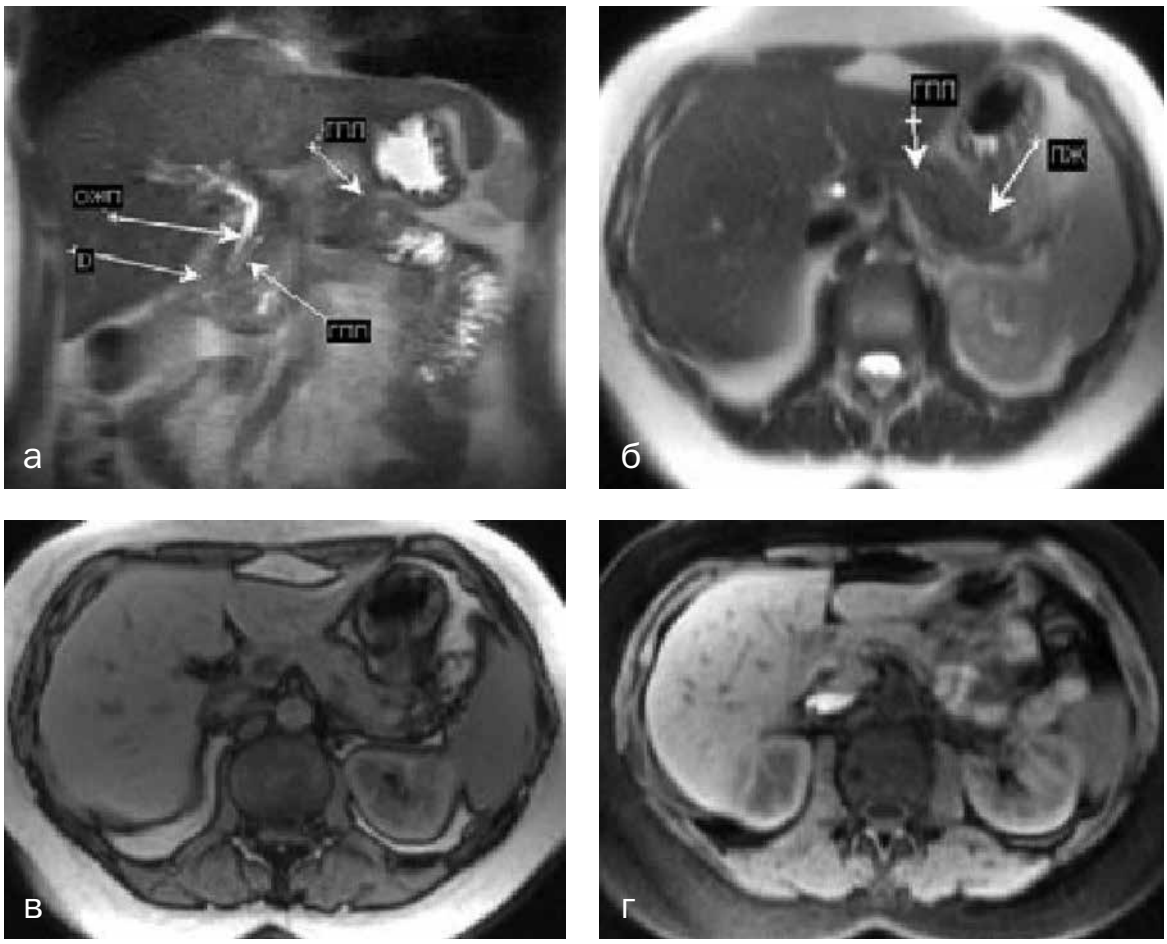


Рис. 1. МРТ пациентки У., 32 лет, с приступами боли в верхних отделах живота, диспепсическим синдромом. Направлена на обследование с клиническим диагнозом: постхолецистэктомический синдром, ХП: а — Т2-ВИ в корональной проекции, визуализирована гепатопанкреатодуоденальная область: подкова двенадцатиперстной кишки (D, головка ПЖ, общий желчный проток (ОЖП) и ГПП); б, в, г — Т2-ВИ, Т1-ВИ и Т1-ВИ с жироподавлением в аксиальной плоскости, ПЖ имеет изоинтенсивный сигнал с печенью и селезенкой, ее размеры соответствуют возрастной норме, контуры четкие, ровные. На Т2-ВИ визуализируется нерасширенный ГПП, контуры которого теряются в паренхиме хвоста ПЖ. Перипанкреатическая клетчатка не изменена.

Неопределенные МР-изменения ПЖ и протоковой системы выявлены у 12 (10,0%) пациентов. Размеры ПЖ не отклонялись от возрастной нормы. Визуальные признаки ХП основывались на снижении сигнала от паренхимы ПЖ, ГПП не имел грубой иррегулярности. Боковые ветви первого и второго порядка не визуализировались. Размеры протока варьировали в зависимости от возраста, пола, массы тела пациента. Ширина протока в области головки не превышала 3 мм, тела ПЖ — 2,5 мм, хвоста — 1–2 мм (рис. 2). По литературным данным, на основании серии панкреатограмм средние диаметры ГПП составляют 3–6, 2–7 и 1–6 мм для головки, тела и хвоста соответственно [10]. Пока трудно определить верхний предел нормы, которая, после коррекции на увеличение изображения, вероятно, близка к 6–5 мм в

области головки, 5 мм — тела и 3 мм — хвоста. Эти показатели — ориентировочные, и абсолютный размер одного только ГПП редко имеет решающее диагностическое значение [13].

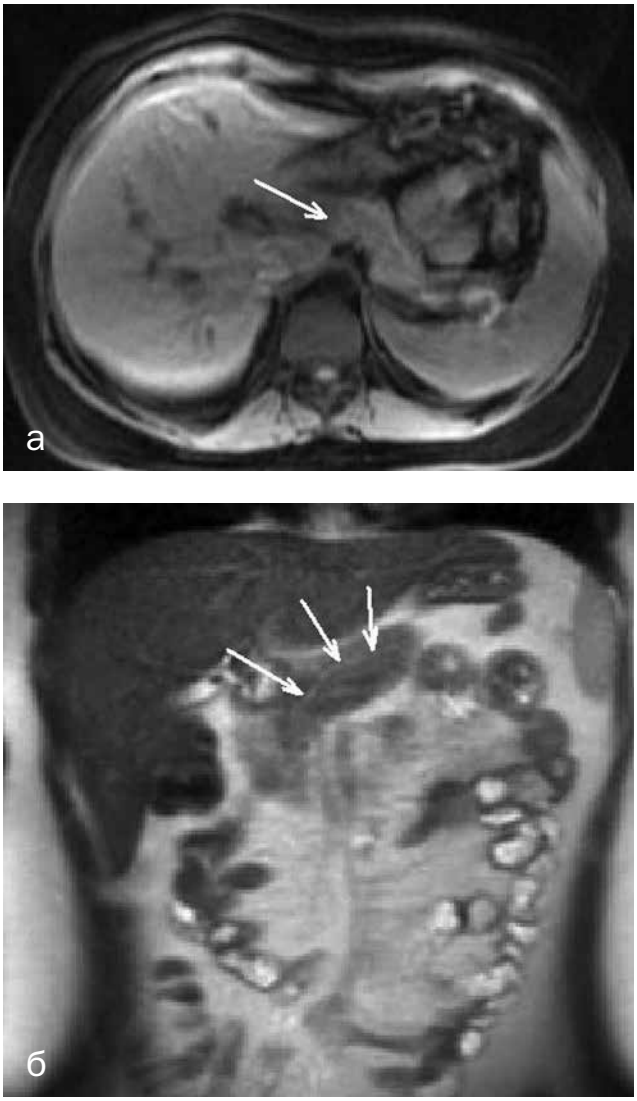


Рис. 2. МРТ пациентки М., 57 лет, клинический диагноз: ХП. Направлена на обследование после приступа печеночной колики, с хронической болью в верхних отделах живота: а — Т1-ВИ с подавлением сигнала от жира, ПЖ имеет нормальные размеры, достаточно четкие контуры, в области перешейка и головки ПЖ отмечается локальное снижение сигнала без четких границ (стрелка); б — HASTE Т2-ВИ в корональной плоскости, виден нерасширенный ГПП без боковых ответвлений (стрелки).

На ранней стадии недостаточность экзокринной функции ПЖ определяется с помощью теста стимуляции секретином, который является чувствительным маркером ХП [6]. Отклоняющиеся от нормы результаты тестирования, характеризующие функцию ПЖ, предшествуют МРТ-находкам в случаях легкого течения ХП на его ранних стадиях [11].

Легкие изменения ПЖ визуализировались у 17 (14,2%) обследованных пациентов и характеризовались не более чем двумя признаками: либо изменением размеров ПЖ, либо снижением интенсивности сигнала паренхимы (рис. 3, 4), либо наличием боковых протоков или единичной мелкой, не более 1,0 см в диаметре, псевдокисты. Ширина ГПП не превышала 3 мм, но визуализировались единичные боковые протоки, а также единичные мелкие псевдокисты (рис. 5). Отклонения размеров ПЖ у 8 пациентов не было выявлено. Поперечный размер ПЖ незначительно превышал норму у 6 пациентов, у 3 пациентов отмечалось незначительное уменьшение ее размеров.

Умеренные изменения ПЖ в виде диффузного снижения интенсивности сигнала, неровности контуров железы и расширения ГПП с неровными эктазированными и укороченными боковыми протоками выявлены у 24 (20,0%) пациентов (рис. 6). У 10 пациентов в паренхиме визуализированы единичные псевдокисты, размер которых не превышал 1,0 см. Переднезадний размер ПЖ у 4 пациентов был не изменен, у 11 — уменьшен, у 9 — увеличен.

У 60 (50,0%) обследованных пациентов имелись явные изменения ПЖ. Из них у 54 выявлены признаки диффузной атрофии паренхимы ПЖ, у 6 — очаговые изменения. Грубые изменения ГПП отмечались у всех обследованных больных: у 54 пациентов диффузное увеличение протока на всем протяжении, у 6 пациентов выявлена сегментарная обструкция с расширением выше по течению, мелкие псевдокисты (рис. 5). Отклонения размеров ПЖ у 8 пациентов не было выявлено. Поперечный размер ПЖ незначительно превышал норму у 6 пациентов, у 3 пациентов отмечалось незначительное уменьшение ее размеров.

Умеренные изменения ПЖ в виде диффузного снижения интенсивности сигнала, неровности контуров железы и расширения псевдокисты выявлены у 34, внутрипротоковые кальцинаты — у 21, сужение и/или обструкция общего желчного протока в дистальном отделе — у 6 пациентов.

На рис. 7 представлены МР-сканы, характеризующие грубые и явные МР-изменения ХП у пациента 40 лет, направленного на обследование с приступом острой боли в верхних отделах живота. В анамнезе острый панкреатит, через год после которого появились периодические приступы умеренной боли в верхних отделах живота. Приступы боли беспокоят в течение 6 лет. В последний год межприступные периоды короткие, боль разной интенсивности беспокоит практически постоянно. На Т2-ВИ в корональной плоскости в головке ПЖ визуализируется псевдокиста с четкими границами и сформировавшейся стенкой. Киста компримирует I порцию двенадцатиперстной кишки, ГПП и дистальный отдел общего желчного протока. На Т2-ВИ в аксиальной проекции хорошо видно престенотическое расширение ГПП. В области тела и хвоста ГПП расширен до 0,9 см, извитой, неровный, с кистовидными расширениями боковых протоков. При относительно нормальном переднезаднем размере тела и хвоста ПЖ визуализируется уменьшение объема паренхимы железы вследствие атрофических изменений.

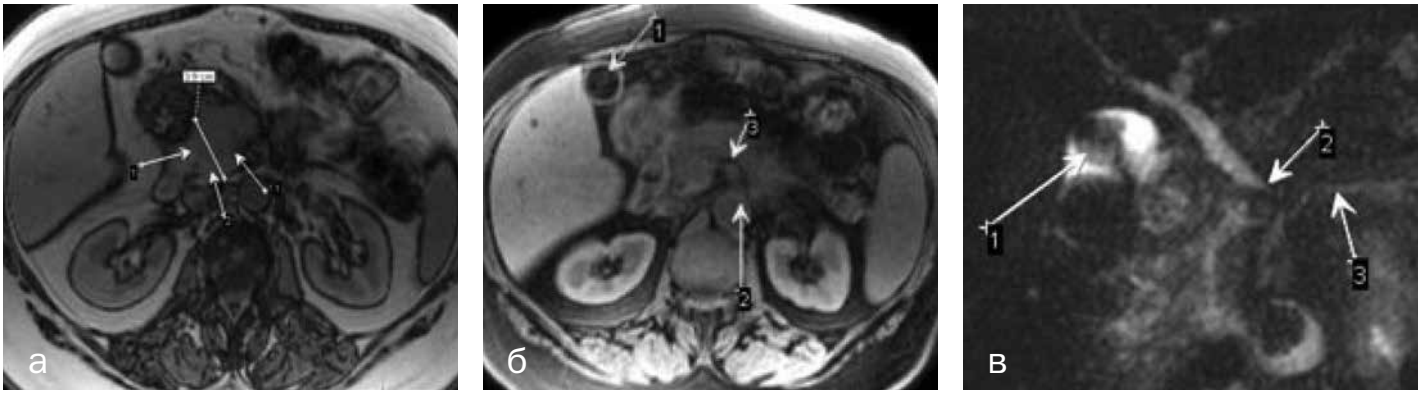


Рис. 3. МРТ пациентки А., 64 лет, страдающей желчнокаменной болезнью, холецистолитиазом, хроническим холангиогенным панкреатитом: а — Т1-ВИ в аксиальной плоскости, головка ПЖ увеличена, в ней визуализируется нечетко отграниченная зона пониженного сигнала (стрелка 1), сигнал от крючковидного отростка не изменен (стрелка 2); б — «черная ПЖ» на Т1-ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной плоскости (стрелка 1), камень больших размеров в желчном пузыре, аорта с отходящей верхней брыжеечной артерией (стрелка 2), неизмененная периваскулярная клетчатка (стрелка 3); в — МРХПГ: конкремент в просвете желчного пузыря (стрелка 1), общий желчный проток, суживающийся в дистальном отделе (стрелка 2), который пенетрирует фиброзно измененную головку ПЖ; ГПП неравномерный, деформированный (стрелка 3).

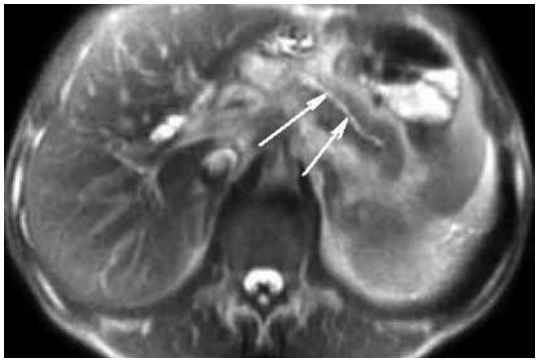


Рис. 4. МРТ пациентки З., 47 лет, с рецидивирующей болью в верхнем этаже живота. Т2-ВИ в аксиальной плоскости. В области тела и хвоста ПЖ визуализируются расширенный до 5 мм ГПП и эктазированные боковые ветви первого порядка (стрелки).

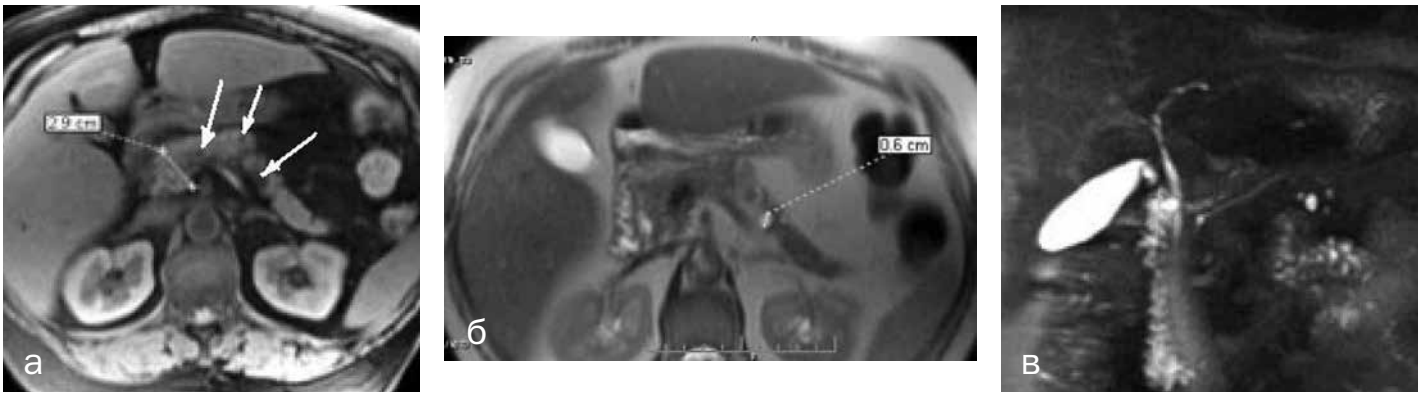


Рис. 5. МРТ пациента В., 32 лет, с периодической болью в верхних отделах живота, в анамнезе приступ острого панкреатита: а — Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости, размеры головки ПЖ незначительно увеличены (2,9 см), сигнал от паренхимы железы с мелкими очагами пониженного сигнала от жирового замещения ацинарной ткани (короткие стрелки), размеры тела и хвоста уменьшены вследствие атрофических изменений, по заднему краю тела ПЖ визуализируется мелкое кистозное образование диаметром 0,6 см (большая стрелка); б — Т2-ВИ в аксиальной плоскости на том же уровне, более отчетливо видны ГПП и мелкая псевдокиста (стрелки); в — 3D-реконструкция, МР-холангиография, визуализируются неизмененный общий желчный проток, ГПП без дополнительных боковых браншей и кистозное образование в краевых отделах паренхимы тела ПЖ, не сообщающееся с ГПП.

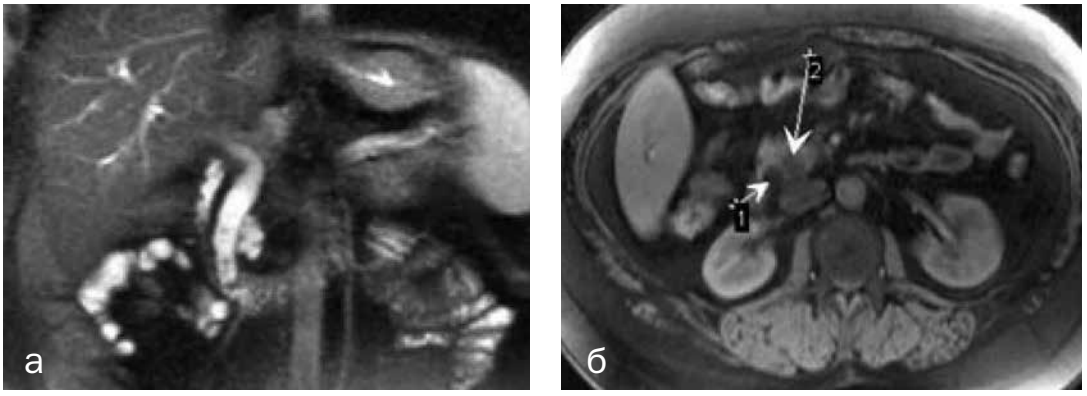


Рис. 6. МРТ пациентки Д., 26 лет, с желчнокаменной болезнью, холецисто- и холедохолитиазом, обострением ХП: а — Т2-ВИ в корональной плоскости, общий желчный проток расширен, в его просвете видны мелкие конкременты, в головке ПЖ — жидкостное скопление; б — Т1-ВИ FS в аксиальной плоскости, визуализируется расширенный холедох (стрелка 1), атрофия и уменьшение размеров головки ПЖ с парахоледохеальным жидкостным скоплением (стрелка 2).

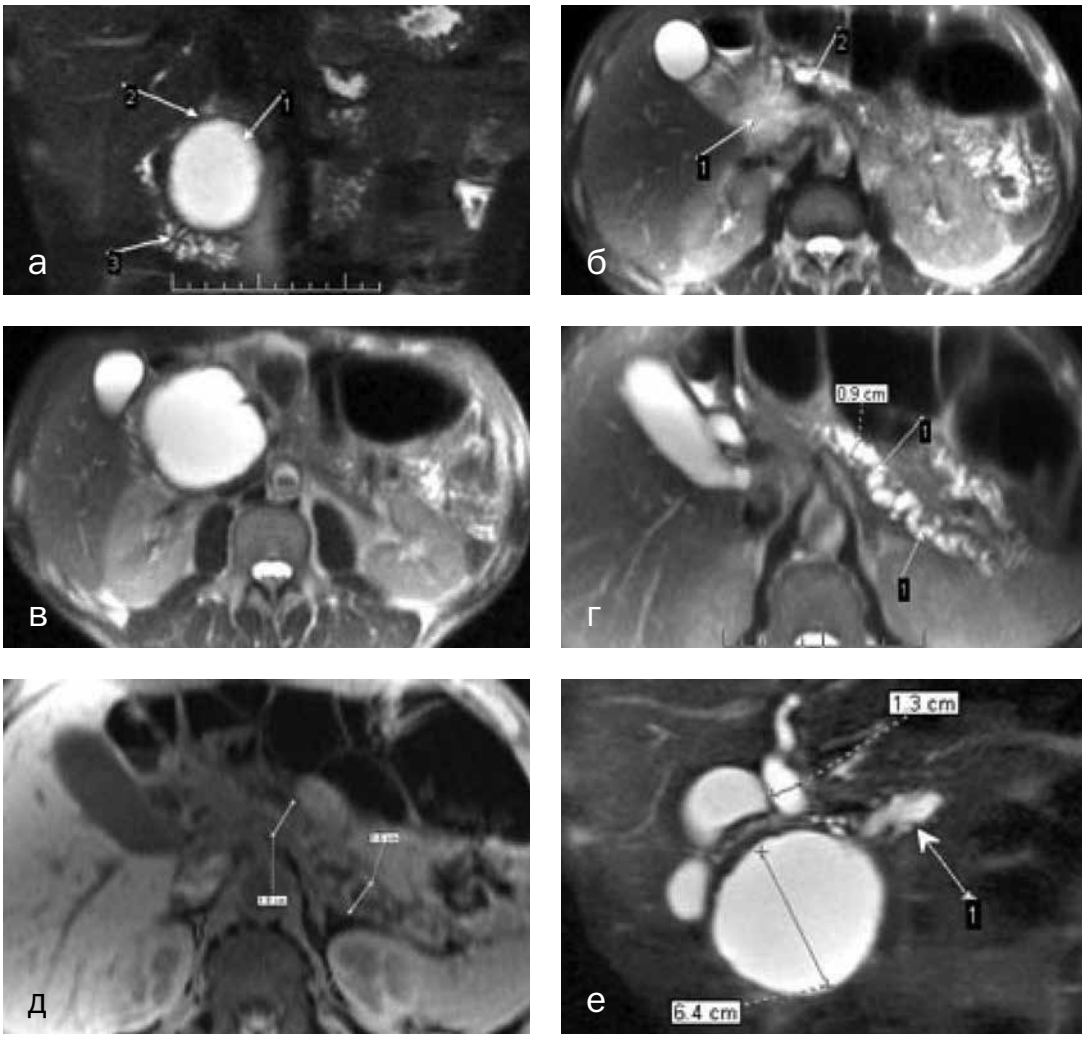


Рис. 7. МРТ пациента П., 40 лет, с приступом острого панкреатита в анамнезе: а — Т2-ВИ в корональной плоскости, 1 — псевдокиста головки ПЖ со сформировавшейся стенкой, 2 — I порция двенадцатиперстной кишки, 3 — нижнее колено двенадцатиперстной кишки; б, в, г — Т2-ВИ в аксиальной плоскости на разных уровнях, псевдокиста занимает всю головку ПЖ и компримирует ГПП на этом уровне, ГПП в области тела и хвоста расширен до 0,9 см, извитой, боковые протоки кистозно расширены, деформированы; д —Т1-ВИ FS в аксиальной плоскости, при нормальном переднезаднем размере паренхима тела и хвоста ПЖ атрофирована, ее объем снижен; е — МР-холангиография, 1 — расширенный ГПП выше места обструкции, псевдокиста больших размеров (6,4 см) деформирует двенадцатиперстную кишку, сдавливает ее I порцию, общий желчный проток расширен до 1,3 см, его панкреатический отдел не визуализируется.

Расширение ГПП, атрофия паренхимы, панкреатическая кальцификация, скопление жидкости, фокальное панкреатическое увеличение, расширение желчного протока и изменения в перипанкреатическом жире или фасции являются частыми находками у пациентов с ХП [11]. Эти находки также часто наблюдаются как вторичные изменения у пациентов с карциномой ПЖ [1, 12].

Заключение

Стандартная МРТ и МРХПГ при оценке ХП позволяют визуализировать изменения сигнала паренхимы ПЖ до изменения протоков (особенно у больных с подозрением на ХП), признаки атрофии паренхимы ПЖ, фиброзные изменения, оценить размеры ПЖ и изменения протоковой системы. При легких формах ХП на ранних стадиях наиболее характерными признаками являются изменения размеров ПЖ и снижение сигнала паренхимы, лучше выявляемое на Т1-ВИ с подавлением жира. Для умеренных изменений было характерно присоединение изменений протоковой системы в виде расширения ГПП до 5 мм с укороченными эктазированными боковыми протоками и единичными мелкими кистами в паренхиме ПЖ. При явных морфологических изменениях МРТ позволяет выявить увеличение размеров ПЖ, расширение, кистозную трансформацию и деформацию ГПП, сопровождающиеся атрофией и уменьшением объема паренхимы ПЖ. МРХПГ позволяет выявить белковые «пробки» и/или конкременты в ГПП.

Литература:

1. Кармазановский Г. Г. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства / Г. Г. Кармазановский, В. Д. Федоров. — М. : Русский врач, 2002. — С. 70–86.
2. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы : практическое руководство / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 489 с.
3. Хоффер М. Компьютерная томография : базовое руководство / М. Хоффер. — М. : Медицинская литература, 2008.
4. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis / C. Balci // Diagn. Intern. Radiol. — 2011. — Vol. 17. — P. 249–254.
5. Choueiri N. E. Advanced imaging of chronic pancreatitis / N. E. Choueiri, N. C. Balci, S. Alkaade, F. R. Burton // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2010. — Vol. 12. — P. 114–120.
6. Chowdhury R. S. Pancreatic function testing / R. S. Chowdhury, C. E. Forsmark // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 733–750.
7. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
8. Findings on endoscopic retrograde holangiopancreatography and pancreatic function test in suspected chronic pancreatitis and negative cross-sectional imaging / M. A. Parsi, D. L. Conwell, G. Zuccaro [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 1432–1436.
9. Forsmark C. E. The early diagnosis of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 1291–1293.
10. Freeny P. C. Radiology of the pancreas / P. C. Freeny, T. L. Lawson. — N. Y. : Springer-Verlag, 1982.
11. Luetmar P. H. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT / P. H. Luetmar, D. H. Stephens, E. M. Ward // Radiology. — 1989. — Vol. 171. — P. 353–357.
12. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging / M. F. Miiller, C. Meyenberger, P. Bertschinger [et al.] // Radiology. — 1994. — Vol. 190. — P. 745–751.
13. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions / A. T. R. Axon, M. Classen, P. B. Cotton [et al.] // Gut. — 1984. — Vol. 25. — P. 1107–1112.
14. Sarner M. Classification of pancreatitis / M. Sarner, P. B. Cotton // Gut. — 1984. — Vol. 25. — P. 756–759.
15. Tamura R. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation / R. Tamura, T. Ishibashi, S. Takahashi // Radiology. — 2006. — Vol. 238, No 3. — P. 920–928.

УДК 616.37–002.2–073.756.8/.755.3

RU

Диагностика хронического панкреатита по данным магнитно-резонансной томографии

Н. А. Дядькин, Д. А. Лежнев
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, поджелудочная железа, диагностика, хронический панкреатит

Цель исследования — оценить информативность магнитно-резонансной (МР) томографии (МРТ) и МР-холангиопанкреатографии в диагностике изменений паренхимы и протоковой системы у больных с подозрением и/или установленным диагнозом хронического панкреатита.

Материал и методы. МРТ проведена 120 пациентам хирургического отделения стационара с подозрением и/или установленным диагнозом хронического панкреатита. Исследования выполнены на магнитном томографе Siemens Magnetom Impact 1,0 Т. Протокол исследования включал стандартные градиентные последовательности и МР-холангиопанкреатографию.
Результаты. У 7 (5,8%) пациентов визуальных признаков изменения паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) и главного панкреатического протока не выявлено. Неопределенные МР-изменения ПЖ и протоковой системы выявлены у 12 (10,0%) пациентов. Легкие изменения ПЖ визуализировались в 17 (14,2%) случаях. Умеренные изменения ПЖ в виде диффузного снижения интенсивности сигнала, неровности контуров железы и расширения главного панкреатического протока с неровными эктазированными и укороченными боковыми протоками выявлены у 24 (20,0%) пациентов. У 60 (50,0%) обследованных пациентов имелись явные изменения ПЖ.
Заключение. Стандартная МРТ и МР-холангиопанкреатография при оценке хронического панкреатита позволяют визуализировать изменения сигнала паренхимы ПЖ до изменения протоков (особенно у больных с подозрением на хронический панкреатит), признаки атрофии паренхимы ПЖ, фиброзные изменения, оценить размеры ПЖ и изменения протоковой системы.

УДК 616.37–002.2–073.756.8/.755.3

UA Діагностика хронічного панкреатиту за даними магнітно-резонансної томографії

Н. О. Дядькин, Д. О. Лєжнєв
ДБОУ ВПО «Московський державний медико-стоматологічний університет ім. О. І. Євдокимова» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації

Ключові слова: магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, підшлункова залоза, діагностика, хронічний панкреатит

Мета дослідження — оцінити інформативність магнітно-резонансної (МР) томографії (МРТ) і МР-холангіопанкреатографії в діагностиці змін паренхіми та протокової системи у хворих з підозрою і/або встановленим діагнозом хронічного панкреатиту.
Матеріал та методи. МРТ проведено 120 пацієнтам хірургічного відділення стаціонару з підозрою і/або встановленим діагнозом хронічного панкреатиту. Дослідження виконано на магнітному томографі Siemens Magnetom Impact 1,0 Т. Протокол дослідження включав стандартні градієнтні послідовності та МР-холангіопанкреатографію.
Результати. У 7 (5,8%) пацієнтів візуальних ознак зміни паренхіми підшлункової залози (ПЗ) і головної панкреатичної протоки не виявлено. Невизначені МР-зміни ПЗ і протокової системи виявлені у 12 (10,0%) пацієнтів. Легкі зміни ПЗ візуалізувалися в 17 (14,2%) випадках. Помірні зміни ПЗ у вигляді дифузного зниження інтенсивності сигналу, нерівності контурів залози і розширення головної панкреатичної протоки з нерівними ектазованими й укороченими бічними протоками виявлені у 24 (20,0%) пацієнтів. У 60 (50,0%) обстежених пацієнтів відзначалися явні зміни ПЗ.
Висновок. Стандартна МРТ і МР-холангіопанкреатографія при оцінці хронічного панкреатиту дозволяють візуалізувати зміни сигналу паренхіми ПЗ до зміни протоки (особливо у хворих з підозрою на хронічний панкреатит), ознаки атрофії паренхіми ПЗ, фіброзні зміни, оцінити розміри ПЗ і зміни протокової системи.

EN Diagnosis of chronic pancreatitis according to magnetic resonance imaging data

N. A. Dyadkin, D. A. Lezhnev
A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation

Key words: magnetic resonance imaging, magnetic resonance cholangiopancreatography, pancreas, diagnostics, chronic pancreatitis

Objective: to estimate the informative value of magnetic resonance imaging (MRI) and MR cholangiopancreatography for diagnosing changes in the parenchyma and duct system of patients with suspected and/or diagnostically established chronic pancreatitis.
Material and methods. MRI was carried out in 120 surgical patients with suspected and/or diagnostically established chronic pancreatitis, by using a Siemens Magnetom Impact 1.0 T MRI system. The study protocol encompassed standard gradient sequences and MR cholangiopancreatography.
Results. No visual signs of changes were found in the pancreatic parenchyma and main pancreatic duct in 7 (5.8%) patients. There were undetectable MR changes in the pancreas and duct system in 12 (10.0%) patients. Mild changes in the pancreas were visualized in 17 (14.2%). Its moderate changes as diffusely reduced signal intensity, gland irregularities, and dilated main pancreatic duct with uneven ectasied and shortened side branches were revealed in 24 (20.0%) patients. Most examinees (60 (50.0%)) had obvious pancreatic changes.
Conclusion. Standard MRI and MR cholangiopancreatography in evaluating chronic pancreatitis can visualize pancreatic parenchymal signal changes and altered ducts particularly in patients with suspected chronic pancreatitis, the signs of pancreatic parenchymal atrophy and fibrous changes and estimate pancreatic sizes and duct system changes.

УДК 616.37–002–06–089

Комплексна діагностика біліарної гіпертензії у хворих на хронічний панкреатит

В. І. Пилипчук, С. М. Гедзик, О. Л. Дирів
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, біліарна гіпертензія, біліарний тиск, діагностика

Хронічний панкреатит (ХП) — прогресуюче захворювання з загостреннями хронічного запалення, які повторюються, розвитком склерозу і фіброзу, що призводять до заміщення секреторної тканини підшлункової залози (ПЗ) сполучною тканиною та зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ [4].

При ХП частими ускладненнями є стеноз загальної жовчної протоки (ЗЖП) та дуоденальний стеноз, які спричинені панкреатичним фіброзом та запаленням в голівці ПЗ [19]. За даними В. М. Ратчика та співавт. [10], при ХП порушення прохідності дванадцятипалої кишки (ДПК) ускладнює перебіг захворювання в 16,3% хворих, препапілярний стеноз ЗЖП відзначається в кожного третього пацієнта, а компресія мезентеріально-портальної системи з появою асциту — в 11,6% хворих. У розвитку механічної жовтяниці при ХП значну роль також відіграє стиснення дистальної частини ЗЖП фіброзно зміненим язичком ПЗ [8]. С. Д. Добров і співавт. [5] виявили порушення прохідності ЗЖП у 56,3% хворих на ХП, жовтяницю у 22,2%, жовтяницю в поєднанні з холангітом у 6,0%. Згідно резолюції пленуму правління Асоціації хірургів-гепатологів Росії та країн СНД [11] «...жовчна гіпертензія присутня у 30–50% хворих на ХП, часто перебігає безсимптомно з тимчасовим підвищенням рівня білірубіну, лужної фосфатази. У таких хворих до операції необхідно мати інформацію про протяжність звуження дистального відділу гепатикохоледоха. З цією метою необхідно виконати ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ) (при необхідності пряме контрастування жовчних шляхів слід супроводжувати біліарною декомпресією) або магнітно-резонансну холангіографію».

В даний час не існує чіткого консенсусу щодо оптимального методу діагностики та використання різних методів дослідження при ХП [14]. В діагностичний алгоритм ХП з біліарною гіпертензією (БГ) включають комплекс обстежень, що складається з неінвазивних та малоінвазивних тестів, включаючи фізикальне обстеження, лабораторні дані, оцінку функції та структури ПЗ і печінки, генетичне та імунологічне тестування. Серед інструментальних методів діагностики використовують ультразвукову діагностику (УЗД), ЕРХПГ, комп'ютерну томографію (КТ), ендоскопічне УЗД (ендоУЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ), магнітно-резонансну ретроградну холангіопанкреатографію (МРХПГ).

Чутливість сонографії у верифікації форми ХП на пізніх стадіях за даними різних авторів становить 80,6–87,6%, специфічність — 81,1% [1, 3]. Точність УЗД в ідентифікації рівня та причини обструкції жовчних протоків коливається від 29 до 95%. [2]. Розширення протоки є непрямим доказом її обструкції. УЗД має чутливість 99% та досить високу точність (78–98%) при виявленні дилатації протоків. Діаметр ЗЖП більше 7 мм вказує на її непрохідність. Проте нормальний розмір жовчних протоків не виключає їх обструкцію, оскільки в ряді випадків обструкція може не супроводжуватись розширенням жовчних шляхів [2].

Високочутливим методом діагностики ХП є ендоУЗД [14]. Цей метод не має недоліків трансабдомінального УЗД (не залежить від будови тіла, метеоризму), дозволяє оглянути всі відділи ПЗ, панкреатичної протоки, ЗЖП та їх патологічні зміни завдяки розміщенню ультразвукового датчика безпосередньо біля органу — в просвіті шлунка чи ДПК [21]. ЕндоУЗД дозволяє діагностувати зміни паренхіми ПЗ ще до початку видимих змін протокової системи [13, 17, 20]. Проте інші автори вважають роль цього методу в діагностиці ХП на ранніх етапах неоднозначною [18].

Чутливість методу ЕРХПГ в діагностиці ХП становить близько 75%, а специфічність наближається до 100% [21]. Серед недоліків ЕРХПГ виділяють інвазивність, високу вартість, можливість інтраопераційних ускладнень, залежність від кваліфікації лікаря (успішна канюляція досягається тільки в 70–91% випадків) [21]. Летальність після ЕРХПГ дорівнює 0,2%, частота ускладнень — 1–7% [12, 15, 21].

КТ є найпоширенішим способом діагностики запальних та неопластичних захворювань ПЗ. КТ є інформативним методом в дослідженні протокової системи ПЗ, виявляє дефекти протоків, їх обструкцію, розширення головної панкреатичної та ЗЖП [12, 21]. Чутливість КТ в діагностиці ХП дорівнює 90,5–96,5%, специфічність — 92,4% в залежності від важкості захворювання [1, 3]. КТ дає ширший спектр характеристик портальної гіпертензії, а в діагностиці БГ при ХП дані КТ достовірно частіше, ніж заключення УЗД, співпадають з інтраопераційними обстеженнями [7]. Точність КТ у виявленні та визначенні обструкції жовчних шляхів досягає 88–92% [2].

Високу діагностичну цінність має МРХПГ. Чутливість МРХПГ з секретиновою стимуляцією дорівнює 89%, а для виключення діагнозу ХП — 98%. [16, 21]. МРХПГ дозволяє з великою точністю оцінювати архітектуру панкреатичного та жовчного дерева, виключати або підтверджувати наявність каменів, стриктур протоків, встановлювати сполучення кіст ПЗ з вірсунгіановою протокою. Поєднання МРТ і МРХПГ у пацієнтів з обструктивною формою ХП та тубулярним стенозом ЗЖП підвищує діагностичну цінність дослідження (чутливість — 96,3%, специфічність — 98,0%) [1, 3, 21]. До переваг МРХПГ відносять неінвазивність, відсутність необхідності застосування контрастних препаратів, отримання цілісного висококонтрастного зображення біліарного дерева та панкреатичних протоків, фізіологічну оцінку стану жовчовивідної системи та панкреатичних протоків, відсутність променевого навантаження, незначний вплив оператора [6, 9]. Чутливість методу щодо виявлення дилатації та стриктур жовчних протоків досягає 97–100%, а специфічність — 74% [2].

Мета роботи: визначити роль та місце різних методів в діагностиці БГ при ХП та виборі хірургічної тактики.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати обстеження 127 хворих на ускладнені форми ХП, яким впродовж 2009–2015 рр. проведені оперативні втручання у хірургічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. В 39 (30,7%) хворих ХП ускладнився БГ. При цьому в 14 (11,1%) хворих БГ поєднувалась з хронічною дуоденальною непрохідністю (ХДН), а у 4 (3,1%) хворих виявлено поєднання БГ з ХДН та локальної венозної гіпертензії (ВГ) судин панкреатобіліарної зони. Чоловіків було 36 (92,3%), жінок 3 (7,7%), віком від 21 до 60 років.

Для діагностики БГ використовували лабораторні дослідження (рівень загального та прямого білірубіну, лужної фосфатази), УЗД, ЕРПХГ, КТ, МРХПГ, інтраопераційне вимірювання ширини жовчних протоків (ІОВЖП), інтраопераційне вимірювання біліарного тиску (ІОВБТ).

Для оцінювання та порівняння можливостей діагностичного методу використовували такі загальновизнані критерії, як специфічність, чутливість, які дозволяють оцінити діагностичну ефективність методу.

Результати та їх обговорення

Під час лабораторного обстеження хворих на ХП з БГ тільки у 26 (66,6%) пацієнтів виявлено гіпербілірубінемію, пов'язану з механічним фактором. Діагностична цінність рівня лужної фосфатази, як маркера холестатичних станів, у нашому дослідженні була ще меншою. Тільки у 18 (46,1%) хворих спостерігалась гіперфосфатаземія.

УЗД проведено всім хворим з БГ. При наявності жовтяниці чи при її відсутності з допомогою УЗД реєстрували розширення жовчовивідних протоків, встановлювали ступінь їх дилатації та констатували факт механічної перешкоди. УЗД не завжди дає можливість встановити причину механічної жовтяниці. Специфічною ультразвуковою ознакою БГ при ХП вважали поширення супрапанкреатичного відділу ЗЖП більше 0,7 см.

У всіх 39 хворих на ХП з БГ на УЗД виявлено збільшену в розмірах та ущільнену голівку ПЗ (від 3,5 см до 5,3 см). При цьому розширення ЗЖП (від 0,7 см до 1,7 см) діагностовано тільки у 25 (64,1%) хворих. У 4 (10,2%) хворих розширення ЗЖП поєднувалось з інтрапанкреатичними кістами голівки ПЗ, ще в 2 (5,1%) хворих — з парапанкреатичними кістами в ділянці голівки ПЗ. В одного хворого було виявлено інтрапанкреатичну кісту, але ЗЖП на УЗД не була розширеною. В 4 (10,2%) хворих у просвіті ЗЖП на УЗД верифіковано стент, який був раніше встановлений з приводу механічної жовтяниці. ІОВЖП виявило їх розширення (0,7 см і більше) у 29 (74,3%) хворих. Розбіжність у розмірах жовчовивідних протоків при УЗД та при безпосередньому вимірюванні відзначалася у 4 (10,2%) хворих.

КТ проведено 27 (69,2%) хворим з БГ. Патологічні зміни ПЗ при ХП з БГ на КТ проявляються змінами конфігурації органу, нечіткістю його контурів, збільшенням розмірів голівки ПЗ, розширенням жовчовивідних протоків, наявністю кіст в ПЗ. Під час КТ у всіх хворих виявлено збільшення в розмірах та ущільнення голівки ПЗ. Кісти в голівці ПЗ на КТ діагностовано в 3 хворих. Супрапанкреатичне розширення ЗЖП відзначалося в 22 (81,5%) хворих.

ЕРПХГ проводили за допомогою дуоденоскопів Tjf-E та Tjf-V70 Olympus під контролем рентгенапарату з ЕОП Siemens BV 300. Даний метод застосовано в 11 (28,2%) хворих. У 4 (10,2%) хворих проведення ЕРПХГ було неможливим через виражену деформацію ДПК, наявність дивертикула чи стенозу великого сосочка ДПК. При проведенні даного дослідження звертали увагу на виділення жовчі через дуоденальний сосочок, що дозволяло виявити порушення відтоку жовчі по біліарному тракту. В нормі жовч з великого дуоденального сосочка поступає порційно, з певним інтервалом, вона прозора, помірно в'язка. При патологічних станах, зокрема при холангіті, жовч поступала з великого сосочка в просвіт ДПК мутна, з домішками гною. При наявності механічних перешкод для відтоку жовчі вона або зовсім не поступала в просвіт ДПК, або поступала невеликими порціями з домішками «замазки». Для оцінки холангіограми використовували наступні критерії: ширина ЗЖП та печінкової протоки, виявлення розширених сегментарних протоків печінки, наявність стенозу термінальної частини ЗЖП, його протяжності, виявлення рефлюксу контрастної речовини в протоку ПЗ, час, який потрібний для евакуації контрастної речовини. Патогномонічними ознаками БГ при ХП під час виконання ЕРХПГ були деформація та стеноз великого дуоденального сосочка, тубулярний стеноз інтрапанкреатичної частини ЗЖП та супрастенотичне її розширення, відсутність вільного пасажу контрастної речовини в ДПК на початку обстеження, затримка евакуації контрастної речовини (більше ніж 45 хвилин). Стеноз термінального відділу ЗЖП характеризувався чіткими та рівними контурами, поступовим (лійкоподібним) звуженням просвіту, що є головними відмінними ознаками від таких при раку голівки ПЗ.

Виражений тубулярний стеноз під час ЕРХПГ виявлено у 10 (90,9%) хворих (рис. 1). У 4 хворих дослідження завершили ендобіліарним стентуванням ЗЖП. Крім цього, в одного хворого виявлено холедохолітіаз, йому проведено папілосфінктеротомію та екстракцію конкрементів.

Рис. 1. ЕРПХГ. Тубулярний стеноз та супрастенотичне розширення ЗЖП.

Останнім часом для вивчення стану ПЗ та жовчних протоків при ХП нами в клінічну практику впроваджено МРПХГ. При даному дослідженні оцінювали розміри ПЗ, ширину жовчних протоків, їх прохідність та варіанти анатомії, патологічні процеси в ПЗ та ЗЖП. Дослідження проводили на магнітно-резонансному томографі «Siemens Magnetom Avanto» з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл. Хворих обстежували натще із застосуванням спеціальних програм. МРХПГ проведено 4 хворим на ХП з БГ. Виражений тубулярний стеноз інтрапанкреатичної частини ЗЖП виявлено в усіх 4 хворих (рис. 2). Обструкція ЗЖП на МРХПГ мала конусоподібний вигляд. При цьому візуалізація зміненої її частини простежувалась на всьому протязі голівки ПЗ. У всіх випадках спостерігалося супрастенотичне розширення ЗЖП. На МРХПГ розширення жовчовивідних протоків виявлено в одного хворого, в якого цю дилатацію не було діагностовано іншими методами. На відміну від ЕРХПГ, МРХПГ дозволяє візуалізувати жовчні протоки вище та нижче рівня обструкції, а також дає реальну картину стану жовчовивідних протоків у порівнянні з ЕРХПГ, при якій введення контрастного препарату штучно підвищує ступінь розширення протоків. У всіх випадках МРХПГ дозволила точно визначити рівень, протяжність стріктур та їх причину, що мало велике практичне значення у виборі хірургічної тактики.

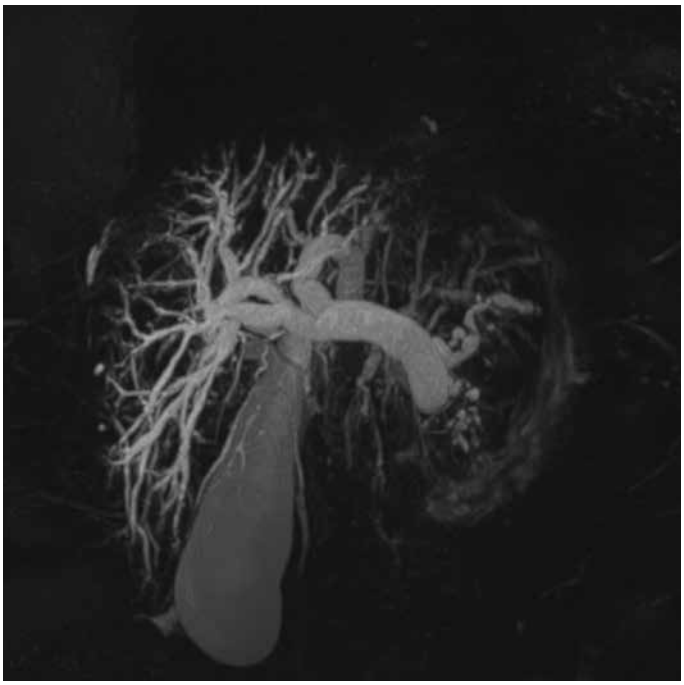


Рис. 2. МРПХГ. Тубулярний стеноз та супрастенотичне розширення ЗЖП.

З метою оцінки адекватності проведення резекційних дуоденумзберігаючих операцій на голівці ПЗ при ХП (операції Фрея, операції Бегера, її Бернської модифікації) щодо розвантаження жовчних протоків, виявлення під час операції прихованої БГ та проведення її інтраопераційної корекції, у 7 хворих застосовано метод моніторингу біліарного тиску під час виконання операції. Тиск в ЗЖП вимірювали та реєстрували протягом всього періоду оперативного втручання на голівці ПЗ. Залишковий тиск в ЗЖП в нормі становить 50–150 мм вод. ст. Тиск більше ніж 160 мм вод. ст. вказув на БГ.

Залишковий тиск в ЗЖП на початку операції у всіх 7 хворих перевищував нормальні показники (від 260 до 320 мм вод. ст.). Після видалення фіброзно змінених тканин голівки ПЗ БГ залишалась у 6 хворих, їм операцію Фрея було доповнено накладанням холедохоєюноанастомозу на петлі тонкої кишки за Ру. В одного хворого після зниження БГ до нормальних величин втручання на жовчних протоках не проводили.

Діагностичну цінність інструментальних методів у виявленні БГ при ХП подано на рис. 3.

Проведене дослідження дозволило нам узагальнити діагностичні критерії БГ при використанні різних методів обстеження хворих на ХП.

На основі проведених досліджень нами розроблено діагностичний алгоритм щодо виявлення БГ при ХП (рис. 4).

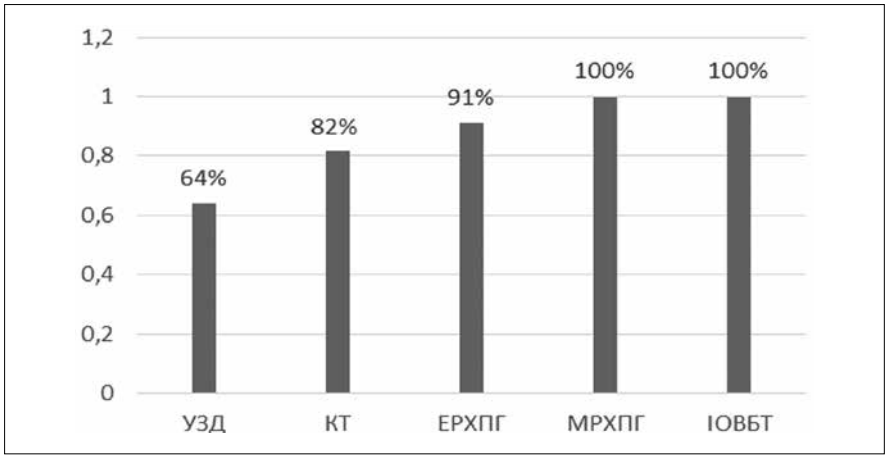


Рис. 3. Чутливість інструментальних методів у діагностиці БГ при ХП.

Таблиця 1
Діагностичні критерії БГ при ХП

Діагностичний метод	Діагностичний критерій
Скарги	Жовтяниця
Анамнез	Жовтяниця, операції на жовчних протоках
Лабораторні дані	Гіпербілірубінемія (за рахунок прямої фракції), підвищення рівня лужної фосфатази
УЗД	Розширення жовчовивідних протоків, інтрапанкреатична кіста, парапанкреатичні кісти
КТ	Розширення жовчовивідних протоків, інтрапанкреатична кіста, парапанкреатичні кісти
ЕРХПГ	Тубулярний стеноз жовчних протоків, його протяжність, супрастенотичне розширення, тривалість пасажу контрасту
МРХПГ	Тубулярний стеноз холедоха, його протяжність, супрастенотичне розширення
ІОВЖП	Розширення холедоха понад 7 мм
ІОВБТ	Біліарний тиск понад 150 мм вод. ст.

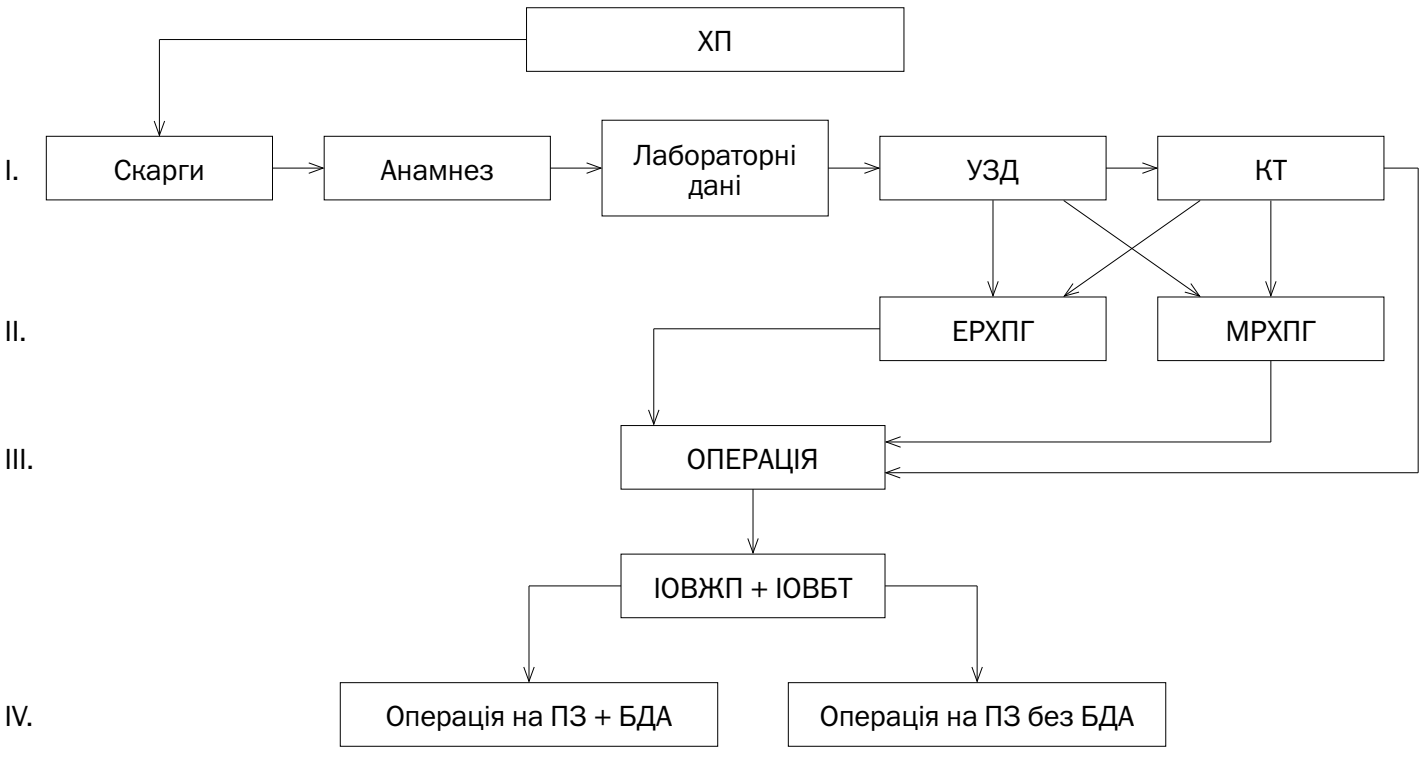


Рис. 4. Діагностичний алгоритм виявлення біліарної гіпертензії при хронічному панкреатиті.

Висновки

Комплексне застосування лабораторних та інструментальних методів дослідження (в т. ч. інтраопераційних) дозволяє виявити приховану БГ при ХП та вибрати адекватний метод хірургічного втручання.

Найбільш чутливими методами діагностики БГ при ХП є ЕРХПГ, МРХПГ та ІОВБТ.

Література:

1. Войновский А. Е. Дифференцированная хирургическая тактика при хроническом панкреатите / А. Е. Войновский. — Автореф. дис. … доктора мед. наук. — Москва, 2008. — 43 с.
2. Гарматина О. Ю. Современные методы неинвазивной визуализации желчевыводящих путей / О. Ю. Гарматина // Клінічна та експериментальна патологія. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 199–204.
3. Проблема хронического панкреатита с позиций терапевта и хирурга / В. Б. Гриневич, Н. А. Майстренко, А. С. Прядко [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т. 12, № 2.— С. 35–55.
4. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль. Как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М. : Медпрактика, 2005. — 175 с.
5. Желчная гипертензия у больных хроническим панкреатитом / С. Д. Добров, А. С. Полякевич, Е. М. Благитко, Г. Н. Толстых // Анналы хирургической гепатологии. — 2012. — № 4. — С. 35.
6. Роль МРТ в выборе тактики ведения пациентов с механической желтухой / М. Е. Зеленцов, Я. Л. Манакова, Г. Н. Толстых, А. П. Дергилев // Бюллетень сибирской медицины. —2012. — № 5. — С. 124–125.
7. Клименко А. В. Сравнительный анализ диагностических возможностей ультразвукового исследования и компьютерной томографии у больных хроническим панкреатитом, которым требуется хирургическое лечение / А. В. Клименко //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2013. — № 1. — С. 103–105.
8. Хирургическая анатомия поджелудочной железы / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак, А. И. Зелинский. — К. : Издательский дом «Аскания», 2011. — 141 с.
9. Сравнение МРХПГ и ЭРХПГ в диагностике механической желтухи / Ж. Н. Кыжыров, Ю. И. Малахова, В. Е. Саютин, А. М. Кужукеев // Вестник КАЗНМУ. — 2015. — № 1. — С. 241–247.
10. Ратчик В. М. Хирургическая коррекция осложненных форм хронического панкреатита / В. М. Ратчик, Ю. А. Гайдар // Сучасна хірургія та колопроктологія. — 2012. — № 4. — С. 53–57.
11. Резолюция Пленума Правления Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Ижевск 19–20 апреля 2012 г.) «Хронический панкреатит» // Анналы хирургической гепатологии. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 118–119.
12. Advanced imaging of chronic pancreatitis / N. E. Chouieri, N. C. Balci, S. Alkaade, F. R. Burton // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2010. — Vol. 12, No 2. — P. 114–120.
13. Hayes J. M. Pancreatic stone and treatment using ERCP and ESWL procedures : a case study and review / J. M. Hayes, S. L. Ding // N. Zealand Med. J. — 2012. — Vol. 125, No 1361. — P. 89–97.
14. The diagnosis of chronic pancreatitis : a systematic review / M. Johnstone, R. Jackson, T. Hanna [et al.] // Pancreatoogy. — 2014. — Vol. 14, No S3. — P. S41.
15. Lerch M. M. Advances in the etiology of chronic pancreatitis / M. M. Lerch, J. Mayerle, A. A. Aghdassi // Dig. Dis. — 2010. — Vol. 28, 2. — P. 324–329.
16. Ma Z. H. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the detection of pancreatic duct stones in patients with chronic pancreatitis / Z. H. Ma, Q. Y. Ma, H. C. Sha // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, No 20. — P. 2543–2546.
17. Morris-Stiff G. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic / G. Morris-Stiff, P. Webster, B. Frost // JOP. — 2009. — Vol. 10, No 3. — P. 280–283.
18. Sahai A. V. How to diagnose and follow early stage disease : the role of endoscopic ultrasound (EUS) / A. V. Sahai // In : Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / Eds. : P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — P. 91–96.
19. di Sebastiano P. Pathophysiology of chronic damage / P. di Sebastiano, F. F. di Mola // In : Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / Eds. : P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — P. 63–69.
20. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis / T. Stevens // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2011. — Vol. 13, No 2. — P. 117–122.
21. Imaging in chronic disease: what is the best / L. Zantedeschi, G. Avesani, R. Negrelli, R. Manferdi // In : Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / Eds. : P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — P. 83–90.

УДК: 616.37–002–06–089

UA Комплексна діагностика біліарної гіпертензії у хворих на хронічний панкреатит

В. І. Пилипчук, С. М. Гедзик, О. Л. Дирів
Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, біліарна гіпертензія, біліарний тиск, діагностика

В статті проведено аналіз чутливості різних інструментальних методів в діагностиці біліарної гіпертензії при хронічному панкреатиті. Найбільш інформативними методами є ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія та інтраопераційне вимірювання біліарного тиску. Вперше узагальнено діагностичні критерії кожного методу щодо біліарної гіпертензії та розроблено діагностичний алгоритм виявлення біліарної гіпертензії при хронічному панкреатиті. Комплексне застосування лабораторних та інструментальних методів дослідження дозволяє виявити приховану біліарну гіпертензію при хронічному панкреатиті та вибрати адекватний метод хірургічного втручання.

УДК: 616.37–002–06–089

RU Комплексная диагностика билиарной гипертензии у больных хроническим панкреатитом

В. И. Пилипчук, С. М. Гедзык, О. Л. Дырив
Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, билиарная гипертензия, билиарное давление, диагностика

В статье проанализирована чувствительность разных инструментальных методов для диагностики билиарной гипертензии при хроническом панкреатите. Наиболее информативными методами являются эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и интраоперационное измерение билиарного давления. Впервые обобщены диагностические критерии каждого метода в отношении билиарной гипертензии и разработан диагностический алгоритм обнаружения билиарной гипертензии при хроническом панкреатите. Комплексное использование лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет обнаружить скрытую билиарную гипертензию при хроническом панкреатите и выбрать адекватный метод хирургического вмешательства.

EN Complex diagnosis of biliary hypertension in patients with chronic pancreatitis

V. I. Pylypchuk, S. M. Hedzyk, O. L. Dyriv
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, biliary hypertension, biliary pressure, diagnostics

The article analyzes the sensitivity of different instrumental methods in the diagnosis of biliary hypertension in chronic pancreatitis. The most informative methods are ERCP, MRHPH and intraoperative measurement of biliary pressure. For the first time it was summarized the diagnostic criteria of each method according to biliary hypertension and developed the diagnostic algorithm for detecting biliary hypertension in chronic pancreatitis. Complex application of laboratory and instrumental methods of investigation allows revealing hidden biliary hypertension in chronic pancreatitis and choosing an adequate method of surgery.

УДК 615.03.1:616.37–002.72

Некоторые клинико-экономические аспекты фармакотерапии у пациентов с хроническим панкреатитом и остеоартрозом

Н. В. Ширинская
БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск, РФ

Ключевые слова: фармакотерапия, клинический и экономический анализ, хронический панкреатит, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

В последние десятилетия в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости как болезнями костно-мышечной системы вообще, так и остеоартрозом (ОА) в частности [1, 3, 11], что соответствует общемировым тенденциям [14]. Как известно, основой симптоматического лечения болевого синдрома у больных ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В связи с высокой распространенностью в популяции как ОА, так хронического панкреатита (ХП) [13, 17], среди пациентов имеется когорта лиц, страдающих одновременно обеими указанными нозологическими формами.

В опубликованных ранее статьях [12, 15, 16] были представлены результаты исследования особенностей течения ХП на фоне приема НПВП. Кроме клинических вопросов нас заинтересовал экономический аспект использования НПВП у наблюдаемых пациентов. Методология клинико-экономического анализа представляет собой сравнительную оценку методов профилактики, диагностики, медикаментозного и иных методов лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение [4, 7].

Целью данного исследования является определение лекарственного препарата из группы НПВП, который не только обеспечивает оптимальный терапевтический эффект при лечении ОА, но и является препаратом, курсовое применение которого существенно снижает риск обострения сопутствующего заболевания — ХП, а следовательно, и финансовые затраты при лечении пациента с данными заболеваниями.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 58 лиц, страдающих как ОА, так и ХП. В качестве альтернативных вмешательств для сравнения эффективности терапии НПВП взят селективный ингибитор ЦОГ-2 (мелоксикам) и неселективный ингибитор ЦОГ-1 (диклофенак).

Пациенты были разделены на две группы:

- 1-я группа — лица, получающие терапию одним из препаратов диклофенака (в дозе 100 мг в сутки) — 26 человек;
- 2-я группа — лица, получающие терапию одним из препаратов мелоксикама (в дозе 15 мг в сутки) — 32 человека.

Из исследования исключались лица, принимающие ацетилсалициловую кислоту и глюкокортикостероиды, больные сахарным диабетом, с травмами и опухолями поджелудочной железы, конкрементами в желчном пузыре и желчных протоках, симптомами почечной и печеночной недостаточности.

С точки зрения достоверности итоговых результатов исследования было обеспечено условие однородности сравниваемых групп по основным факторам, в качестве которых были определены пол и возраст. Из табл. 1 видно, что между группами нет статистически значимых различий по половой структуре и среднему возрасту ($p>0,1$). Длительность приема НПВП составляла не менее трех месяцев, предшествовавших обострению ХП.

Таблица 1
Характеристика наблюдаемых пациентов по возрасту и полу

Группы / Показатели	Пациенты, принимавшие диклофенак (n=26), $\bar{X}\pm mx$	Пациенты, принимавшие мелоксикам (n=32), $\bar{X}\pm mx$	Значимость различий (t/p)
Возраст, лет	57,1±2,0	54,6±1,5	1,0/>0,1
	Min=30 / Max=69	Min=34 / Max=69	
Пол	Мужчины: 15 (57,7%) Женщины: 11 (42,3%)	Мужчины: 18 (56,3%) Женщины: 14 (43,7%)	0,11/>0,1

Индивидуальная регистрационная карта клинико-экономического исследования, помимо сведений о возрасте и половой принадлежности пациента, содержала клиническую информацию (основной диагноз, сопутствующие заболевания, факторы риска), данные о проводимой терапии НПВП (лекарственный препарат, суточная доза), результаты исследования сыворотки крови.

Статистическая обработка проводилась на базе Microsoft Office Excell и Statistica 6.0, с применением методов многофакторного регрессионного, дисперсионного анализа, расчета парциальных коэффициентов связи между изучаемыми явлениями. В необходимых случаях (малая выборка, ненормальное распределение признака в вариационном ряду) статистическая значимость различия между сравниваемыми группами по наблюдаемым показателям оценивалась по критерию U Вилкоксона — Манна — Уитни [2]. При сравнении средних значений непрерывных показателей с нормальным распределением переменных использовали методы параметрической статистики, в частности, рассчитывался t-критерий Стьюдента. Этот же критерий использовался для оценки статистической значимости разности долей. Статистическая значимость различий между сравниваемыми совокупностями по характеру распределения оценивалась по критерию λ [5, 6]. Различия считались значимыми при величине λ, равной и/или большей критического значения — 1,36.

Данные о стоимости лекарственных препаратов были взяты из прайс-листа регионального дистрибьютора ЦВ «Протек» по состоянию на 31 декабря 2014 г.

Результаты и обсуждение

В качестве «мягкого» опосредованного клинического критерия эффективности терапевтического вмешательства в нашем исследовании была взята частота обострений ХП в течение года. Из представленных в табл. 2 данных отчетливо видно, что мелоксикам оказался существенно более эффективным в контексте снижения частоты обострения ХП у больных ОА, чем диклофенак.

Как уже было показано в предыдущих публикациях [12, 15, 16], применение НПВП в амбулаторной терапии у пациентов с ОА и ХП существенным образом влияло на ряд показателей (амилаза, щелочная фосфатаза, липаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), глюкоза, интерлейкин 6 (ИЛ-6), С-реактивный белок) в сыворотке крови больных ХП в период обострения.

В рамках клинико-экономического анализа в качестве прямых клинических критериев эффективности терапии НПВП были приняты доли больных, у которых во время обострения ХП индивидуальные значения амилазы, щелочной фосфатазы, липазы, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, также профили ИЛ-6 и С-реактивного белка были выше граничных значений (50-й процентиль в соответствующих вариационных рядах). По шести показателям из девяти наблюдаемых доля лиц с индивидуальными значениями выше 50-го процентиля в группе пациентов, принимавших диклофенак, была статистически достоверно больше, чем в группе больных, принимавших в амбулаторных условиях мелоксикам (табл. 3).

Таблица 2
Количество обострений ХП в зависимости от вида НПВП

Показатели		НПВП		t/p
		Диклофенак	Мелоксикам	
Обострения ХП (количество/год)	N	25	32	5,1/<0,001
	$\tilde{X}$	3,72	2,47	
	±mx	0,2	0,14	

Таблица 3
Некоторые значения исследованных показателей сыворотки крови в период обострения ХП у больных ОА (доля лиц с индивидуальными значениями выше 50-го процентиля, %)

Группы / Показатели	Пациенты с ХП, принимавшие диклофенак (n=26)	Пациенты с ХП, принимавшие мелоксикам (n=32)	Значимость различий (t/p)
Амилаза	38,5±0,9	0,9±0,01	4,0/<0,001
Щелочная фосфатаза	53,8±1,0	1,0±0,1	4,9/<0,001
Липаза	42,3±1,0	15,6±0,4	2,3/<0,05
ЛДГ	50,0±1,0	9,4±0,3	3,6/<0,001
С-реактивный белок	38,5±0,9	40,6±0,8	0,2/>0,1
ИЛ-6	30,8±0,9	31,3±0,7	0,04/>0,1
АлАТ	53,8±1,0	21,9±0,6	2,6/<0,05
АсАТ	26,9±0,8	34,4±0,7	0,6/>0,1
Глюкоза	61,5±0,9	18,8±0,5	3,6/<0,001

Для расчета затрат учитывалась стоимость фармакотерапии НПВП в течение стандартного по длительности курса лечения — три месяца, т. е. произведение среднесуточной дозы препарата, количества дней приема и средней стоимости 1 мг препарата. Подробные данные представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4
Расчет затрат на курс лечения (90 дней / 3 месяца) препаратами диклофенака (из расчета 100 мг на день лечения)

Лекарственный препарат			Стоимость (рубли)		
Торговое наименование	**Дозировка, упаковка**	**Производитель, страна**	**упаковки**	**1 дня лечения**	**курса лечения**
Вольтарен	50 мг №20	Новартис Фарма АГ, Швейцария / Новартис Фарма С.п.А., Италия	318,16	31,82	2863,50
Диклоген	50 мг №50	Аджио Фармацевтикалз Лтд, Индия	16,76	0,67	60,40
Диклофенак	25 мг №30	ОАО «Биосинтез», Россия	9,59	1,28	115,04
Диклофенак	50 мг №20	Хемофарм А.Д., Сербия	34,37	3,44	309,30
Диклофенак	50 мг №20	Хемофарм А.Д., Сербия / ООО «Хемофарм», Россия	41,86	4,19	376,70
Диклофенак	50 мг №20	ООО «Озон», Россия	16,41	1,64	147,66
Диклофенак	50 мг №30	М.Дж. Биофарм Пвт. Лтд, Индия	12,19	0,81	73,16
Диклофенак	25 мг №30	ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Россия	24,59	3,28	295,02
Диклофенак	50 мг №20	Хемофарм концерн А.Д., Сербия и Черногория	34,25	3,42	308,21
Диклофенак-УБФ	50 мг №20	Хемофарм концерн А.Д., Сербия и Черногория / ООО «Хемофарм», Россия	41,86	4,19	376,74
Диклофенак-ФПО	25 мг №30	ОАО «Уралбиофарм», Россия	11,06	1,47	132,66
Диклофенак-ФПО	25 мг №20	ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия	53,45	10,69	962,10
Наклофен	50 мг №20	ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия	83,16	8,32	748,44
Ортофен	50 мг №20	КРКА, д.д., Ново место, Словения	77,62	7,76	698,54
Минимальная стоимость курса лечения препаратом		Диклоген; Аджио Фармацевтикалз Лтд, Индия			60,40
Максимальная стоимость курса лечения препаратом		Вольтарен; Новартис Фарма АГ, Швейцария / Новартис Фарма С.п.А., Италия			2863,50
Стоимость курса лечения препаратом в среднем					**476,13**

Таблица 5
Расчет затрат на курс лечения (90 дней / 3 месяца) препаратами мелоксикама (из расчета 15 мг на день лечения)

Лекарственный препарат			Стоимость (рубли)		
Торговое наименование	**Дозировка, упаковка**	**Производитель, страна**	**упаковки (средняя)**	**1 дня лечения**	**курса лечения**
Мовалис	7,5 мг №20	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Германия	580,3	58,0	5222,5
Мовалис	15 мг №20	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Германия	683,0	34,2	3073,4
Мелоксикам-Тева	7,5 мг №20	TEVA, Израиль	168,7	16,9	1518,3
Мелоксикам-Тева	15 мг №20	TEVA, Израиль	248,7	12,4	1119,2
Мирлокс	7,5 мг №20	Grodzisk Pharmaceutical Works Polfa Co. Ltd., Польша	193,0	19,3	1737,1
Мирлокс	15 мг №20	Grodzisk Pharmaceutical Works Polfa Co. Ltd., Польша	279,4	14,0	1257,3
Артрозан	7,5 мг №20	ОАО «Фармстандарт», Россия	88,9	8,9	800,1
Артрозан	15 мг №20	ОАО «Фармстандарт», Россия	211,3	10,6	950,7
Мовасин	7,5 мг №20	ОАО «Синтез», Россия	73,3	7,3	659,9
Мовасин	15 мг №20	ОАО «Синтез», Россия	116,6	5,8	524,9
Амелотекс	7,5 мг №20	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	93,5	9,4	841,9
Амелотекс	15 мг №20	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	117,8	5,9	530,1
Минимальная стоимость курса лечения препаратом		ОАО «Синтез», Россия			524,9
Максимальная стоимость курса лечения препаратом		Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Германия			5222,5
Стоимость курса лечения препаратом в среднем					**1519,6**

Как видно из представленных в табл. 4 и 5 данных, наименее затратной оказалась фармакотерапия препаратами диклофенака: средняя стоимость курса лечения составила 476,1 рубля при минимальной и максимальной стоимости соответственно: 60,4 рубля (Диклоген; Аджио Фармацевтикалз Лтд, Индия) и 2863,5 рубля (Вольтарен; Новартис Фарма АГ, Швейцария / Новартис Фарма С.п.А., Италия).

Фармакотерапия препаратами мелоксикама была существенно дороже: в среднем курс лечения стоил пациенту 1519,6 рубля при минимальной и максимальной стоимости соответственно: 524,9 рубля (ОАО «Синтез», Россия) и 5222,5 рубля (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Германия).

В клинико-экономической части исследования учитывались затраты в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) на лечение больных с обострениями ХП в течение этого периода, а также затраты в рамках ОМС при амбулаторном наблюдении (регламентированы «Соглашением о тарифах на оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию на территории Омской области» между Министерством здравоохранения Омской области и Территориальным фондом ОМС Омской области). В рамках исследования средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре была принята равной (в среднем) 10 дням.

В соответствии с этим стоимость одного дня пребывания пациента в отделении гастроэнтерологического профиля оценивается в 1274,2 рублей. При средней длительности стационарного лечения больного ХП 10 дней, стоимость одного случая госпитализации составляет 12 742 рубля. Кроме того, на возмещение расходов лечебно-профилактическому учреждению по «законченному случаю» в связи с госпитализацией больного ХП из средств ОМС выделялось дополнительно 4835,8 рубля, при условии соблюдения стандартов лечения [9]. Т. е., один случай госпитализации больного ХП, в связи с обострением, «стоит» 17 577,8 рубля.

При этом необходимо помнить, что пациент с ХП и ОА находится под диспансерным наблюдением и посещает в течение года не менее трех раз терапевта, а также ревматолога и гастроэнтеролога однократно. Также ему будет проведен регламентированный минимум лабораторных исследований [8, 10] (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, копрограмма), с общей суммой расходов по ОМС — 2983,39 рубля (табл. 6).

Таблица 6
Расчет затрат (в рамках ОМС) амбулаторного наблюдения в течение года пациента с ОА и ХП

Наименование консультации (приема) специалиста или вида лабораторного исследования	Стоимость (рубли)
Терапия участковая (в т. ч. семейная медицина)*	643,20
Ревматология	278,10
Гастроэнтерология	245,80
Общий анализ крови	179,71
Общий анализ мочи	167,64
Биохимический анализ крови (в т. ч. АлАТ, АсАТ, общий белок, альбумин, амилаза, билирубин общий и прямой, γ-глутамилтранспептидаза, глюкоза, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза)	1078,94
Копрограмма	270,00
Диастаза мочи	120,00

Примечание. * приведена стоимость троекратного посещения специалиста в течение года (стоимость однократного посещения 214,4 рубля).

Таким образом, затраты в рамках ОМС на наблюдение и лечение одного больного с ХП и ОА, с учетом среднего числа обострений в год, указанных в табл. 2, составили:

диклофенак: 2983,39+3,72×17 577,8=68 372,81 рубля (в год);

мелоксикам: 2983,39+2,47×17 577,8=46 100,56 рубля (в год).

Следовательно, экономия, обусловленная применением препаратов мелоксикама в амбулаторных условиях у пациента с сочетанием ОА и ХП, составляет 21 972,25 рубля.

Конечно, можно возразить, что пациент чаще всего приобретает лекарственные препараты за счет личных средств (за исключением лиц льготных категорий), но нельзя забывать, что после обострения ХП он будет вынужден приобретать препараты гастроэнтерологического профиля, стоимость курсового приема которых несоизмеримо выше курсового приема НПВП.

При выборе НПВП у таких пациентов необходимо учитывать не только стоимость курсового приема препарата, но показатели терапевтической и экономической эффективности терапии.

Литература:
1. Алексеева Л. И. Эпидемиологические основы остеоартроза: методология, распространенность, факторы риска в этнически неоднородных группах населения России и фармакотерапия : автореф. дис. … д-ра мед. наук. — М., 2000. — 39с.
2. Елисеева И. И. Общая теория статистики: учебник для вузов / И. И. Елисеева, М. М. Юзбашев ; под ред. И. И. Елисеевой. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Финансы и статистика, 2002. — 480 с.
3. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет) / О. М. Фоломеева [и др.] // Терапевтический архив. — 2002. — № 5. — С. 5–11.
4. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, А. С. Юрьев, М. В. Сура. — М. : Издательство «Ньюдиамед», 2004. — 404 с.
5. Малета Ю. С. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине / Ю. С. Малета, В. В. Тарасов. — М. : Изд-во МГУ, 1982. — 178 с.
6. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / Под. ред. А. П. Щербо. — СПб. : СПбМАПО, 2002. — 376 с.
7. Приказ Минздрава РФ от 27 мая 2002 г. № 163 «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.02.2005 № 123 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами».
9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 № 24 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным панкреатитом».
10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.10.2005 № 651 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с другими хроническими панкреатитами».
11. Фоломеева О. М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской федерации / О. М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 2. — С. 4–9.
12. Ширинская Н. В. Хронический панкреатит на фоне приема ингибиторов циклооксигеназы / Н. В. Ширинская, Л. А. Царькова // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 2. — С.88–91.
13. Jupp J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, C. D. Jonson // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, No 3. — P. 219–231.
14. Kesley J. L. Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders / J. L. Kesley, M. C. Hochberg // Ann. Rev. Publ. Hlth. — 1998. — Vol. 8. — P. 379–401.
15. Shirinskaya N. V. Levels interleukin-6; C-reactive protein (CRP), alanine aminotransferaze (ALT), aspartatat aminotransferaze (AST), lactate dehydrogenase (LDG) at the patients with chronic pancreatitis of depending use NSAIDs / N. V. Shirinskaya, L. A. Tcarkova // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, No 3. — P. 357.
16. Shirinskaya N. V. The analysis number of aggravations on patients with the chronic pancreatitis, depending on use non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / N. V. Shirinskaya, L. A. Tcarkova // Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. — P. 356.
17. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. – P. 1252–1261.

УДК 615.03.1:616.37–002.72

RU Некоторые клинико-экономические аспекты фармакотерапии у пациентов с хроническим панкреатитом и остеоартрозом

Н. В. Ширинская
БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск, РФ

Ключевые слова: фармакотерапия, клинический и экономический анализ, хронический панкреатит, остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с остеоартрозом (ОА) и хроническим панкреатитом (ХП). Мелоксикам оказался более эффективным, чем диклофенак, в контексте снижения частоты обострений ХП у больных ОА; а также более существенно влиял на показатели сыворотки крови в период обострения ХП. Несмотря на более дорогой курс лечения мелоксикамом, экономия, обусловленная уменьшением частоты обострений ХП, а следовательно, и материальных затрат у пациента с сочетанием ОА и ХП, составляет 21 972,25 рубля. При выборе НПВП у таких лиц необходимо учитывать не только стоимость курсового приема препарата, но и показатели терапевтической и экономической эффективности терапии.

УДК 615.03.1:616.37–002.72

UA Деякі клініко-економічні аспекти фармакотерапії у пацієнтів з хронічним панкреатитом та остеоартрозом

Н. В. Ширинська
БУЗОО «Медичний інформаційно-аналітичний центр», м. Омськ, РФ

Ключові слова: фармакотерапія, клінічний і економічний аналіз, хронічний панкреатит, остеоартроз, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Проведено порівняльний клініко-економічний аналіз застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у пацієнтів з остеоартрозом (ОА) і хронічним панкреатитом (ХП). Мелоксикам виявився більш ефективним, ніж диклофенак, в контексті зниження частоти загострень ХП у хворих на ОА, а також більш суттєво впливав на показники сироватки крові в період загострення ХП. Незважаючи на більш дорогий курс лікування мелоксикамом, економія, зумовлена зменшенням частоти загострень ХП, а отже і матеріальних витрат у пацієнта з поєднанням ОА і ХП, становить 21 972,25 рубля. При виборі НПЗП в таких осіб необхідно враховувати не тільки вартість курсового прийому препарату, але й показники терапевтичної та економічної ефективності терапії.

EN Some clinical and economic aspects of pharmacotherapy in patients with chronic pancreatitis and osteoarthritis

N. V. Shirinskaya
Omsk State Medical Information and Analysis Center, Omsk, Russian Federation

Keywords: pharmacotherapy, clinical and economic analysis, chronic pancreatitis, osteoarthritis, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs).

The comparative clinical and economic analysis of the application of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in patients with chronic pancreatitis (CP) and osteoarthritis (OA) was conducted. Meloxikam appeared more effective, than diclofenac, in the context of decrease in frequency of CP exacerbations in patients with OA; and also more significantly influenced blood serum indicators in the period of CP aggravation. Despite more expensive course of treatments with meloxikam, the economy caused by reduction of frequency of CP aggravations and consequently also material inputs in the patient with a combination of OA and CP, makes 21 972.25 rubles. At a choice of NSAIDs in such patients it is necessary to consider not only the cost of drug course, but indicators of therapeutic and economic efficiency of therapy.

УДК 616.37–006.2–036

Опухоль Frantz — Gruber

А. П. Кошель[1,2], С. С. Клоков[1,2], К. М. Попов[1], С. В. Вторушин[2,3], М. В. Завьялова[2,3], И. В. Степанов[2,3], Т. В. Дибина[1], Е. Б. Миронова[1,4], Е. С. Дроздов[4], В. А. Авхименко[5]

[1]ОГАУЗ Медицинский центр им. Г. К. Жерлова (Северск, РФ)
[2]ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (Томск, РФ)
[3]ФГБНУ Томский НИИ онкологии (Томск, РФ)
[4]ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер (Томск, РФ)
[5]ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (Северск, РФ)

Ключевые слова: поджелудочная железа, опухоль поджелудочной железы, опухоль Frantz'a, иммуногистохимия, лечение

Солидно-псевдопапиллярная опухоль (solid pseudopapillary tumor, SPPT) является редкой опухолью поджелудочной железы (ПЖ) с неизвестным гистогенезом. В большинстве сообщений она рассматривается как пограничная злокачественная опухоль с хорошим прогнозом (5-летняя выживаемость превышает 97%) [2, 7, 10, 12, 15, 18].

По статистике частота обнаружения данной опухоли составляет 1% от всех опухолей экзокринной части ПЖ, причем в последнее время имеется тенденция к повышению частоты встречаемости этой патологии. С накоплением клинических данных исследователи предполагают, что SPPT могут составлять более 24% всех хирургически резецированных кистозных новообразований ПЖ и около 30% всех опухолей ПЖ у пациентов до 40 лет [1, 8].

Впервые данная опухоль была диагностирована в 1927 г. у 19-летней девушки, но в качестве особой формы описана только в 1959 г. V. K. Frantz [5].

Этиология и факторы риска развития SPPT, к сожалению, остаются неизвестными. Данные опухоли выявлялись у беременных женщин и пациентов, перенесших травму, но убедительных доказательств, которые позволили бы считать эти факторы причиной возникновения SPPT, не получено. По мнению Г. А. Сташук и соавт. (2006) беременность, как и травма, провоцируют проявление симптомов уже имевшегося ранее образования.

T. Papavramidis с соавт. (2005), проведя анализ 718 случаев диагностики SPPT, приведенных в англоязычной литературе, указывают, что чаще всего данное заболевание диагностируют у молодых женщин, средний возраст которых составляет 22 года. Справедливости ради следует отметить, что существуют описания данных опухолей и у детей, и у мужчин [7, 13, 17, 18].

Клиническая картина при SPPT, как правило, неспецифична. Пациенты могут предъявлять жалобы на диспепсию, немотивированную потерю массы тела, тошноту, рвоту, а также наличие объемного образования в брюшной полости. Практически в половине случаев опухоль является находкой при обследовании по поводу другой патологии [1].

Крайне редко (при локализации в области головки ПЖ) опухоль может вызвать обтурацию желчных протоков с развитием механической желтухи. Описаны случаи спонтанного разрыва опухоли с развитием гемоперитонеума. Крайне редко опухоль манифестирует как острый панкреатит или как посттравматические кисты ПЖ [6, 16].

Рентгеноскопия, ультрасонография и компьютерная томография играют ведущую роль в диагностике SPPT.

При компьютерной томографии опухоль имеет вид четко очерченного округлого гиподенсного образования, представленного солидным и кистозным компонентами в различных соотношениях без внутренних перегородок. Опухоль отграничена от окружающей ткани ПЖ и имеет фиброзную капсулу, в которой могут встречаться кальцинаты [14]. Солидная часть располагается преимущественно по периферии и при внутривенном усилении накапливает контраст [9].

На ультрасонографии неоплазма представлена как изо- или гипоэхогенное образование на фоне неизмененной паренхимы ПЖ.

Пункционная биопсия может помочь в установлении диагноза до операции, однако большинство исследователей сходятся на том, что в этом нет необходимости [1, 4].

Дифференциальный диагноз проводится с кистозными или солидными образованиями ПЖ. В том числе с псевдокистой, муцинозной опухолью, цистаденомой, карциномой, панкреатобластомой, гемангиомой, лимфангиомой и, наконец, ангиосаркомой.

Воспалительная псевдокиста обычно появляется после травмы брюшной полости или эпизода острого панкреатита. Для эндокринной опухоли характерен старший возраст больного. Панкреатобластома чаще встречается у мужчин. Опухоли ацинарной ткани всегда являются злокачественными, злостными и практически одинаково часто встречаются у мужчин и женщин в возрасте 60–70 лет [1, 5].

Радикальная резекция, в случае если это технически выполнимо, является методом выбора в лечении SPPT. При этом могут быть использованы любые методики: операция Whipple's, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция ПЖ, энуклеация или иссечение опухоли. Единичные метастазы из печени должны быть удалены.

Пункционное лечение не показано. Химиотерапия не имеет доказанной эффективности.

Прогноз после удаления опухоли, как правило, благоприятный, даже при метастазах или рецидивах опухоли [11]. Пути метастазирования опухоли: лимфатические узлы, печень, селезенка, мезоколон [1].

При гистологическом исследовании в большинстве случаев выявляют солидномономорфный рост по периферии опухоли, поскольку в центре опухолевые клетки становятся дискогезивными и формируют псевдопапиллы, окруженные пустотами. Дегенеративные изменения могут прогрессировать не только с образованием псевдопапилл; в ряде случаев отмечается обширный фиброз внутри опухоли с очагами кальцификации и оссификации, большим количеством пенистых макрофагов, кровоизлияниями, отложениями кристаллов холестерина.

На сегодняшний день в диагностике SPPT ведущее значение имеет иммуногистохимическое исследование, при котором определяют экспрессию эпителиальных (MNF116; CAM5,2; BerEP4; EMA и др.), эндокринных (синаптофизин) и меланинклеточных (HMB45) маркеров.

Различные синонимы: папиллярная кистозная неоплазма, папиллярная эпителиальная неоплазма, папиллярная и кистозная опухоль, папиллярная и кистозная эпителиальная карцинома, папиллярная и солидная неоплазма, солидная и кистозная опухоль ацинарной клетки и, наконец, опухоль Грюбер — Фрэнца (Фрэнца — Грюбер) затрудняют оценку частоты встречаемости опухоли, поэтому реальные данные об уровне SPPT оценить сложно. В 1996 г. Всемирная организация здравоохранения переименовала эту опухоль в солидно-псевдопапиллярную опухоль для международной гистологической классификации опухоли экзокринной части ПЖ.

Мы представляем наблюдение молодой женщины, у которой SPPT ПЖ была выявлена случайно.

Больная М., 1981 г. р. поступила в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» 24.11.2014 г. в плановом порядке. При поступлении предъявляла жалобы на наличие пальпируемого образования в левом подреберье. Других жалоб со стороны органов пищеварения нет. Питается удовлетворительно. Масса тела стабильная. Дизурии нет.

Из анамнеза известно, что в мае-июне 2014 г. на фоне полного здоровья самостоятельно заметила появление образования в левом подреберье при движении, в положении лежа. Со временем образование увеличивалось в размере. В начале ноября 2014 г. образование стало чувствоваться руками, появилось визуальное «выбухание» живота.

МРТ брюшной полости с болюсным введением содержащего гадолиний контрастного вещества от 29.10.2014 г.: печень не увеличена, признаков патологического накопления парамагнетика не выявлено. В области хвоста ПЖ определяется кистозное образование с белковым содержимым с тонкой капсулой, неоднородное по структуре с признаками пристеночного объемного мягкотканного компонента, накапливающего парамагнетик в венозную фазу (рис. 1).

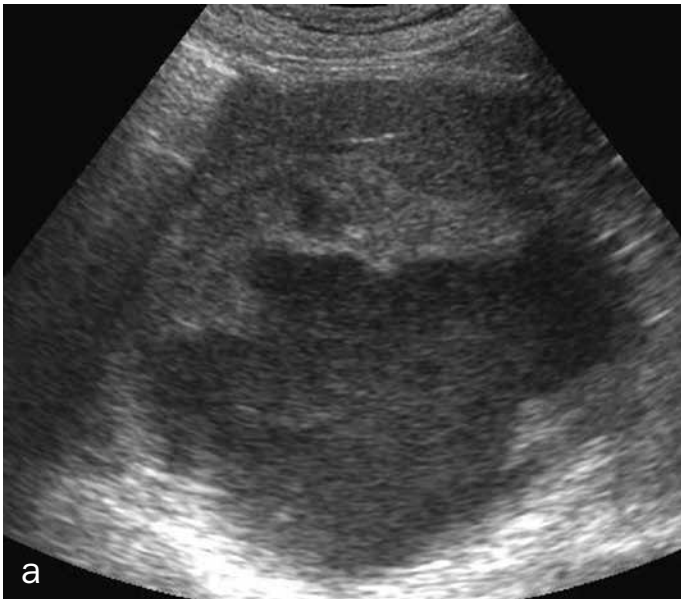
Тело ПЖ растягивается по поверхности кисты, стенка желудка оттеснена и имеет острые углы на границе с опухолью. Вирсунгианов проток не расширен. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Заключение: МР-признаки серозной цистаденомы хвоста ПЖ, целесообразна морфологическая верификация.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование от 25.11.2014 г. ПЖ: контуры неровные и нечеткие на уровне хвоста. Размеры: головка 22 мм, тело 15 мм, эхогенность повышена, структура неоднородная. В проекции хвоста гипо-анэхогенное образование округлой формы 100×89×96 мм, с относительно толстой до 5–8 мм гиперэхогенной стенкой и неоднородным содержимым — пристеночно гиперэхогенные массивные наложения (рис. 2, 3а, б), в большом количестве смещаемая эховзвесь.

Рис. 1. МР-томография: киста в проекции хвоста ПЖ (описание в тексте).

Рис. 2. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 2D-режим — кистозное образование в проекции хвоста ПЖ: 1 — ПЖ; 2 — кистозное образование с неоднородным содержимым.



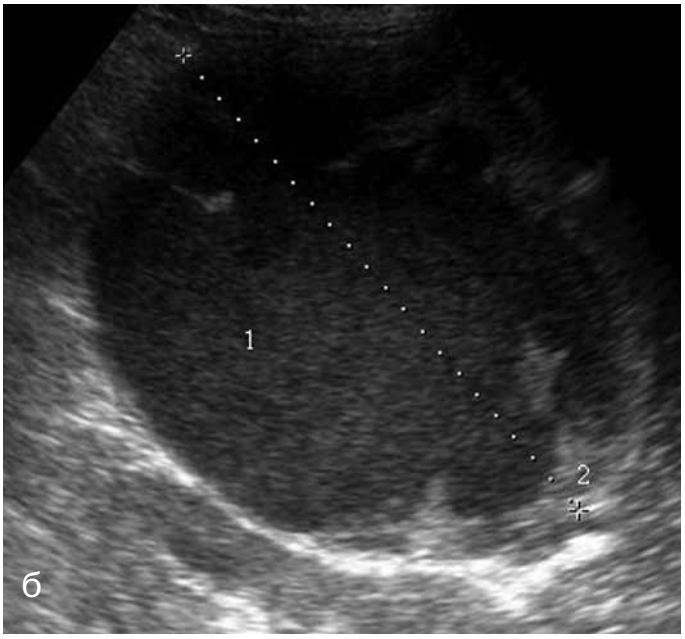


Рис. 3. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 2D-режим: а) неравномерно утолщена стенка кистозного образования за счет гиперэхогенных наложений с неоднородной структурой; б) 1 — полость кисты; 2 — стенка кисты.

При трехмерном ультразвуковом исследовании (рис. 4а) после постобработки в полупрозрачном режиме со сглаживанием поверхности — внутренний контур образования бугристый, фрагментами с резко гиперэхогенными линейными включениями — фиброзные изменения, стенка на срезе значительно утолщена (рис. 4б).

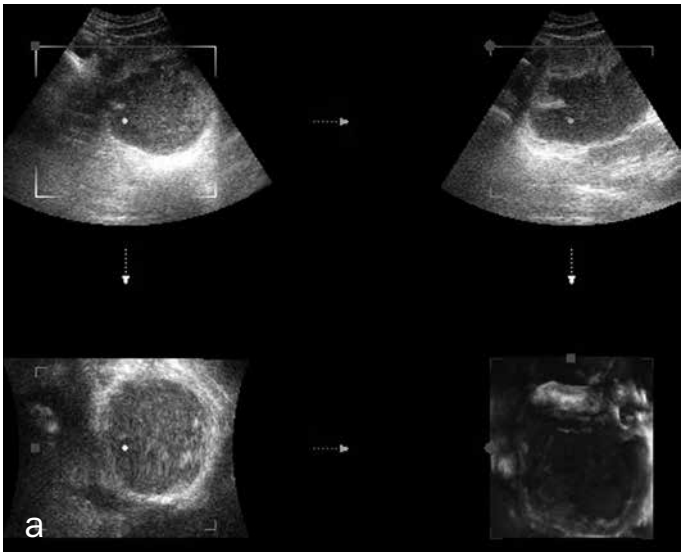
В режиме ЦДК кровоток по периферии данного образования, сосуды хвоста ПЖ несколько оттеснены кпереди, образование имеет собственную сосудистую ножку (рис. 5, с. 77), в режиме аппаратной функции мультислайсинг при ротации трехмерного массива хорошо визуализируется связь с паренхимой ПЖ (рис. 6).

Заключение: образование с неоднородной структурой в проекции хвоста ПЖ.

ФГДС: патологии рельефа слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки нет.

На основании данных предоперационного обследования выставлен диагноз: Киста хвоста ПЖ? Киста забрюшинного пространства слева?

26.11.2014 г. выполнена операция: резекция хвоста ПЖ. Верхнесрединная лапаротомия. Печень не изменена. Вскрыта сальниковая сумка — имеется кистозное образование размером 10×10 см, которое исходит из хвоста ПЖ. Ткань железы обычной окраски и консистенции, не увеличена. Селезенка не заинтересована. Рассечена брюшина, киста с хвостом ПЖ выведена в рану (рис. 7). При выделении кисты выявлено, что к ней подходит артерия до 3 мм в диаметре и выходит вена диаметром до 6–7 мм. Ткань хвоста ПЖ распластана по кисте, местами в виде островков. Выполнена резекция хвоста ПЖ с образованием. Контроль на гемостаз и инородные тела, послойное ушивание раны передней брюшной стенки. Установлен назогастральный зонд.



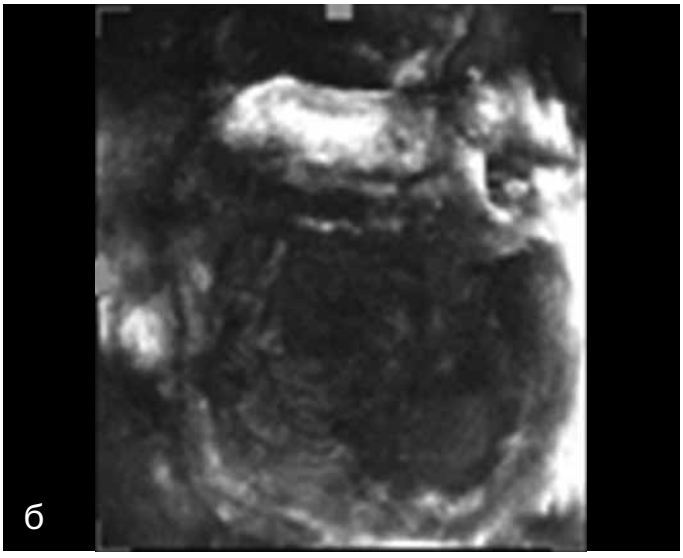


Рис. 4. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 3D-режим: а) три взаимно перпендикулярные плоскости формируют трехмерный массив; б) трехмерная реконструкция — кистозное образование с толстой стенкой и бугристым внутренним контуром.

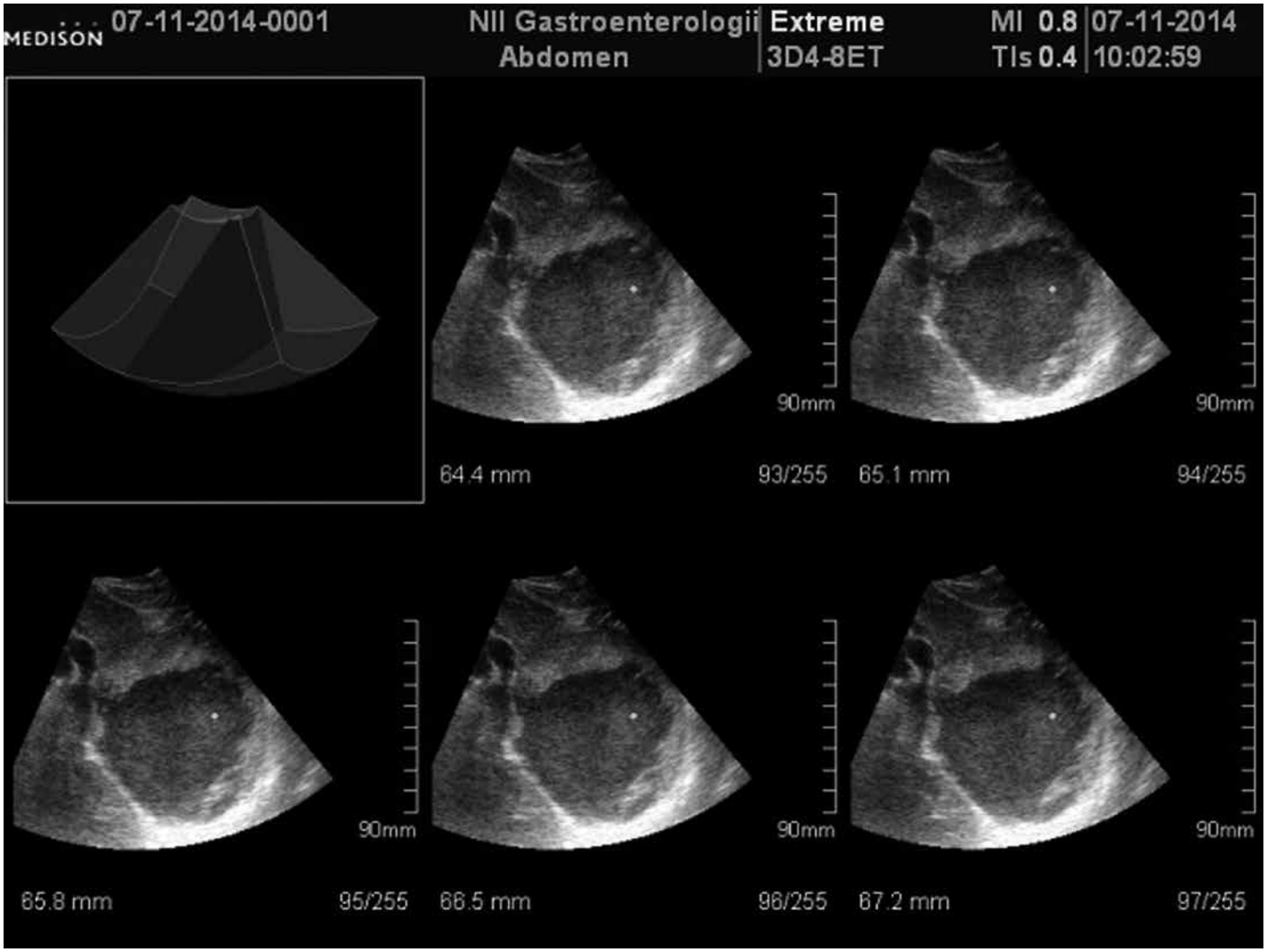


Рис 6. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, 3D-режим, функция мультислайсинг, шаг среза 0,7 мм — связь образования с паренхимой ПЖ.

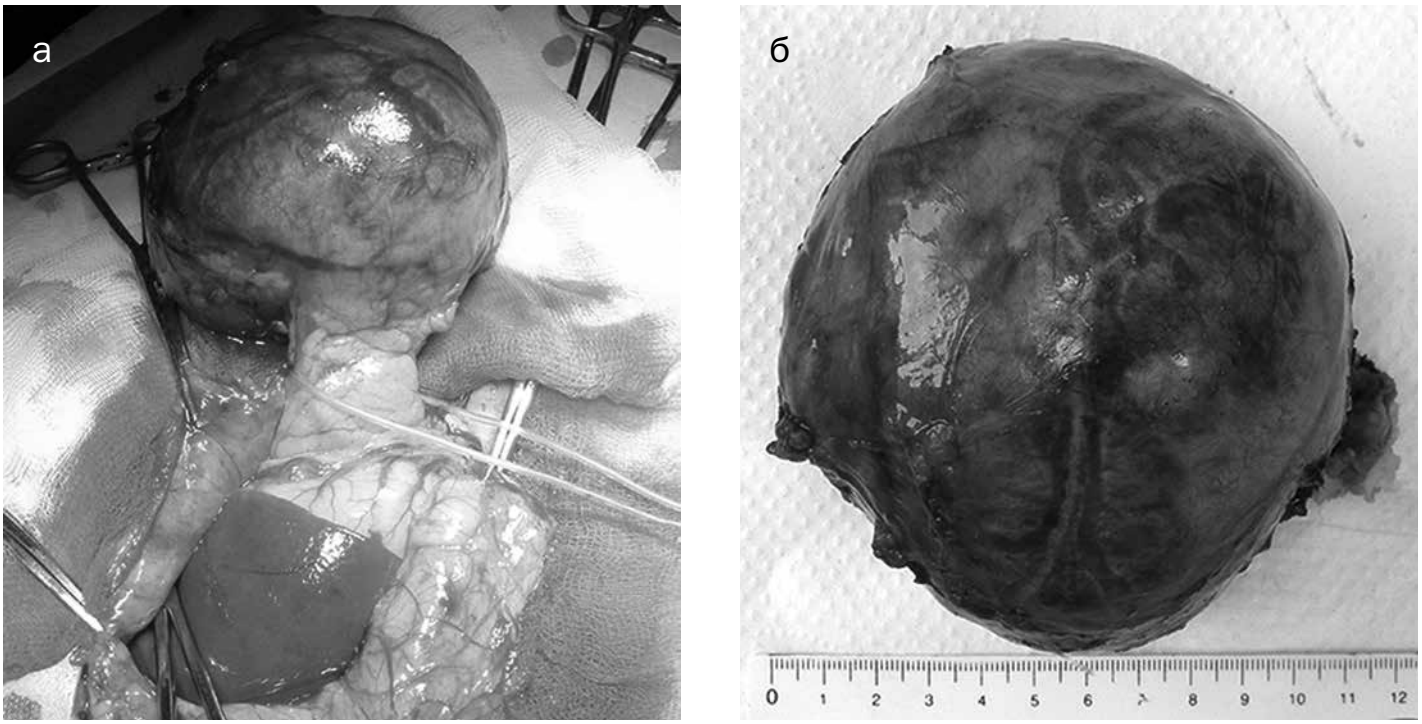


Рис. 7. а) киста выведена в рану передней брюшной стенки; б) удаленная киста (описание в тексте).

Препарат: киста 10×10 см, с фрагментом ПЖ. На разрезе киста с плотной стенкой, внутренняя поверхность выстлана железистой тканью светло-коричневого цвета, в просвете геморрагическое содержимое без сгустков (рис. 8).

Морфологическое исследование новообразования: в препаратах из макроскопически определяющегося кистозного образования выявлена опухолевая ткань, представленная мономорфными клетками полигональной и неправильной формы, с эозинофильной цитоплазмой. Ядра клеток нормохромные, овальные или угловатые. Митозы в клетках не определяются. Гистархитектоника опухоли неоднородная, местами опухолевые клетки расположены радиально вокруг фиброваскулярных тяжей, формируя псевдопапиллярные и микропапиллярные структуры (рис. 9а, с. 77), а также структуры типа розеток и солидные поля (рис. 9б, с. 77). Строма опухоли представлена тонкими гиалинизированными фиброзными прослойками. В части полей зрения внеклеточно определяется скопление розовых масс. Капсула опухоли представлена гиалинизированной фиброзной тканью. В некоторых участках в толще капсулы определяются замурованные фокусы опухолевой ткани. Распространения опухоли за пределы капсулы нет. Некрозов опухолевой ткани нет. Со стороны капсулы к опухоли прилежит ткань ПЖ. Дольчатая структура железы сохранена, островки Лангерганса типичного строения.

Рис. 8. Макропрепарат. Новообразование солидно-кистозного строения на разрезе (описание в тексте).

Для уточнения гистотипа новообразования проведено иммуногистохимическое исследование.

В опухолевых клетках отсутствует экспрессия цитокератина AE1/AE3 (Clone AE1/AE3, Dako), цитокератина 7 (Clone OV-TL 12/30, Dako), хромогранина A (Polyclonal, Dako), синаптофизина (Clone SY38, Dako), CEA (Clone II-7, Dako). Большинство клеток опухоли имеют позитивное цитоплазматическое окрашивание к виментину (Clone V9, Dako), α_1-антитрипсину (Polyclonal, Dako), отмечается фокальное ядерно-цитоплазматическое окрашивание к β-катенину (Clone E247, abcam). В клетках опухоли отмечается позитивное мембранное окрашивание к CD56 (Clone 123C3, Dako), позитивное перинуклеарное окрашивание виде dot-like к CD99 (Clone 12E7, Dako) и CD10 (Clone 56C6, Dako), ядерное окрашивание к Cyclin D1 (Clone EP12, Dako) и рецептору прогестерона (Receptor Clone PgR636, Dako). Индекс пролиферативной активности, оцененный по ядерному окрашиванию в клетках опухоли Ki-67 (Clone MIB-1, Dako), был менее 0,5%. Результаты проведенного исследования представлены на рис. 10 (с. 78).

Заключение: солидно-папиллярная опухоль ПЖ (опухоль Frantz — Gruber) с пограничным (неопределенным) потенциалом злокачественности (учитывая отсутствие признаков сосудистой и экстракапсулярной инвазии, некрозов, ядерного полиморфизма, низкую пролиферативную активность клеток).

04.12.2014 г. (8-е сутки) пациентка выписана под наблюдение врача по месту жительства.

Пациентка осмотрена через 6 месяцев в июне 2015 г. Жалоб не предъявляет, работает на прежнем месте, данных за рецидив и прогрессирование процесса нет.

В заключение следует еще раз отметить, что солидно-псевдопапиллярная опухоль является редким новообразованием с низким потенциалом злокачественности, которым чаще страдают молодые женщины. Верификация опухолей ПЖ, в первую очередь нейроэндокринных и опухолей со сложным и неясным гистогенезом, невозможна без комплексного морфологического исследования с использованием современных методов диагностики — иммуногистохимии и электронной микроскопии. Правильно поставленный диагноз имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики лечения пациентов с новообразованиями ПЖ и определения прогноза. Удаление опухоли является методом выбора и дает хорошие отдаленные результаты.

Литература:
1. Гордиенко Е. Н. Морфологическая и молекулярно-биологическая характеристика солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы / Е. Н. Гордиенко. — Дисс. … канд. мед. наук. М., 2014. — 140 с.
2. Сташук Г. А. Солидно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы (два клинических наблюдения) / Г. А. Сташук, Л. Е. Гуревич, М. В. Мокин // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2006. — № 3. — С. 52–58.
3. Byron E. C. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology / E. C. Byron // South Med. J. — 1998. — Vol. 91. — P. 973–977.
4. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features / R. H. Bardales, B. Centeno, J. S. Mallery [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. — 2004. — Vol. 121. — P. 654–662.
5. Frantz V. K. Tumors of the pancreas / V. K. Frantz // In : Atlas of tumor pathology. — Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology, 1959. — P. 32–33.
6. Frantz's tumour of the pancreas presenting as a post-traumatic pseudocyst / B. Hansson, G. Hubens, M. Hagendorens [et al.] // Acta Chir. Belg. —1999. — Vol. 99. — P. 82–84.
7. Meshikhes A.-W. N. Pancreatic pseudopapillary tumor in a male child / A.-W. N. Meshikhes, R. Atassi // J. Pancreas. — 2004. — Vol. 5. — P. 505–511.
8. Papavramidis T. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas : review of 718 patients reported in English literature / T. Papavramidis, S. Papavramidis // J. Amer. Coll. Surg. — 2005. — Vol. 200. — P. 965–972.
9. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFRA mutations / D. Cao, C. Antonescu, G. Wong [et al.] // Modern Pathol. — 2006. — Vol. 19. — P. 1157–1163.
10. Solid — pseudopapillary tumor of the pancreas: a surgical enigma? / R. C. Martin, D. S. Klimstra, M. F. Brennan, K. C. Conlon // Ann. Surg. Oncol. — 2002. — Vol. 9. — P. 35–40.
11. Solid and cystic papillary neoplasm of the pancreas: a rare tumour in young women / T. Darius, J. Brouwers, H. Van Dijck, P. Bernard // Acta Chir. Belg. — 2006. — Vol. 106. — P. 726–729.
12. Solid and cystic papillary neoplasms of the pancreas : report of four cases / M. Zeytunlu, O. Firat, D. Nart [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 15. — P. 178–782.
13. Solid cystic tumor of the pancreas in elderly men : report of a case / H. Takahashi, K. Hashimoto, H. Hayakawa [et al.] // Japan J. Surg. — 1999. — Vol. 29. — P. 1264–1267.
14. Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumour using CT and MRI / J. H. Lee, J. S. Yu, H. Kim [et. al.] // Clin. Radiol. — 2008. — Vol. 63, No 9. — P. 1006–1014.
15. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas : report of a case after a 10-year follow-up and review of the literature / I. Petrakis, N. Vrachassotakis, N. Kogerakis [et al.] // Pancreatology. — 2001. — Vol. 1. — P. 123–128.
16. Solid pseudopapillary tumor as a possible cause of acute pancreatitis. / J. Sakagami, K. Kataoka, Y. Sogame [et al.] // J. Pancreas (online). — 2004. — Vol. 5. — P. 348–352.
17. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children : report of four cases and review of the literature / W. Rebhandl, F. X. Felberbauer, S. Puig [et al.] // J. Surg. Oncol. — 2001. — Vol. 76. — P. 289–296.
18. Therapeutic strategy of papillary cystic and solid neoplasm: a rare non-endocrine tumor of the pancreas in children / A. Raffel, K. Cupisti, M. Krausch [et al.] // Surg. Oncol. — 2004. — Vol. 13. — P. 1–16.

УДК 616.37–006.2–036

RU Опухоль Frantz — Gruber

А. П. Кошель[1,2], С. С. Клоков[1,2], К. М. Попов[1], С. В. Вторушин[2,3], М. В. Завьялова[2,3], И. В. Степанов[2,3], Т. В. Дибина[1], Е. Б. Миронова[1,4], Е. С. Дроздов[4], В. А. Авхименко[5]
[1]ОГАУЗ Медицинский центр им. Г. К. Жерлова (Северск, РФ)
[2]ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (Томск, РФ)
[3]ФГБНУ Томский НИИ онкологии (Томск, РФ)
[4]ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер (Томск, РФ)
[5]ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (Северск, РФ)

Ключевые слова: поджелудочная железа, опухоль поджелудочной железы, опухоль Frantz'а, иммуногистохимия, лечение

Представлен результат лечения молодой пациентки с солидно-псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы. Данная опухоль является чрезвычайно редкой и выявляется, как правило, случайно во время профилактических осмотров либо при достижении опухолью больших размеров. Наличие кистозного образования на поджелудочной железе следует рассматривать, в том числе, и с позиции возможности выявления солидно-псевдопапиллярной опухоли. Прогноз заболевания благоприятный, рецидивы редки.

УДК 616.37–006.2–036

UA Пухлина Franz — Gruber

А. П. Кошель[1,2], С. С. Клоков[1,2], К. М. Попов[1], С. В. Вторушін[2,3], М. В. Зав'ялова[2,3], І. В. Степанов[2,3], Т. В. Дібіна[1], Є. Б. Міронова[1,4], Є. С. Дроздов[4], В. О. Авхіменко[5]
[1]ОДАУОЗ Медичний центр ім. Г. К. Жерлова (Сіверськ, РФ)
[2]ДБОУ ВПО СібДМУ МОЗ Росії (Томськ, РФ)
[3]ФДБНУ Томський НДІ онкології (Томськ, РФ)
[4]ОДАУОЗ Томський обласний онкологічний диспансер (Томськ, РФ)
[5]ФДБУ СібФНКЦ ФМБА Росії (Сіверськ, РФ)

Ключові слова: підшлункова залоза, пухлина підшлункової залози, пухлина Frantz'а, імуногістохімія, лікування

Представлений результат лікування молодої пацієнтки з солідно-псевдопапілярною пухлиною підшлункової залози. Дана пухлина є надзвичайно рідкісною і виявляється, зазвичай, випадково під час профілактичних оглядів або при досягненні пухлиною великих розмірів. Наявність кістозного утворення на підшлунковій залозі слід розглядати, в тому числі, з позиції можливості виявлення солідно-псевдопапілярної пухлини. Прогноз захворювання сприятливий, рецидиви рідкісні.

EN Gruber — Frantz tumor

A. P. Koshel[1,2], S. S. Klokov[1,2], K. M. Popov[1], S. V. Vtorushin[2,3], M. V. Zav'yalova[2,3], I. V. Stepanov[2,3], T. V. Dibina[1], Y. B. Mironova[1,4], Y. S. Drozdov[3], V. A. Avkhimenko[5]
[1]Medical center n. a. G. K. Zherlov, Seversk, Russian Federation
[2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
[3]Tomsk Research Institute of Oncology, Tomsk, Russian Federation
[4]Tomsk Regional Oncological Clinic, Tomsk, Russian Federation
[5]Siberian Federal Research & Clinical Centre of the Federal Medical & Biological Agency, Seversk, Russian Federation

Key words: pancreas, pancreatic tumor, Frantz tumor, immunohistochemistry, treatment

The result of treatment of young female patient with solid pseudopapillary tumor of the pancreas is reported. This tumor is extremely rare and is revealed, as a rule, accidentally during periodic screening or when the tumor achieves the large size. The presence of a cyst on the pancreas should be considered, in particular, from the position of possible detection of a solid pseudopapillary tumor. The disease prognosis is favorable, recurrence is rare.

УДК 616.33–002.44–022:579.835.12J–07

Сравнительная оценка диагностических тестов определения Helicobacter pylori и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни

Я. С. Циммерман[1], Ю. А. Захарова[2], В. Е. Ведерников[2]
[1]ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, РФ;
[2]ФГБУЗ Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, РФ

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, информативность диагностических тестов, видовой состав мукозной микрофлоры желудка, гастрит, язвенная болезнь

Открытие в 1983 г. *Helicobacter pylori* (HP) — спиралевидной бактерии, колонизирующей слизистую оболочку желудка (СОЖ), связано с именами австралийских ученых B. Marshall и J. Warren [36]. За прошедшие 30 лет была установлена этиологическая роль HP в развитии неатрофического антрального хронического гастрита (ХГ) типа В, который именуют HP-ассоциированным ХГ, а также в патогенезе HP-ассоциированных форм язвенной болезни (ЯБ), дистального рака желудка (РЖ) и мальтомы (MALT-лимфомы) желудка низкой степени злокачественности [17].

Вместе с тем нет сомнения в том, что ЯБ и РЖ — это не местные инфекционные патологические процессы в желудке, а общие полиэтиологические гастроэнтерологические заболевания со сложным патогенезом, в развитии которых HP-инфекции принадлежит важная, но не решающая роль. Об этом свидетельствует возможность развития ЯБ и РЖ без участия HP: это HP-негативные формы ЯБ, частота которых достигает 20–30% от числа дуоденальных и 40–50% от числа желудочных язв [18, 19, 20, 22, 23, 26, 31, 33], и проксимальный (кардиальный) РЖ, также не связанный с HP-инфекцией [15, 21, 27, 29, 30, 32, 34]. Выдающийся клиницист и ученый В. Х. Василенко утверждал: «Язва является местным проявлением каких-то общих нарушений» [1]. P. Correa [27] — один из наиболее авторитетных исследователей, изучающих проблему РЖ — считает развитие РЖ многофакторным и многоступенчатым процессом. Согласно Сиднейской классификационной системе, существуют и HP-независимые формы ХГ: аутоиммунный ХГ (тип А), токсико-химический ХГ (тип С) и особые формы ХГ (эозинофильный, гранулематозный, радиационный) [8, 35].

Как известно, HP-инфекция широко распространена в мире: до 60% популяции на всех континентах Земли инфицировано HP, однако ЯБ развивается только у 12–15% инфицированных, дистальный РЖ — у 1%, а мальтома желудка — у 0,5% [30, 32]. Большинство (до 70%) инфицированных людей являются здоровыми (бессимптомными) бактерионосителями, часто на протяжении всей жизни. Тем не менее, точная диагностика HP-инфекции имеет важное значение, прежде всего при HP-ассоциированных ХГ, ЯБ и РЖ, для обоснования эрадикационной терапии [9, 15, 32, 34].

Сравнительная оценка различных диагностических тестов определения *Helicobacter pylori*

За прошедшие годы разработано множество диагностических методов — инвазивных и неинвазивных. Среди инвазивных методов получил признание гистологический метод определения HP в биопсийном материале, окрашенном метиленовым синим, по Граму, по Гимзе или по Вартину — Старри (чувствительность 90%, специфичность 97%). Одно время его даже называли золотым стандартом в диагностике HP [9]. Особенно удобным для практических врачей оказался уреазный экспресс-тест с биопсийным материалом.

Для массовых эпидемиологических обследований более всего пригоден серологический метод определения антител — иммуноглобулинов (Ig) классов G и A — к HP в сыворотке крови (чувствительность 64,0–98,4%, специфичность 88,4–95,0%).

Из неинвазивных методов диагностики HP высокую оценку получили уреазный дыхательный тест с ^{13}C-мочевиной (чувствительность 64–99%, специфичность 75–95%), метод определения антигенов HP в фекалиях (определение антигена HP в кале — НРБА) с помощью тест-системы (чувствительность 92–94%, специфичность 94–97%) и полимеразная цепная реакция (чувствительность 96,7%, специфичность 100,0%) [7, 28, 34]. Важно отметить, что исследование эффективности эрадикации HP должно проводиться не ранее чем через 4 недели после окончания курса лечения [28].

В то же время были установлены и определенные недостатки всех тестов, используемых для диагностики

HP-инфекции. Так, при применении серологического метода определения в сыворотке крови антител к HP нельзя исключить возможности перекрестного реагирования антител. Кроме того, антитела к HP сохраняются в крови в течение 6 месяцев после успешной эрадикации возбудителя, что не позволяет применять этот метод для оценки эффективности курса эрадикационной терапии. При использовании полимеразной цепной реакции возможны ошибки, обусловленные сходством ДНК-фрагментов HP и других микроорганизмов. Уреазные тесты не обеспечивают достоверных результатов, поскольку уреазная активность присуща не только HP, но и другой мукозной микрофлоре (М-микрофлоре), колонизирующей СОЖ при ХГ, ЯБ и РЖ. При цитологическом и гистологическом исследовании биоптатов СОЖ ошибочное заключение возможно из-за близости структуры HP и некоторых других микроорганизмов, обнаруженных в желудке [7].

Гиподиагностика HP-инфекции может объясняться либо низкой колонизацией HP биоптатов СОЖ, либо иммунодефицитным состоянием [7].

Основные требования (критерии), предъявляемые к тестам, определяющим наличие HP в СОЖ:

- высокая чувствительность и специфичность;
- простота (доступность);
- отсутствие необходимости в дефицитном оборудовании;
- быстрота получения ответа;
- минимальность материальных затрат (экономичность).

Маастрихтский консенсус-4 по диагностике и лечению HP-ассоциированных заболеваний (Дублин, 2011) рекомендует для принятия решения о назначении антибактериальных и антисекреторных средств в качестве диагностических методов уреазный экспресс-тест, серологический тест определения антител к HP, уреазный дыхательный тест с ^{13}C-мочевиной и HPЭА, отдавая предпочтение двум последним.

Ряд исследователей считают, что диагностика HP-инфекции должна быть комплексной [6, 28]. Вместе с тем до сих пор не определены критерии отбора тестов, которые должны входить в этот комплекс.

Таким образом, многие вопросы, связанные с выявлением HP у больных с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с HP-инфекцией, и определение оптимального комплекса диагностических тестов, которые призваны помочь клиницистам в решении важнейшей задачи — выяснении роли этого микроорганизма в развитии указанных болезней, весьма актуальны и еще ждут своего решения.

Мы поставили целью настоящего исследования разработку стандартного комплекса диагностических методик по определению HP-инфекции у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в эндоскопическом отделении стационара Пермского клинического центра ФМБА России в 2010–2011 гг. были обследованы 102 пациента с гастродуоденальными заболеваниями, предъявлявших активные жалобы на боль в эпигастральной области и диспепсические явления и давших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз устанавливали в ходе комплексного клинического, инструментального и лабораторного обследования, включая морфологическое подтверждение диагноза. В исследуемой группе у 11 пациентов диагностирована ЯБ желудка, у 6 — ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 25 — гастродуоденальные эрозии, у 9 — очаговый или диффузный атрофический ХГ, у 37 — неатрофический гастрит антрального (пилорического) отдела, у 9 — рубцовая деформация луковицы ДПК, у 2 — дуоденогастральный рефлюкс, у 1 — поверхностный гастродуоденит, у 1 — недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и у 1 — пищевод Барретта. Средний возраст обследуемых составил (54,90±4,93) года, среди них было 64 (62,9%) мужчины и 46 (45,1%) женщин.

В комплекс исследований по выявлению HP были включены клинико-диагностические, инструментальные, морфологические, биохимические, бактериологические и иммунологические методы.

Общеклиническое обследование пациентов сопровождалось их анкетированием с целью изучения анамнеза заболевания. В ходе работы были изучены истории болезни (форма № 003/у) и карты амбулаторного больного (форма № 025/у-87).

Биологические пробы СОЖ или ДПК получали при гастродуоденофиброскопии (ГДФС) с прицельной биопсией в пораженном участке желудка и ДПК. После обработки полости рта пациента антисептиком с помощью стерильных щипцов эндоскопа получали три образца с избранного участка слизистой оболочки (в зависимости от локализации патологического процесса), помещали их в 0,3–0,5 мл забуференного физиологического раствора. Часть фрагментов биологической ткани после извлечения щипцов фиброскопа снимали препаровальной иглой и, не отмывая водой, помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 24 ч для световой микроскопии. Далее материал обезвоживали, обезжиривали и заливали парафином в гистологическом автомате по общепринятой методике. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм на 10–12 предметных стеклах. Для окрашивания гистологических и цитологических микропрепаратов применяли стандартные растворы красителей [25].

Посев биологического материала осуществляли после тщательного перемешивания и гомогенизации кусочков биоптата на вортексе (Lachema, Чехия) по усовершенствованной нами методике на две чашки геликобактерного кровяного агара (с высокопитательными биологическими добавками BioMerieux, Франция); при этом на одну чашку питательной среды — методом мазков-отпечатков с последующей инкубацией в анаэростате с газогенераторными пакетами (AnaeroHiGas — Compylo Pack HiMedia, Индия) или Microaerophil Becton Dickinson, США). Второй кусочек биоптата с целью обогащения помещали в тиогликолевую питательную среду для контроля стерильности (СКС). Третий кусочек использовали для проведения уреазного теста (тест-полоски BioMerieux, США). При этом для получения достоверного результата нами были одновременно использованы тест-полоски

с мочевиной (BioMerieux, Франция) вместе с жидкой питательной средой, содержащей мочевину [14], или микропланшетный тест (Lachema, Чехия).

После двух суток инкубации в стандартном режиме СКС проводили микроскопическое исследование препарата, окрашенного по Граму (при отсутствии визуального роста на питательном агаре продолжали термостатирование до семи суток) и делали дополнительные высевы на питательные среды для первичного посева. После 5–7 суток инкубации биологических проб на чашках Петри оценивали характер роста микрофлоры. Идентификацию HP проводили по классической и собственной модифицированной методикам [2].

Суммарные антитела IgG, IgA, IgM к антигену CagA выявляли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Гелико-Бест-антитела (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на аппарате StatFax-303. Результаты анализа оценивали как отрицательные (не содержащие антител к антигену CagA), как сомнительные (титр антител менее 1:5) либо слабоположительные (титр 1:5), как положительные (1:10–1:20) или резко положительные (1:40–1:80). Диагностически значимым считали титр антител 1:10 и выше.

Согласно рекомендации Маастрихтского консенсуса-4 (2011), в работе был использован неинвазивный копрологический иммунохроматографический тест с моноклональными анти-HP-антителами (ImmunoCard STAT HpSA, Германия). Перед проведением исследования образец фекалий предварительно разводили в два раза. Затем три капли полученного раствора вносили в тест-систему и наблюдали по мере продвижения пробы лиловое окрашивание контрольной полосы; интерпретацию результатов проводили не ранее чем через 10–15 мин. Результат считали отрицательным, если появлялось окрашивание только линии контроля, и положительным, если произошло окрашивание двух полос (тестовой и контрольной).

На начальной стадии исследования из комплекса методов выявления HP был исключен уреазный дыхательный Хелик-тест по причине отказа большинства пациентов исследуемой группы от его проведения. Неудобство процедуры заключалось в вынужденном статичном положении обследуемого при непрерывном выдыхании воздуха в трубку аппарата в течение 15–20 мин. Кроме того, из первых 25 проведенных исследований положительными оказались все 25 проб, что ставило под сомнение достоверность этого метода.

При разработке метода стандартного определения HP-инфекции у пациентов с гастродуоденальной патологией было использовано девять наиболее часто встречающихся, по данным литературы [6, 28], признаков: наличие воспалительных гастродуоденальных заболеваний и ЯБ желудка или ДПК, гастродуоденальных эрозий (по данным ГДФС); присутствие в крови суммарных антител (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA; данные гистологического и цитологического исследования, подтверждающие наличие HP в биоптате; положительные результаты уреазного экспресс-теста; наличие антигена HP в кале (положительные результаты определения HPSA); присутствие в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP.

Из выборочной совокупности пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны были сформированы две группы. В основную группу вошли 40 обследуемых с положительными высевами возбудителя из биоптата, что достоверно подтверждало наличие HP-инфицирования. Контрольную группу составили 62 пациента без высева.

Таблица 1
Частота встречаемости признаков HP-инфекции у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

Признак	Основная группа(n=40)		Контрольная группа (n=62)		P
	абс.	%±*m*	абс.	%±*m*	
Воспалительные гастродуоденальные заболевания	18	45,0±7,9	25	40,3±6,2	>0,2
ЯБ желудка и ДПК	9	22,5±6,6	6	9,7±3,8	>0,05
Эрозии СОЖ или ДПК, по данным ГДФС	26	65,0±7,5	24	38,1±6,2	<0,05
Наличие антител к антигену CagA в сыворотке крови	21	52,5±7,9	11	17,7±4,8	<0,01
Данные гистологического исследования, подтверждающие HP-инфицирование	17	27,4±7,1	6	9,6±3,7	<0,05
Данные цитологического исследования, подтверждающие HP-инфицирование	23	57,5±7,8	13	21,0±5,2	<0,01
Положительные результаты уреазного экспресс-теста с биоптатом СОЖ	34	85,0±5,6	10	16,0±4,7	<0,001
Положительные результаты определения антигена HP в кале	20	50,0±7,9	0	0	<0,001
Присутствие в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP	40	100,0	7	11,1±3,9	<0,001

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, перенесенным ранее инфекционным заболеваниям, а также по выявленным заболеваниям гастродуоденальной зоны (p>0,2).

Стандартное определение HP проводили по методике ВОЗ [16] с расчетом чувствительности и специфичности исследуемого теста (набора признаков), характеризующего HP-инфекцию. Статистическая обработка материала проводилась с использованием таблиц Microsoft Excel 2013, 11.5612. 5606.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости трех клинико-инструментальных признаков и шести лабораторных показателей (всего девять критериев), характеризующих HP-инфекцию и включенных в проводимое нами исследование у пациентов основной и контрольной групп, выявил достоверные отличия по семи из них (табл. 1).

Исключение составили два признака, характеризующие перенесенные ранее гастродуоденальные заболевания: ХГ и гастродуоденит, ЯБ желудка и ДПК.

Оценка чувствительности и специфичности остальных семи критериев показала, что максимальную (100%) чувствительность имел только один из них — присутствие в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP, а максимальную (100%) специфичность — положительные результаты определения антигена HP в кале (табл. 2).

Чувствительность таких признаков, как положительные результаты уреазного экспресс-теста с биоптатом СОЖ, не превышала 85,0%. Наиболее низкая (27,4%) чувствительность наблюдалась при гистологическом методе определения HP. Показатели специфичности по большинству (пять из семи) признаков находились в диапазоне от 61,9 до 90,4%.

Таким образом, ни один из семи перечисленных признаков не обладал одновременно высокой чувствительностью и специфичностью.

Анализ частоты встречаемости сочетаний указанных семи признаков выявил высокую чувствительность, но низкую специфичность (100,0 и 66,1%) при сочетании не менее двух признаков (рис. 1).

Рис. 1. Чувствительность и специфичность (в %) сочетаний признаков, характеризующих HP-инфекцию, у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями.

Таблица 2

Чувствительность и специфичность ведущих признаков HP-инфекции у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Эрозии СОЖ или ДПК, по данным ГДФС	65,0	61,9
Наличие антител к антигену CagA в сыворотке крови	52,5	82,3
Данные гистологического исследования, подтверждающие HP-инфицирование	27,4	90,4
Данные цитологического исследования, подтверждающие HP-инфицирование	57,5	79,0
Положительные результаты уреазного экспресс-теста с биоптатом СОЖ	85,0	84,0
Положительные результаты определения антигена HP в кале	50,0	100,0
Присутствие в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP	100,0	88,9

Напротив, низкой чувствительностью, но высокой специфичностью характеризовались сочетания не менее четырех (75,6 и 96,8%), пяти (45,0 и 96,8%), шести (32,5 и 100%) и семи (5,0 и 100%) признаков. Одновременно высокие чувствительность и специфичность были выявлены при сочетании не менее трех признаков (по 95,2%).

Таким образом, диагноз HP-инфекции у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями может быть установлен при наличии не менее трех из перечисленных ниже признаков:

- определение антигена HP в кале;
- присутствие в крови суммарных антител (IgG, IgA, IgM) к антигену CagA;
- данные гистологического исследования, подтверждающие наличие HP в биоптате;
- данные цитологического исследования, указывающие на присутствие HP в биоптате;

• положительные результаты уреазного экспресс-теста с биоптатом СОЖ;

• присутствие в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP.

Положительные результаты уреазного теста, указывающие на присутствие HP в биоптате, отмечены у 44 пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. При этом у девяти (20,5%) пациентов из СОЖ были выделены только HP, у 25 (56,7%) — HP в сочетании с другой М-микрофлорой, а у 10 (22,8%) — только М-микрофлора (исключая HP). Среди представителей М-микрофлоры, обладающих уреазной активностью, следует назвать *Staphylococcus aureus, St. caprae, St. epidermidis, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabiblis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus salivarius, Corynebacterium hoffmanii, C. matruchottii.*

Отрицательные результаты уреазного теста наблюдались у 52 обследованных, в том числе у шести (10,3%) из них были выделены HP в низкой концентрации (10 КОЕ/г).

В ходе изучения специфичности и чувствительности набора тестов, характеризующих HP-инфекцию, был установлен высокоспецифичный признак — положительные результаты HPSA. Учитывая изложенное выше, целесообразно считать этот метод исследования наиболее предпочтительным для активного выявления HP при проведении диспансеризации пациентов с заболеваниями гастродуоденальной зоны, особенно в группах повышенного риска, с учетом того, что это неинвазивный метод, который не требует дорогостоящего оборудования.

Таким образом, разработанный стандарт для выявления HP у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями позволяет оптимизировать диагностику этой инфекции с целью снижения заболеваемости и предупреждения клинических осложнений.

Спектр и частота выделения мукозной микрофлоры из слизистой оболочки желудка у больных острым и хроническим гастритом и язвенной болезнью

Известно, что М-микрофлора желудка, формируя микробиоценоз этого органа, может участвовать в развитии различных гастродуоденальных заболеваний, прежде всего ХГ и ЯБ [26, 27]. Данные о составе М-микрофлоры СОЖ в норме и при гастродуоденальных заболеваниях существенно различаются [10, 11]. Предпринятые ранее попытки изучения М-микрофлоры желудка при воспалительных и эрозивно-язвенных поражениях желудка и ДПК были немногочисленны и проводились в небольших группах пациентов [10, 11, 24].

Мы изучили видовой и количественный состав М-микрофлоры СОЖ у пациентов с острым гастритом (ОГ) и активным ХГ и ЯБ в фазе рецидива.

На базе эндоскопического отделения Пермского клинического центра ФМБА России было обследовано 103 пациента, разделенных на две группы. В 1-ю группу включили 61 больного ОГ или активным ХГ, во 2-ю — 42 больных ЯБ желудка и ДПК. Средний возраст обследованных 1-й группы (54,1% мужчин и 45,9% женщин) составил (46,2±3,6) года, 2-й группы (57,1% мужчин и 42,9% женщин) — (52,9±3,8) года. Диагноз заболевания устанавливали на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включая гистологическое и цитологическое исследование СОЖ. При ОГ и активном ХГ прицельную биопсию СОЖ осуществляли из зоны воспаления, при ЯБ — из периульцерозной зоны.

Прицельную биопсию СОЖ (три образца) при ГДФС производили после предварительной обработки полости рта пациента антисептиком с целью деконтаминации сопутствующей микрофлоры. Один образец использовали для изготовления гистологического и цитологического препаратов, два других помещали в 0,3–0,5 мл забуференного физиологического раствора и немедленно доставляли в бактериологическую лабораторию. Исходный микробиологический посев второго образца проводили на специальные питательные среды, в том числе на две чашки Петри хеликобактерного агара с биодобавками (BioMerieux). Третий образец помещали в полужидкую СКС с целью визуализации роста микрофлоры, включая трудно культивируемые формы. Бактериологическое исследование биоптата СОЖ включало качественное и количественное определение аэробных, факультативно-аэробных, анаэробных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Первичный посев, культивирование, изучение морфологических, культуральных свойств и идентификацию выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с действующей нормативной документацией и методическими пособиями [1, 13, 14]. В ходе исследований применяли стандартные и усовершенствованные питательные среды, тест-системы экспресс-диагностики фирм Lachema и BioMerieux, а также собственные модифицированные методики, защищенные патентами РФ [2, 3, 4, 5]. Цифровые данные обрабатывали с помощью программы BioStat для Windows (версия 4.03) и таблиц Microsoft Excel.

Анализ микрофлоры СОЖ у пациентов с ОГ и активным ХГ (1-я группа) выявил в 80,3% образцов наличие различных микроорганизмов, в том числе в виде бактериальных ассоциаций (55,7%).

У больных ЯБ (2-я группа) рост микрофлоры был получен в 90,5% случаев, в том числе в виде микробных ассоциаций (69,4%), что существенно не отличалось от показателей в 1-й группе ($p>0,2$). Всего из биоптатов СОЖ у пациентов 1-й группы было выделено 105 бактериальных изолятов, 2-й — 93.

Чаще всего в составе М-микрофлоры СОЖ у пациентов с ОГ и активным ХГ (табл. 3) встречались *Streptococcus spp.* (52,5%), второе ранговое место занимали *Staphylococcus spp.* (23,0%), третье — грибы рода *Candida* (19,7%). При ЯБ преобладающими видами микрофлоры были те же *Streptococcus spp.* (57,1%); доля HP составила 52,4%, грибов рода *Candida* — 40,5%.

В 1-й группе анаэробные *Peptostreptococcus spp.* были зафиксированы у 11,5% пациентов, *Enterobacteriaceae spp.* и *Corynebacterium spp.* — у 9,8%. Частота обнаружения остальных представителей микрофлоры (*Neisseria, Haemophilus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacteroides, Fusobacterium, Veillionella spp.*) была невысокой (менее 6,6% для каждого) и в сумме составила 24,9%.

Таблица 3
Частота встречаемости М-микрофлоры в СОЖ у пациентов с ОГ, ХГ (1-я группа) и ЯБ (2-я группа)

Микробный пейзаж	1-я группа (n=61)			2-я группа (n=42)			t	p
	Кол-во штаммов		Концентрация, lgКОЕ/г	Кол-во штаммов		Концентрация, lgКОЕ/г		
	абс.	%		абс.	%			
Staphylococcus spp.	14	23,0	2,1	10	23,8	2,2	0,1	>0,2
Streptococcus spp.	32	52,5	4,4	24	57,1	3,1	0,5	>0,2
Corynebacterium spp.	6	9,8	3,0	3	7,1	2,3	0,5	>0,2
Neisseria spp.	4	6,6	3,0	3	7,1	4,3	0,1	>0,2
Haemophilus spp.	2	3,3	5,0	1	2,4	5,0	0,3	>0,2
Enterobacteriaceae spp.	6	9,8	2,8	4	9,5	3,8	0,1	>0,2
Lactobacillus spp.	2	3,3	3,0	1	2,4	3,0	0,3	>0,2
Bifidobacterium spp.	2	3,3	2,0	1	2,4	3,0	0,3	>0,2
Bacteroides spp.	1	1,6	3,0	1	2,4	3,0	0,3	>0,2
Peptostreptococcus spp.	7	11,5	3,0	4	9,5	3,0	0,3	>0,2
Fusobacterium spp.	4	6,6	3,0	1	2,4	3,0	1,1	>0,05
Veillionella spp.	2	3,3	3,0	1	2,4	3,0	0,3	>0,2
Candida spp.	12	19,7	1,7	17	40,5	1,5	2,3	<0,05
Helicobacter spp.	11	18,0	3,6	22	52,4	3,0	3,8	<0,001

Во 2-й группе *Peptostreptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* были обнаружены у 9,5%, *Corynebacterium spp.* и *Neisseria spp.* — у 7,1%. Единичные высевы *Haemophilus spp., Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp.* и *Veillionella spp.* в общей совокупности не превысили 14,3%.

Достоверные различия по составу М-микрофлоры в СОЖ у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены между НР (18,0%±4,9% против 52,4%±7,7%; p<0,001) и грибами рода Candida (19,7%±5,1% против 40,5%±7,6%; p<0,05).

В 1-й группе наиболее высокая степень колонизации СОЖ отмечена для *Haemophilus spp.* (5 lgКОЕ/г) и *Streptococcus spp.* (4,4 lgКОЕ/г), во 2-й — для *Haemophilus spp.* (5 lgКОЕ/г) и *Neisseria spp.* (4,3 lgКОЕ/г). В целом средняя концентрация микробных клеток в биоптатах СОЖ в 1-й группе составила 3,4 lgКОЕ/г, во 2-й — 2,7 lgКОЕ/г, что подтверждает данные литературы о невысоком уровне колонизации СОЖ М-микрофлорой [21].

Важно отметить, что у больных ОГ и активным ХГ концентрация НР в СОЖ (3,6 lgКОЕ/г) уступала только количественным показателям колонизации *Haemophilus spp.* (5 lgКОЕ/г) и *Streptococcus spp.* (4,4 lgКОЕ/г). У пациентов с ЯБ на одном уровне с НР (3 lgКОЕ/г) находилось большинство представителей М-микрофлоры, в том числе нормофлоры (*Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*). Ниже была только степень колонизации *Staphylococcus spp.* (2,2 lgКОЕ/г), *Corynebacterium spp.* (2,3 lgКОЕ/г) и грибов рода *Candida* (1,5 lgКОЕ/г). Несмотря на более низкие показатели колонизации СОЖ НР при ЯБ (3 lgКОЕ/г против 3,6 lgКОЕ/г), в этой группе пациентов достоверно чаще встречались ассоциации НР с другой М-микрофлорой (38,1% против 13,1%; p<0,01).

Аналогичные или близкие данные были получены и другими авторами. Так, С. Н. Базловым и соавт. [12] при рецидиве ЯБ из периульцерозной зоны была выделена разнообразная М-микрофлора, обладающая высокой ферментативной (в том числе уреазной) и цитотоксической активностью, в количестве 2,8–5,7 lgКОЕ/г с преобладанием стрептококков (67,7%), стафилококков (62,5%), энтеробактерий (46,9), бактероидов (43,7%), грибов рода *Candida* (40,6%). В то же время НР были обнаружены только в 34,4% случаев.

Таким образом, нами установлено, что антральный отдел желудка при ОГ и ХГ и периульцерозную зону при ЯБ колонизирует, помимо НР, и другая, весьма многочисленная М-микрофлора, обладающая цитотоксичностью и ферментативной (в том числе уреазной) активностью, роль которой в развитии этих заболеваний до сих пор не изучали и не учитывали.

Выводы

1. Наиболее информативными методами идентификации HP являются сочетания трех из числа изученных нами диагностических признаков: определения антигена HP в кале (HPSA), наличия в сыворотке крови суммарных антител (иммуноглобулинов классов G, A и M) к антигену CagA, результатов гистологического (или цитологического) исследования, подтверждающих присутствие HP в биоптате, положительных результатов уреазного экспресс-исследования биоптата СОЖ, наличия в СКС с биоптатом СОЖ изогнутых палочек, морфологически сходных с HP.

2. M-микрофлора слизистой оболочки антрального отдела желудка при ОГ и ХГ в 52,5% случаев представлена *Streptococcus spp.*, в 23% — *Staphylococcus spp.*, в 19,7% — грибами рода *Candida*, в 18% — HP.

3. При ЯБ в периульцерозной зоне преобладающими видами M-микрофлоры являются *Streptococcus spp.* (57,1%), HP (52,4%) и грибы рода *Candida* (40,5%).

4. Достоверные различия по частоте встречаемости M-микрофлоры в желудке у больных ОГ, ХГ и ЯБ выявлены между HP (18,0%±4,9% против 52,4%±7,7%; $p<0,001$) и грибами рода *Candida* (19,7%±5,1% против 40,5%±7,6%; $p<0,05$).

Литература:

1. Василенко В. Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы) / В. Х. Василенко // В кн. : Актуальные вопросы гастроэнтерологии. — М., 1970. — Вып. 1. — С. 3–17.
2. Захарова Ю. А. Способ бактериологической диагностики Helicobacter pylori в слизистой оболочке желудка у пациентов с гастродуоденальной патологией / Ю. А. Захарова // Приоритетная справка на патент РФ № 2011125763/15(038053).
3. Захарова Ю. А. Способ видовой дифференциальной диагностики стафилококков / Ю. А. Захарова, И. В. Фельдблюм, А. М. Николаева // Пат. РФ на изобретение № 2331073.
4. Захарова Ю. А. Способ видовой дифференциальной диагностики стрептококков группы В и группы Д / Ю. А. Захарова // Пат. РФ на изобретение № 2327181.
5. Захарова Ю. А. Способ видовой микробиологической диагностики условно-патогенных энтеробактерий / Ю. А. Захарова // Пат. РФ на изобретение № 2327161.
6. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М., 2003.
7. Кишкун А. А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной Helicobacter pylori / А. А. Кишкун // Клиническая лабораторная диагностика. — 2002. — № 8. — С. 41–46.
8. Комптон К. К. Гастрит: новое в патоморфологической классификации и диагностике / К. К. Комптон // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — №. 3. — С. 24–30.
9. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori (Материалы конференции «Маастрихт-3») / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum. Прил. : Гастроэнтерология. — 2006. — № 1. — С. 3–8.
10. Микрофлора периульцерозной зоны у больных с язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / В. М. Червинец, С. Н. Базлов, В. В. Чернин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
11. Микрофлора слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников, В. Н. Новиков [и др.] // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. — 2001. — № 12–13. — С. 61–63.
12. Мукозная микрофлора и Helicobacter pylori и их роль в ульцерогенезе. / С. Н. Базлов, В. М. Червинец, В. В. Чернин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 2 (Прилож. 13). — С. 15–16.
13. Определитель нетривиальных грамотрицательных бактерий (аэробных и факультативно-анаэробных) / Р. Вейант, У. Мосс, Р. Уивер [и др.] // Пер. с англ. — М., 1999.
14. Приказ МЗ СССР (22.04.1985) № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». — М., 1985.
15. Роккас Ф. Инфекция Helicobacter pylori, как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 3. — С. 66–77.
16. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М. : Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
17. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. — Амстердам, 1993.
18. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и Helicobacter pylori-инфекция: общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2009. — № 5. — С. 9–15.
19. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. — М., 2012.
20. Циммерман Я. С. Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В. Х. Василенко / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2011. — № 1. — С. 14–19.
21. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. — 2011. — № 2. — С. 77–88.
22. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. — Пермь, 2000.
23. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение

язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2006. — № 3. — С. 9–19.
24. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза гастродуоденальной зоны / В. В. Чернин, В. М. Червинец, В. М. Бондаренко [и др.]. — Тверь, 2004.
25. Bergey's manual of determinative bacteriology / J. Holt, N.Krieg, P. Sneath [et al.]. — 9-th ed. Baltimore etc., 1997.
26. Bytzer P. Helicobacter pylori — negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis : results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, P. S. Taglbjaerd // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1409–1416.
27. Correa P. Human gastritic cancerogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society lecture on cancer epidemiology and prevention / P. Correa // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
28. Diagnostic tests for Helicobacter pylori : a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard / J. C. Thijs, A. A. Van Zwet, W. J. Thijs [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, No 10. — P. 2125–2129.
29. Gastric cancer and Helicobacter pylori : a combined analysis of 12 case control studies nested with in prospective cohorts / P. M. Webb, M. Law, C. Varghese [et al.] / Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 347–353.
30. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study / S. Hansen, K. K. Melby, S. Aase [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 34. — P. 353–369.
31. Laine L. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously designed trials / L. Laine, R. Hopkins, L. Gerardi // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, No 9. — P. 1409–1415.
32. Perez-Perez G. I. Инфекция Helicobacter pylori и рак желудка / G. I. Perez-Perez // В кн. : Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori : II Международный симпозиум. — М., 1999. — С. 32–33.
33. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori — negative peptic ulcer : a multicenter study / G. Meucci, R. di Battista, C. Abbiati [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 42–47.
34. The stool antigen-test for detection of Helicobacter pylori after eradication therapy / D. Vaira, N. Vakil, M. Menegatti [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136. — P. 280–287.
35. The Sydney system : a new classification of gastritis / J. J. Misiewicz, G. N. Tytgat, C. S. Goodwin [et al.] // 9-th Congress of gastroenterology : Working party reports. — Melbourne : Blackwell, 1990. — P. 1–10.
36. Warren J. R. Unidentifi ed curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1311–1315.

УДК 616.33–002.44–022:579.835.12J–07

RU

Сравнительная оценка диагностических тестов определения Helicobacter pylori и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни

Я. С. Циммерман[1], Ю. А. Захарова[2], В. Е. Ведерников[2]
[1]ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, РФ;
[2]ФГБУЗ Пермский клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, РФ

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, информативность диагностических тестов, видовой состав мукозной микрофлоры желудка, гастрит, язвенная болезнь

Изучены специфичность и чувствительность клинико-диагностических тестов, характеризующих инфекцию *Helicobacter pylori* (HP) у пациентов с гастродуоденальными заболеваниями; проведена сравнительная оценка видового состава мукозной микрофлоры при гастрите и язвенной болезни. Установлены наиболее информативные признаки инфицирования HP: определение антигена HP в кале, присутствие в крови суммарных антител (иммуноглобулинов классов G, A и M) к антигену CagA, результаты гистологического (цитологического) исследования, подтверждающие наличие HP в биоптате, уреазный экспресс-тест, присутствие в тиогликолевой питательной среде для контроля стерильности с биоптатом слизистой оболочки желудка изогнутых палочек, морфологически сходных с HP. Использование этих признаков в сочетании (не менее трех) позволит выполнить качественную диагностику HP-инфекции для обоснования эрадикационной терапии. Изучение спектра и частоты встречаемости микрофлоры в слизистой оболочке желудка выявило преобладание у пациентов, страдающих гастритом, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибов рода *Candida*, HP; у пациентов с язвенной болезнью — *Streptococcus spp.*, HP, грибов рода *Candida* при средней концентрации микробных клеток 3,4 и 2,7 lgКОЕ/г соответственно. Достоверные различия по частоте встречаемости микрофлоры в слизистой оболочке желудка отмечены между HP и грибами рода *Candida*.

УДК 616.33–002.44–022:579.835.12J–07

UA Порівняльна оцінка діагностичних тестів визначення Helicobacter pylori і спектр мукозної мікрофлори шлунка при гастриті і виразковій хворобі

Я. С. Циммерман[1], Ю. О. Захарова[2], В. Є. Ведерніков[2]
[1]ДБОУ ВПО Пермська державна медична академія ім. акад. Є. А. Вагнера Мінздравсоцрозвитку Росії, РФ;
[2]ФДБУЗ Пермський клінічний центр Федерального медико-біологічного агентства Росії, РФ

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, інформативність діагностичних тестів, видовий склад мукозної мікрофлори шлунка, гастрит, виразкова хвороба

Вивчено специфічність і чутливість клініко-діагностичних тестів, що характеризують інфекцію *Helicobacter pylori* (HP) у пацієнтів з гастродуоденальними захворюваннями; проведена порівняльна оцінка видового складу мукозної мікрофлори при гастриті і виразковій хворобі. Встановлено найбільш інформативні ознаки інфікування HP: визначення антигену HP в калі, присутність в крові сумарних антитіл (імуноглобулінів класів G, A і M) до антигену CagA, результати гістологічного (цитологічного) дослідження, що підтверджують наявність HP в біоптаті, уреазний експрес-тест, присутність в тіогліколевому живильному середовищі для контролю стерильності з біоптатів слизової оболонки шлунка вигнутих паличок, морфологічно подібних до HP. Використання цих ознак у поєднанні (не менше трьох) дозволить виконати якісну діагностику HP-інфекції для обґрунтування ерадикаційної терапії.
Вивчення спектру і частоти находження мікрофлори в слизовій оболонці шлунка виявило переважання у пацієнтів, страждаючих гастритом, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, грибів роду *Candida*, HP; у пацієнтів з виразковою хворобою — *Streptococcus spp.*, HP, грибів роду *Candida* при середній концентрації мікробних клітин 3,4 і 2,7 lgКОЕ/г відповідно. Достовірні відмінності за частотою зустрічальності мікрофлори в слизовій оболонці шлунка відзначені між HP і грибами роду *Candida*.

EN Comparative estimation of diagnostic tests for Helicobacter pylori and the spectrum of gastric mucosal microflora in gastritis and ulcer disease

Ya. S. Tsimmerman[1], Yu. A. Zakharova[2], V. E. Vedernikov[1]
[1]Vagner Perm State Medical Academy, Russian Federation;
[2]Perm Clinical Centre, Russian Federation

Key words: *Helicobacter pylori,* informative value of diagnostic tests, species composition of gastric mucosal microflora, gastritis, peptic ulcer

We estimated specificity and sensitivity of diagnostic tests for *H. pylori* (HP) infection in patients with gastroduodenal problems and studied species composition of gastric mucosal microflora in gastritis and ulcer disease. The following characteristics have been determined as the most informative signs of HP infection: HP fecal antigen, plasma total antibodies (IgG, IgA, IgM) against CagA, histological (cytological) findings confirming the presence of HP antigens in biopsies, rapid urease test, the presence of bent rods morphologically resembling HP in gastric mucosa biopsies cultured in the glycol medium for sterility control. The use of these signs (at least three) in combination ensures efficacious diagnostics of HP infection for the substantiation of its traditional therapy.
The study of the spectrum and occurrence of gastric mucosal microflora revealed the predominance of *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Candida* fungi, and HP in patients with gastritis and *Streptococcus spp.*, HP and *Candida* in those with ulcer disease at a mean concentration of microbial cells 3.41 and 2.71 CFU/g respectively. Significant differences were documented only in the occurrence of HP and *Candida*.

УДК: 616.33–002.44–615.831–085.2

Последовательная схема эрадикационной терапии при язвенной болезни

М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова
АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: *Helicobacter pylori,* язвенная болезнь, эрадикационная терапия, последовательная схема, эффективность

Утвержденные и рекомендованные международные схемы эрадикационной терапии язвенной болезни (ЯБ) продемонстрировали эффективность при данной патологии. Установлено, что успешно проведенная эрадикация *H. pylori* сокращает рецидивирование заболевания, значительно снижает риск возникновения осложнений, приводящих к инвалидизации больных. В ряде исследований, проведенных для изучения фармакоэкономических аспектов эрадикационной терапии, отмечено снижение экономических затрат по сравнению с лечением ЯБ без схем антихеликобактерной терапии [5]. Эрадикационная терапия у больных с ЯБ является абсолютно необходимым лечебным мероприятием, которое дает не только прогнозируемый клинический и профилактический результат, но и обеспечивает полное излечение [1].

На сегодняшний день антихеликобактерная терапия достаточно хорошо изучена и стандартизирована, но, несмотря на это, все же имеется целый ряд проблем данной терапии, требующих своего решения. Во-первых, как у нас, так и за рубежом наблюдается снижение эффективности терапии первой линии, что связано с достаточно быстрым ростом резистентности *H. pylori* к антибиотикам. По некоторым данным, около трети случаев отсутствия эрадикации связано с наличием резистентности к кларитромицину и метронидазолу. Это, в свою очередь, намного снижает вероятность успешной эрадикации при применении стандартной терапии первой линии. К основным причинам возникновения резистентности к кларитромицину и метронидазолу относят увеличение количества пациентов, принимающих неадекватную антихеликобактерную терапию, низкие дозы антибактериальных средств, короткие курсы терапии, неправильную комбинацию препаратов в схеме и бесконтрольное самостоятельное использование пациентами антибактериальных препаратов по другим показаниям при лечении [2, 3].

В литературе часто встречаются данные об успешном преодолении резистентности к кларитромицину и метронидазолу с помощью добавления в состав схемы первой линии препаратов висмута. Применение четырехкомпонентных схем на основе висмута достоверно эффективнее в сравнении с тройной терапией, однако требует приема большого количества лекарств по достаточно сложной схеме, что нередко значительно снижает приверженность пациента к проводимому лечению. А низкий комплаенс является вторым по частоте фактором неудачной терапии [4, 6].

Новым инновационным подходом к проведению антихеликобактерной терапии явилась последовательная терапия, разработанная итальянскими исследователями. Последовательная терапия проводится 10 дней, в течение первых 5 дней пациент получает ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки и амоксициллин 1,0 г 2 раза в сутки, а затем 5 дней проводится тройная терапия ингибитором протонной помпы, кларитромицином (500 мг 2 раза) и тинидазолом (500 мг 2 раза).

Сравнительные исследования эффективности последовательной и стандартной тройной терапии в течение 10 дней показали, что при последовательной терапии эрадикация наблюдается у 91% больных, тогда как при применении стандартной тройной терапии успешная эрадикация отмечается у 78% больных. Кроме этого выявлено, что у кларитромицин-резистентных пациентов при применении последовательной терапии уровень эрадикации составил 89% по сравнению с 29% при стандартной тройной терапии [7]. В настоящее время последовательная терапия рассматривается как одна из перспективных и резервных схем эрадикационной терапии.

Цель работы — изучение клинической эффективности схемы последовательной антихеликобактерной терапии у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Материал и методы

В клиническое исследование были включены 40 пациентов с верифицированным диагнозом ЯБ ДПК в фазе обострения в возрасте от 23 до 54 лет (мужчин 28, женщин 12), разделенных на две группы. Пациентам первой группы наблюдения (n=20) назначали стандартную «тройную» медикаментозную терапию с использованием нового препарата на нашем рынке — ингибитора протонной помпы третьего поколения эзомепразола, амоксициллин по 1,0 г дважды в день, кларитромицин по 500 мг дважды в день в течение 10 дней. Второй группе пациентов (n=20) терапию проводили по следующей схеме: эзомепразол 40 мг в сутки и амоксициллин по 1,0 г дважды в день в течение 5 дней, затем амоксициллин сменялся на

кларитромицин 500 мг дважды в день и метронидазол 500 мг дважды в день в течение 5 дней. В последующем пациенты обеих групп продолжали принимать эзомепразол по 20 мг в сутки в течение трех недель.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: клиническим (сроки купирования болевого синдрома и желудочной диспепсии), эндоскопическим (сроки рубцевания язвы через 4 и 6 недель от начала лечения), по изменению значений pH до и через 6 недель от начала терапии по данным эндоскопической pH-метрии, по изменению степени обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* (двумя методами) через 6 недель от начала терапии.

Кислотообразующую и кислотонейтрализующую функцию желудка изучали с помощью топографической трансэндоскопической pH-метрии (АГМ-03, Россия) до начала лечения и через 6 недель после начала лечения. Оценку эффективности эрадикационной терапии проводили неинвазивным дыхательным тестом «Хелик» (АМА, Санкт Петербург) и инвазивным определением местной уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка (CLO-тест), не ранее, чем через 6 недель после прекращения противоязвенной терапии.

Полученные результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ.

Результаты и их обсуждение

Купирование клинических симптомов является показателем эффективно проводимой терапии у пациентов с ЯБ ДПК. В обеих группах пациентов купирование болевого синдрома отмечалось на 5-е сутки лечения у 75% пациентов, а на 10-е сутки лечения болевой синдром купировался у 100% пациентов.

В результате лечения у 20% пациентов первой группы на 5-й день лечения появились симптомы кишечной диспепсии в виде легкой диареи, тогда как во второй группе данный симптом отмечался у 1 (5%) пациента (рис. 1).

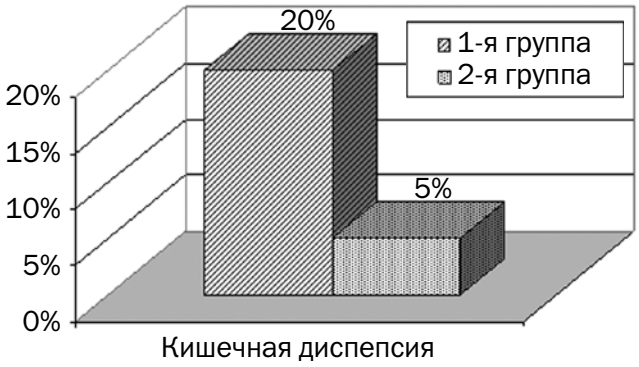


Рис. 1. Симптомы кишечной диспепсии у пациентов на фоне проводимой терапии.

Изучение заживления язвенного процесса в обеих группах пациентов показало рубцевание дуоденальной язвы в первой группе к концу 4-й недели лечения у 80%, а к концу 6-й недели — у 100% пациентов. Во второй группе показатели составили 85 и 100% соответственно (табл. 1).

Исследование кислотности желудочного сока у больных ЯБ ДПК выявило повышение показателей кислотопродуцирующей функции желудка и снижение показателей кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. В результате проведенной терапии в обеих группах больных были отмечены положительные результаты в параметрах показателей pH желудочного сока. Но достоверно явных различий показателей кислотности между группами не было выявлено (табл. 2).

Таблица 1
Сроки рубцевания язвенного дефекта

Группы больных	Через 4 недели (%)	Через 6 недель (%)
1-я группа n=20	80% (16 пациентов)	100% (20 пациентов)
2-я группа n=20	85% (17 пациентов)	100% (20 пациентов)

Таблица 2
Средние значения pH в контрольных точках у больных с ЯБ ДПК

Локализация	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Зона активного кислотообразования (тело желудка)	1,10±0,08	3,80±0,05*	1,20±0,06	3,80±0,20*
Зона кислотонейтрализации (антральный отдел)	3,00±0,10	6,20±0,20*	3,10±0,07	6,90±0,15*
$pH_{антрум}$-$pH_{тело}$	1,8	2,4	1,8	3,1

Примечание: * — разница достоверна по отношению к показателям больных ЯБ ДПК до лечения ($p<0,05$).

Изучение хеликобактерной инфекции двумя методами, согласно рекомендациям третьего Маастрихтского консенсуса (2005), выявило у всех (100%) обследованных больных наличие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка. Как видно из полученных данных (табл. 3), в первой группе больных, принимавших стандартную «тройную» терапию, полная эрадикация *H. pylori* по результатам двух тестов составила 75%, что на 10% ниже необходимого порога удовлетворительного эффекта. Во второй группе пациентов полная эрадикация *H. pylori* была отмечена у 90% больных, что можно оценивать как хороший результат.

Таблица 3
Сравнительная эффективность использованных эрадикационных схем лечения у больных с ЯБ ДПК

	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=20)	
	Наличие *H. pylori* до лечения, %	**Степень эрадикации после лечения, %**	**Наличие *H. pylori* до лечения, %**	**Степень эрадикации после лечения, %**
Дыхательный и уреазный *H. pylori*-тесты (–)	100	75	100	90

Таким образом, результаты исследований показали, что применение последовательной (ступенчатой) схемы эрадикационной терапии является эффективным, поскольку в сравнении с классической трехкомпонентной схемой лечения она показала более высокий процент эрадикации, наряду с уменьшением побочных эффектов антибактериальной терапии.

Выводы

1. Включение последовательной схемы эрадикационной терапии при лечении ЯБ ДПК обеспечивает высокую эффективность эрадикации *H. pylori* (90%).
2. Применение последовательной терапии значительно снижает риск возникновения диспепсических осложнений антибиотикотерапии (до 5%) по сравнению с частотой диспепсических явлений, наблюдаемых при использовании тройной терапии (до 20%), что, скорее всего, связано с одновременным приемом больших доз двух антибактериальных препаратов.
3. Использование последовательной терапии обеспечивает более высокую комплаентность пациентов к лечению. Сравнительный анализ по оценке эффективности согласно критериям эффективность/стоимость показал более высокую экономическую выгодность данной схемы лечения для пациентов.

Литература:

1. Ивашкин В. Т. Рекомендации по диагностики и лечению язвенной болезни (пособие для врачей) / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Е. К. Баранская. — М., 2004. — 89 с.
2. Лазебник Л. Б. Стандарты, диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с Helicobacter pylori (Третье Московское соглашение, 4 февраля 2005 г.) / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев // Эксперимент. клинической гастроэнтерологии. — 2005. — № 3.
3. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. / Н. В. Барышникова, Е. В. Денисова, Е. А. Корниенко [и др.] // Клиническая медицина. — 2009. — № 8. — С. 42–45.
4. Evaluation of Clarithromycin-Resistant Rate for Helicobacter pylori in Japan (1985–2007) / A. Tanaka, K. Tokunago, H. Sugano [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103 (Suppl. S1). — S50 (126).
5. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease : systematic review and economic analysis / A. C. Ford, B. C. Delaney, D. Forman [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1833–1855.
6. Maastricht-3 guidelines for Helicobacter pylori infection. //13 United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005.
7. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial / D. Vaira, A. Zullo, N. Vakil [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146. — P. 556–563.

УДК: 616.33–002.44–615.831–085.2

RU Последовательная схема эрадикационной терапии при язвенной болезни

М. М. Каримов, З. З. Саатов, Г. Н. Собирова
АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, эрадикационная терапия, последовательная схема, эффективность

Представлены результаты эффективности эрадикационной терапии двумя различными схемами лечения у 40 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Контрольная группа больных получала стандартную тройную терапию с использованием эзомепразола, амоксициллина и кларитромицина в течение 10 дней. Основная группа пациентов получала эзомепразол и амоксициллин в течение 5 дней и затем, также в течение 5 дней, эзомепразол, кларитромицин и метронидазол. Результаты показали, что наряду с высокой эрадикационной эффективностью последовательная терапия оказывает меньшее количество побочных диспепсических эффектов.

УДК: 616.33–002.44–615.831–085.2

UA Послідовна схема ерадикаційної терапії при виразковій хворобі

М. М. Карімов, З. З. Саатов, Г. Н. Собірова
АТ «Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації», Ташкент, Узбекистан

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, виразкова хвороба, ерадикаційна терапія, послідовна схема, ефективність

Представлені результати ефективності ерадикаційної терапії двома різними схемами лікування у 40 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. Контрольна група хворих отримувала стандартну потрійну терапію з використанням езомепразолу, амоксициліну та кларитроміцину протягом 10 днів. Основна група пацієнтів отримувала езомепразол і амоксицилін протягом 5 днів і потім, також протягом 5 днів, езомепразол, кларитроміцин і метронідазол. Результати показали, що поряд з високою ерадикаційною ефективністю, послідовна терапія надає меншу кількість побічних диспепсичних ефектів.

EN Consistent scheme of eradication therapy in peptic ulcer

M. M. Karimov, Z. Z. Saatov, G. N. Sobirova
JSC "Republican specialized scientific-practical medical center of therapy and medical rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, eradication therapy, consistent scheme, effectiveness

The results of effectiveness of eradication therapy with two different treatment schemes of 40 patients with duodenal ulcer disease were presented in the article. The control group of patients received standard triple therapy with the use of ezomeprazol, amoxicillin and clarithromycin within 10 days. The main group of patients took ezomeprazol and amoxicillin within 5 days and then, also within 5 days took ezomeprazol, clarithromycin and metronidazole. The results showed that, along with the high of efficiency, sequential therapy had few side-dyspeptic effects.

УДК 616.36–002.576.343–57 05 12

Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень

В. О. Тєрьошин, М. В. Труняков
Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, ентеросорбент, «Біле вугілля»

За останні роки все більшу увагу дослідників привертає сполучена (коморбідна) патологія внутрішніх органів (зокрема при захворюваннях системи травлення), яка відзначається в сучасних умовах у 60–80% пацієнтів з хронічним перебігом хвороб [2, 15]. Стосовно даних сучасних клініко-епедеміологічних досліджень, в Україні та інших країнах СНД відзначається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, та, поперед усього, на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) [3, 5, 12, 18, 19]. За даними особистого клінічного досвіду, що збігаються з повідомленнями багатьох науковців, у частини хворих ХТГ поєднується з хронічною бронхопульмональною патологією, зокрема хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). При цьому виникнення повторних загострень ХОЗЛ несприятливо впливає на стан печінки та може сприяти прогресуванню патологічного процесу в печінковій паренхимі з розвитком у виході цирозу цього органу [5, 19]. У свою чергу тривалий перебіг хронічної патології печінки призводить до погіршення функціонального стану бронхолегеневої системи, що має характер синдрому взаємного обтяження.

Відомо, що в патогенезі хронічних уражень печінки та бронхолегеневої системи важливу роль відіграють порушення мікрогемоциркуляції, які сприяють зменшенню об'єму перфузії артеріальною кров'ю органів та тканин, зокрема печінки [10]. При тривалому збереженні порушень мікрогемодинаміки відзначається прогресування патологічних зсувів метаболізму та активація процесів ліпопероксидації [10, 13, 19]. Внаслідок цього збільшується кількість вільних радикалів і перекисних сполук у крові та інших біологічних рідинах, що посилює їх пошкоджувальну дію на клітинні та субклітинні біомембрани. Тому доцільним та перспективним є використання препаратів з антиоксидантною дією, які одночасно також спроможні до покращення стану мікрогемоциркуляції.

Протягом багатьох років ми аналізуємо порівняльну ефективність різноманітних підходів до лікування хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної та бронхопульмональної систем. При цьому нашу увагу привернула можливість використання у таких хворих ентеросорбентів, які сприяють покращенню імунних та метаболічних процесів в організмі, а також функціонального стану печінки, як це підкреслюють і інші автори [4, 11]. При цьому серед сорбентів суттєве місце належить засобам на основі оксиду кремнію. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання у комплексі лікування хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля», зокрема його можливий вплив на показники мікрогемодинаміки у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Оптимізація лікування в амбулаторних умовах хронічного токсичного гепатиту, сполученого з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ держреєстрації 0113U005411).

Мета роботи — вивчення впливу сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на показники мікрогемодинаміки у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включені 152 хворі ХТГ на тлі ХОЗЛ, з них 94 (61,8%) чоловіки та 58 (38,2%) жінок у віці від 35 до 60 років. Тривалість ХТГ становила від 2 до 20 років, ХОЗЛ — від 2 до 24 років. Хворі ХТГ на тлі ХОЗЛ були розподілені на дві групи, що рандомізовані за віком, статтю та частотою загострення хронічного процесу в печінці, а також ступенем ХОЗЛ —

основну (78 осіб) та зіставлення (74 пацієнти). Діагноз патології гепатобіліарної системи встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була виключена за допомогою імуноферментного аналізу крові на наявність маркерів вірусних гепатитів.

Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Крім того, хворі ХТГ на тлі ХОЗЛ основної групи додатково отримували ентеросорбент «Біле вугілля» по 3–4 таблетки 2–3 рази на добу протягом 10–12 діб поспіль.

Кремнеземний ентеросорбент «Біле вугілля» володіє рядом позитивних фармакологічних ефектів, що обумовлює широкий спектр його застосування при різних захворюваннях [1, 2]. До таких позитивних фармакологічних властивостей слід віднести, насамперед, велику сорбційну ємність відносно мікроорганізмів і токсинів, можливість прийому помірних терапевтичних доз ентеросорбенту завдяки великій площі активної поверхні, мінімізацію втрат корисних мікронутрієнтів [9]. Крім сорбції патогенної мікрофлори та продуктів її життєдіяльності, поглинання різних токсичних субстанцій, ентеросорбент «Біле вугілля» чинить також вибірне сорбування жовчних пігментів — дериватів білірубіну, холестерину, вільних і зв'язаних жовчних кислот, що сприяє суттєвому зменшенню токсичного навантаження на екскреторні органи, в першу чергу на печінку. Це робить обґрунтованим застосування даного препарату в комплексній терапії захворювань гепатобіліарної системи [2, 9].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів [14] наступні біохімічні показники: рівень загального білірубіну та його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз — аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, показник тимолової проби.

Як основний метод вивчення стану мікрогемодинаміки здійснювали біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (ББК) за допомогою фотощілинної лампи ЩЛ-2М та додатково також використовували метод морфометрії капілярів нігтьового ложа за допомогою капіляроскопа М-70А. При цьому аналізували калібр і хід мікросудин, наявність аневризм і судинних клубочків, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів, форму капілярних петель і їх кількість у полі зору, швидкість і характер кровотоку, стан позасудинних зон [10]. При аналізі вираження морфологічних зсувів з боку мікроциркуляторного русла (МЦР) розраховувалися кон'юнктивальні індекси (КІ): судинних ($КІ_1$), внутрішньосудинних ($КІ_2$) та позасудинних (параваскулярних) ($КІ_3$) порушень, а також загальний кон'юнктивальний індекс ($КІ_{заг}$) за формулою $КІ_{заг} = КІ_1+КІ_2+КІ_3$ [10].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [8]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [8].

Отримані дані та їх обговорення

При аналізі отриманих даних морфологічних і функціональних показників МЦР встановлено, що до початку лікувальних заходів у пацієнтів обох груп, які знаходилися під спостереженням, виявлені порушення мікрогемоциркуляції, які охоплювали всі відділи МЦР — судинний, внутрішньосудинний та параваскулярний. При дослідженні методом ББК була встановлена наявність генералізованого спазму артеріол, що нерідко супроводжувалося також дилатацією венул, нерівномірністю їх калібру, звивистістю меандроподібного характеру. Виявлялися також мікроаневризми стінок мікросудин: частіше в артеріолах, рідше у венулах. АВК у переважної більшості хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ дорівнював 1:4–1:5. Вельми характерною була поліморфність капілярів, їх звивистість, деформація, а також істотне зниження загальної кількості функціонуючих капілярів з утворенням в результаті цього достатньо великих аваскулярних зон. В обстежених пацієнтів з ХТГ на тлі ХОЗЛ основної групи та групи зіставлення виявлялася також сітчаста структура мікросудин, яка свідчила про наявність функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, у зв'язку з чим кров частково скидалася безпосередньо з артеріол у венули, минаючи капілярне русло. Виявлення одночасно з деформацією капілярів і венул значної кількості судинних клубочків свідчило про значні морфологічні порушення з боку МЦР у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Використання методу ББК дозволило також виявити в обстежених хворих чітко виражені внутрішньосудинні розлади, що характеризували кровоток. Вони характеризувалися уповільненням кровотоку навіть до розвитку стазу в окремих мікросудинах (частіше венулах) на фоні сладж-синдрому II–III ступеню в венулах, що проявлялося наявністю в цих мікросудинах гранулярно-зернистого кровотоку. В частини пацієнтів з ХТГ на тлі ХОЗЛ відзначалися більш виражені розлади мікрогемодинаміки, які характеризувалися наявністю сладж-синдрому III–IV ступеню не тільки в венулах, але також у капілярах та артеріолах, тобто у всіх різновидах мікросудин, що проявлялося тотальною агрегацією формових елементів крові в усіх відділах МЦР. Таким чином, під час проведення ББК у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ відзначали наявність різного ступеню вираженості внутрішньосудинних порушень — від уповільнення кровотоку до його повної зупинки (стазу). Показово, що в частині випадків було виявлено більш суттєві порушення з

боку мікрогемоциркуляції у вигляді ретроградного току крові у венулах та капілярах. Це свідчило про досить виражені розлади мікрогемодинаміки у пацієнтів з ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Позасудинні (параваскулярні) порушення МЦР у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ проявлялися суттєвим параваскулярним набряком різного ступеню вираженості, а також нерідким виявленням в навколосудинних зонах мікрогеморагій і пігментних плям. Наявність в обстежених пацієнтів пігментних плям різного кольору (від темно-бурих до коричнево-жовтих) свідчило про достатньо тривале збереження розладів з боку МЦР та внаслідок цього певної еволюції ознак порушень мікрогемодинаміки, оскільки за своїм генезом ці пігментні плями виникають на місці, де раніше були мікрогеморагії.

При морфометрії капілярів нігтьового ложа у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ були виявлені чітко виражені розлади, які в цілому характеризувалися блідістю та мутністю фону, недостатньою видимістю капілярних петель внаслідок наявності вираженого перикапілярного набряку. Кількість видимих капілярних петель у полі зору значно зменшувалась, що свідчило про суттєве зменшення кількості функціонуючих капілярів. Інші капіляри також зазнали змін — вони мали різну форму внаслідок деформації (звивисті, у вигляді ком, крапок або вісімок). Нерідко виявлялися лише «тіні» капілярів із-за їх запустіння та відсутності в них кровотоку. В частини хворих знаходили також маятникоподібний рух крові та наявність в окремих мікросудинах ретроградного кровотоку, що свідчило про глибокі розлади мікрогемодинаміки.

Отже, використання обох методів — ББК та морфометрії капілярів нігтьового ложа свідчило про наявність виражених порушень мікрогемодинаміки, які охоплюють всі відділи МЦР — судинний, позасудинний (параваскулярний) та внутрішньосудинний.

До початку лікування було встановлено, що в хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ основної групи та групи зіставлення вивчені КІ були вірогідно вище норми (табл. 1).

Таблиця 1
Кон'юнктивальні індекси у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ до початку лікування (M±m)

Кон'юнктивальні індекси (КІ)	Практично здорові (n=30)	Групи хворих		p
		основна (n=78)	зіставлення (n=74)	
$КІ_1$	2,20±0,14	8,24±0,19***	8,20±0,21***	<0,05
$КІ_2$	1,20±0,18	3,24±0,07***	3,21±0,05***	<0,05
$КІ_3$	0,10±0,01	1,45±0,09***	1,42±0,08***	<0,05
$КІ_{заг}$	3,50±0,20	12,93±0,40***	12,83±0,40***	<0,05

Примітки: *** — вірогідність різниці показників вирахувана між показником групи та нормою при p<0,001; стовпчик p віддзеркалює вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що до початку проведення лікувальних заходів показник $КІ_1$ в обстежених пацієнтів основної групи перевищував норму в середньому в 3,75 раза (p<0,001), а у хворих групи зіставлення — в 3,72 раза (p<0,001). Це свідчило про наявність виражених судинних порушень у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ до початку лікування. Одночасно був суттєво збільшений $КІ_2$: в осіб основної групи в середньому в 2,7 раза, а в хворих групи зіставлення в середньому в 2,6 раза (p<0,001). Це досить суттєве зростання показника $КІ_2$ свідчить про значну вираженість внутрішньосудинних порушень у пацієнтів з ХТГ на тлі ХОЗЛ стосовно безпосереднього стану кровотоку. Коефіцієнт $КІ_3$ до початку лікування був також підвищеним у хворих основної групи в середньому в 14,5 раза (p<0,001), а в осіб групи зіставлення — в середньому в 14,2 раза (p<0,001) відносно норми. Врешті-решт, інтегральний показник — $КІ_{заг}$ був вище норми до початку лікувальних заходів в осіб основної групи в середньому в 3,69 раза (p<0,001), а у осіб групи зіставлення — в 3,67 раза (p<0,001). Отримані дані свідчать про наявність виражених розладів мікрогемоциркуляції як морфологічного, так і функціонального характеру в пацієнтів з ХТГ на тлі ХОЗЛ.

При повторному проведенні ББК у динаміці встановлено, що в ході лікування в основній групі хворих, які додатково отримували ентеросорбент «Біле вугілля», відзначалася чітко виражена тенденція до нормалізації показників МЦР, зокрема зниження АВК, зникнення аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискорення кровотоку і зникнення стазу крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і параваскулярного набряку. В цих хворих поступово розсмоктувалися мікрогеморагії та в цілому покращувався стан мікрогемоциркуляції, про що свідчить підрахунок КІ.

Дійсно, при аналізі даних, які наведені у таблиці 2, видно, що в основній групі хворих усі вивчені КІ знизилися до верхньої межі норми (p>0,05). Це свідчить про суттєве покращення стану мікрогемоциркуляції в обстежених хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ в ході лікування з включенням до комплексу лікувальних заходів

ентеросорбенту «Біле вугілля». У хворих групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, відзначалося збереження більш виражених зсувів з боку показників МЦР, що відображає збереження підвищення в цих пацієнтів значень показників КІ. Так, $КІ_1$ в обстежених пацієнтів групи зіставлення дорівнював в середньому 4,45±0,17 бала, що було в 2,02 раза вище норми (p<0,001); $КІ_2$ був в межах 1,94±0,09 бала, що в 1,61 раза перевищувало норму (p<0,001); показник $КІ_3$ у хворих, які знаходились під спостереженням, дорівнював 0,36±0,08 бала, що в середньому в 3,6 раза перевищувало норму для даного показника (p<0,001). Нарешті, інтегральний індекс $КІ_{заг}$ в цей період обстеження був в середньому в межах 6,75±0,30 бала, що перевищувало в 1,93 раза відповідний показник норми (p<0,001).

Таблиця 2
Кон'юнктивальні індекси у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ після лікування (M±m)

Кон'юнктивальні індекси (КІ)	Практично здорові (n=30)	Групи хворих		p
		основна (n=78)	зіставлення (n=74)	
$КІ_1$	2,20±0,14	2,21±0,16	4,45±0,17***	<0,001
$КІ_2$	1,20±0,18	1,22±0,07	1,94±0,09***	<0,001
$КІ_3$	0,10±0,01	0,11±0,02	0,36±0,08***	<0,001
$КІ_{заг}$	3,50±0,20	3,54±0,20	6,75±0,30***	<0,001

Примітки: *** — вірогідність різниці показників вирахувана між показником групи та нормою при p<0,001; стовпчик p віддзеркалює вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

Аналогічні дані отримані також при морфометрії капілярів нігтьового ложа. У пацієнтів з основної групи в ході лікування поступово зникали блідість і каламутність фону, підвищувалася кількість функціонуючих капілярних петель у полі зору і покращувалась їх видимість, нормалізувалися форма капілярів та їх калібр, суттєво прискорювався кровоток. У хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ групи зіставлення на момент завершення лікування в більшості випадків зберігалися спазм артеріол, розширення і нерівномірність калібру венул, змінений стосовно норми АВК, в мікросудинах виявлявся сладж-синдром I–II ступеня, відзначалася наявність параваскулярного набряку, а в ряді випадків і поява свіжих мікрогеморагій. Звертало на себе увагу збереження виражених морфологічних порушень з боку мікросудин у вигляді їх деформації, наявність мікроаневризм, а також збереження значної кількості аваскулярних зон, що характеризувалося виявленням сітчастої структури мікросудин. При морфометрії капілярів нігтьового ложа також виявлялося збереження в обстежених пацієнтів групи зіставлення розладів з боку МЦР. В осіб групи зіставлення виявлявся каламутний і блідий капіляроскопічний фон, значна кількість нефункціонуючих капілярів (капілярних «тіней»), погана видимість капілярів через наявність вираженого перикапілярного набряку. Функціонуючі капіляри залишалися деформованими, нерідко виявлялися у вигляді крапок, ком і, особливо, вісімок, що свідчило про збереження значної звивистості капілярів у формі подвійних петель. Отже, у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ після завершення курсу традиційної терапії зберігалися морфологічні та функціональні зсуви з боку мікрогемодинаміки.

Таким чином, включення ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу терапії у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ в патогенетичному плані сприяє повноцінному відновленню функціональних та морфологічних показників мікрогемоциркуляції. Отримані результати дозволяють вважати, що включення ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу лікувальних заходів при лікуванні хворих із загостренням хронічної патології печінки токсичного ґенезу патогенетично обґрунтоване, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації в комплексній терапії хворих з вказаною коморбідною патологією.

Висновки

1. При ХТГ на тлі ХОЗЛ в обстежених хворих виявлені чітко виражені морфологічні та функціональні розлади мікрогемоциркуляції у вигляді генералізованого спазму артеріол, звивистості та нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення кількості функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, наявності сітчастої структури мікросудин, що вважається ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту, уповільнення кровотоку у мікросудинах, розвитку сладж-синдрому у венулах і капілярах. При морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) виявлено блідість і каламутність фону, зниження кількості функціонуючих капілярних петель у полі зору, порушення форми капілярів, зниження в них швидкості кровотоку, навіть до його зупинки у низці мікросудин.

2. Включення сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу лікувальних

заходів у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ сприяє покращенню стану мікрогемоциркуляції, ліквідації морфологічних та функціональних порушень з боку МЦР. Так, в основній групі хворих, які отримували ентеросорбент «Біле вугілля», значення всіх вивчених кількісних показників стану мікрогемодинаміки (КІ) після завершення основного курсу лікування знизилося до верхньої межі норми, що свідчить про суттєве покращення стану мікрогемоциркуляції в обстежених хворих.

3. При використанні лише загальноприйнятих засобів лікування у пацієнтів групи зіставлення також відзначалася позитивна динаміка вивчених показників мікрогемоциркуляції, проте суттєво менш виражена, тому не було відзначено повної ліквідації порушень з боку МЦР, що свідчить про збереження хронічного запального процесу в печінці та потребує проведення подальших заходів медичної реабілітації хворих.

4. Виходячи з цього, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу терапії сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» та рекомендувати його використання при створенні програми лікування хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Література:

1. «Біле вугілля 400». Добавка дієтична. — Київ : ТОВ «Омніфарма Київ», 2008.
2. Біле вугілля. Режим доступу : www.omnifarma.kiev.ua
3. Буеверов А. О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить / А. О. Буеверов // Клин. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2007. — № 5. — С. 13–19.
4. Вершинин А. С. Энтеросорбция в практике семейного врача / А. С. Вершинин, А. Н. Попилов // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 166–170.
5. Дрель В. Ф. Морфологические проявления портального цирроза печени при моделировании токсического гепатита / В. Ф. Дрель, А. А. Виноградов // Український морфологічний альманах. — 2013. — Т 11, № 1. — С. 109–111.
6. Крылова Н. В. Микроциркуляторное русло человека : атлас — пособие / Н. В. Крылова, Т. М. Соболева. — М. : Изд-во УДН, 1985. — 63 с.
7. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев : Морион, 2002. — 160 с.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев : Морион, 2000. — 320 с.
9. Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / Под ред. А. А. Чуйко. — Киев : Наукова думка, 2003. — 416 с.
10. Мчедлишвили Г. И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г. И. Мчедлишвили. — Л. : Наука, 1989. — 295 с.
11. Полий И. Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени / И. Г. Полий // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 4. — С. 16–17.
12. Попова Ю. С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю. С. Попова. — СПб. : изд-во «Крылов», 2008. — 192 с.
13. Селезнев С. А. Клинические аспекты микрогемоциркуляции / С. А. Селезнев, Т. И. Назаренко, В. С. Зайцев. — Л. : Медицина, 1985. — 208 с.
14. Унифицированные биохимические методы обследования больных : методические рекомендации / Под. ред. Л. Л. Громашевской. — Киев : МЗ Украины, 1990. — 64 с.
15. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3–9.
16. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practic / N. Elshtein // Acta Medico. — 2006. — Vol. 5. — P. 70–73.
17. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G. J. Gores, A. I. Cederbaum // Toxicol. Sci. — 2012. — Vol. 65. — P. 166–176.
18. Lee W. M. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions / W. M. Lee, J. R. Senior // Toxicol. Pathol. — 2012. — Vol. 33. — P. 155–164.
19. Park B. K. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity / B. K. Park, N. R. Kitteringham, J. L. Maggs // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 2014. — Vol. 45. — P. 177–202.
20. Patel A. Chronic obstructive lung disease — review / A. Patel, S. A. Harrison // Lung. — 2012. — Vol. 8, No 5. — P. 305–312.
21. Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver / H. Zimmerman. — 2-nd ed. — Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. // http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf

УДК 616.36–002.576.343–57 05 12

UA Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень

В. О. Тєрьошин, М. В. Труняков
Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, ентеросорбент, «Біле вугілля»

Вивчено вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень. При цьому встановлено, що застосування даного ентеросорбенту сприяє поліпшенню морфологічних і функціональних показників мікрогемодинаміки в обстежених хворих.

УДК 616.36–002.576.343–57 05 12

RU Влияние современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» на состояние микрогемодинамики у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим обструктивным заболеванием легких

В. А. Терешин, Н. В. Труняков
Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, лечение, энтеросорбент, «Белый уголь»

Изучено влияние кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» на состояние микрогемодинамики у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим обструктивным заболеванием легких. При этом установлено, что использование данного энтеросорбента способствует улучшению морфологических и функциональных показателей микрогемодинамики у обследованных больных.

EN Influence of modern silicon enterosorbent «White coal» on the microhaemodinamic state in the patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic obstructive lung diseases

V. O. Teryshin, M. V. Trunyakov
Kharkov National Medical University, Ukraine

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic obstructive lung diseases, treatment, enterosorbent, «White coal»

Influence of modern silicon enterosorbent «White coal» on the microhaemodinamic state in the patients with chronic toxic hepatitis combined with chronic obstructive lung diseases was studied. Thus was detected that application of the enterosorbent provided normalization of morphological and functional indexes of microhaemodinamic in the inspected patients.

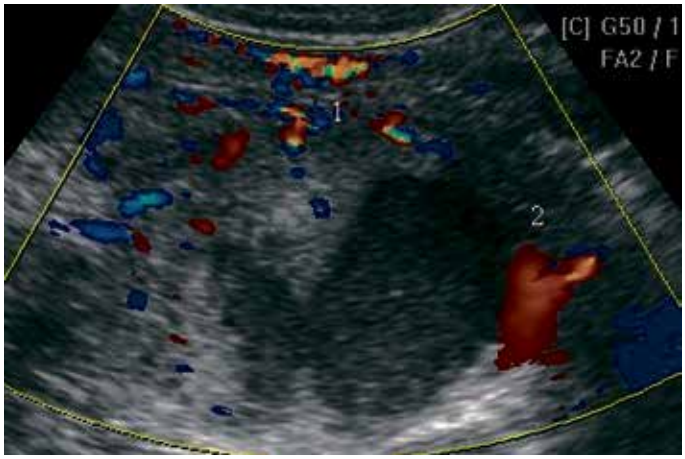


Рис. 5. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование, режим ЦДК: 1 — сосуды хвоста ПЖ оттеснены кпереди кистозным образованием; 2 — «сосудистая ножка» образования.

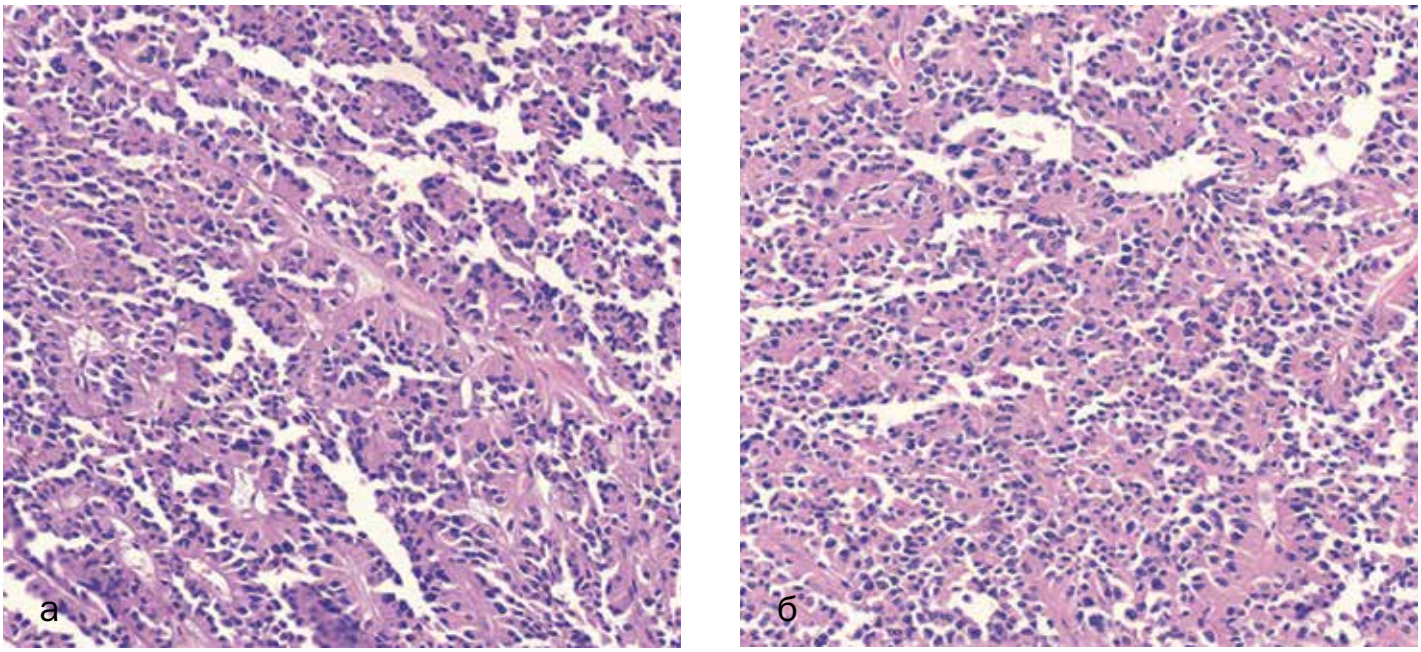


Рис 9. Солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖ (окраска гематоксилином и эозином, ×400): а) папиллярные структуры в опухоли; б) участки опухоли солидного строения.

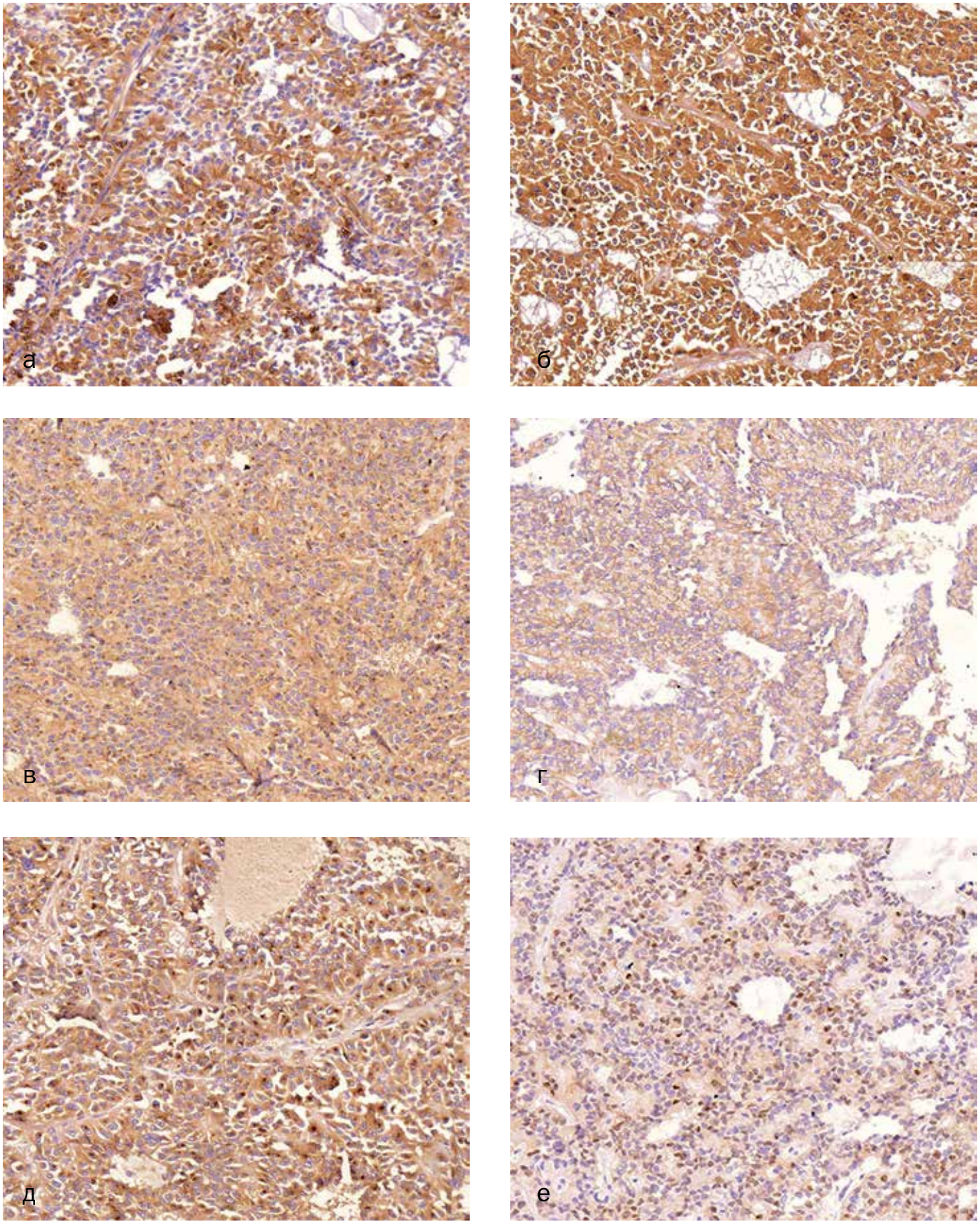


Рис. 10. Солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖ (иммуногистохимическое исследование, ×400): а) позитивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток к виментину; б) выраженное позитивное цитоплазматическое окрашивание опухолевых клеток к α_1-антитрипсину; в) позитивное dot-like окрашивание опухолевых клеток к CD99; г) позитивное мембранное окрашивание опухолевых клеток к CD56; д) цитоплазматическое и перинуклеарное dot-like окрашивание опухолевых клеток к CD10; е) положительная ядерная экспрессия циклина D1 в опухолевых клетках.

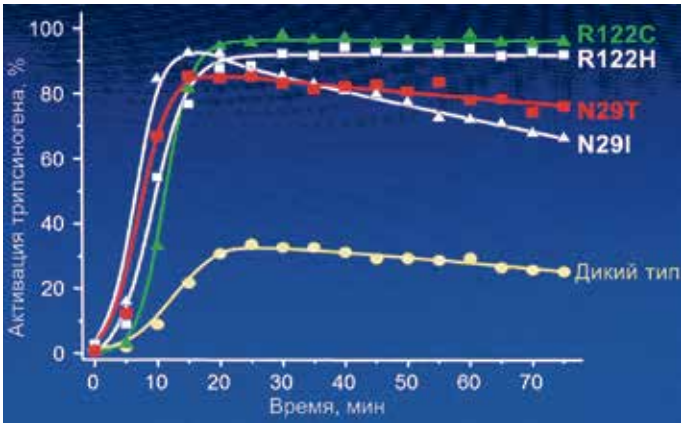


Рис. 2. Активация трипсиногена при различных мутациях у пациентов с наследственным панкреатитом в присутствии химотрипсина С (по A. Szabo et al., 2012 [13]).

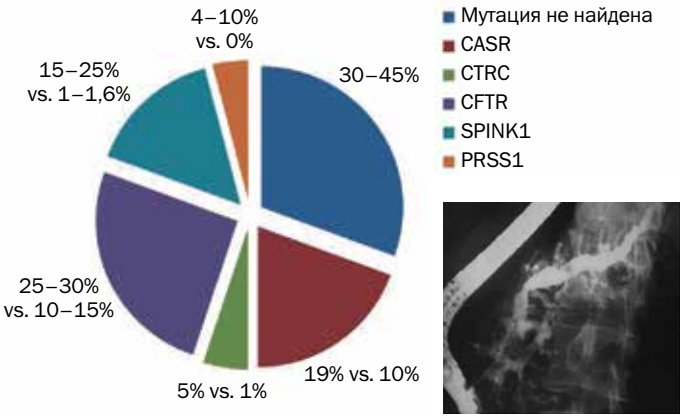


Рис. 3. Частота различных мутаций при идиопатическом панкреатите (указана частота мутаций при идиопатическом панкреатите в сравнении с их частотой в общей популяции).

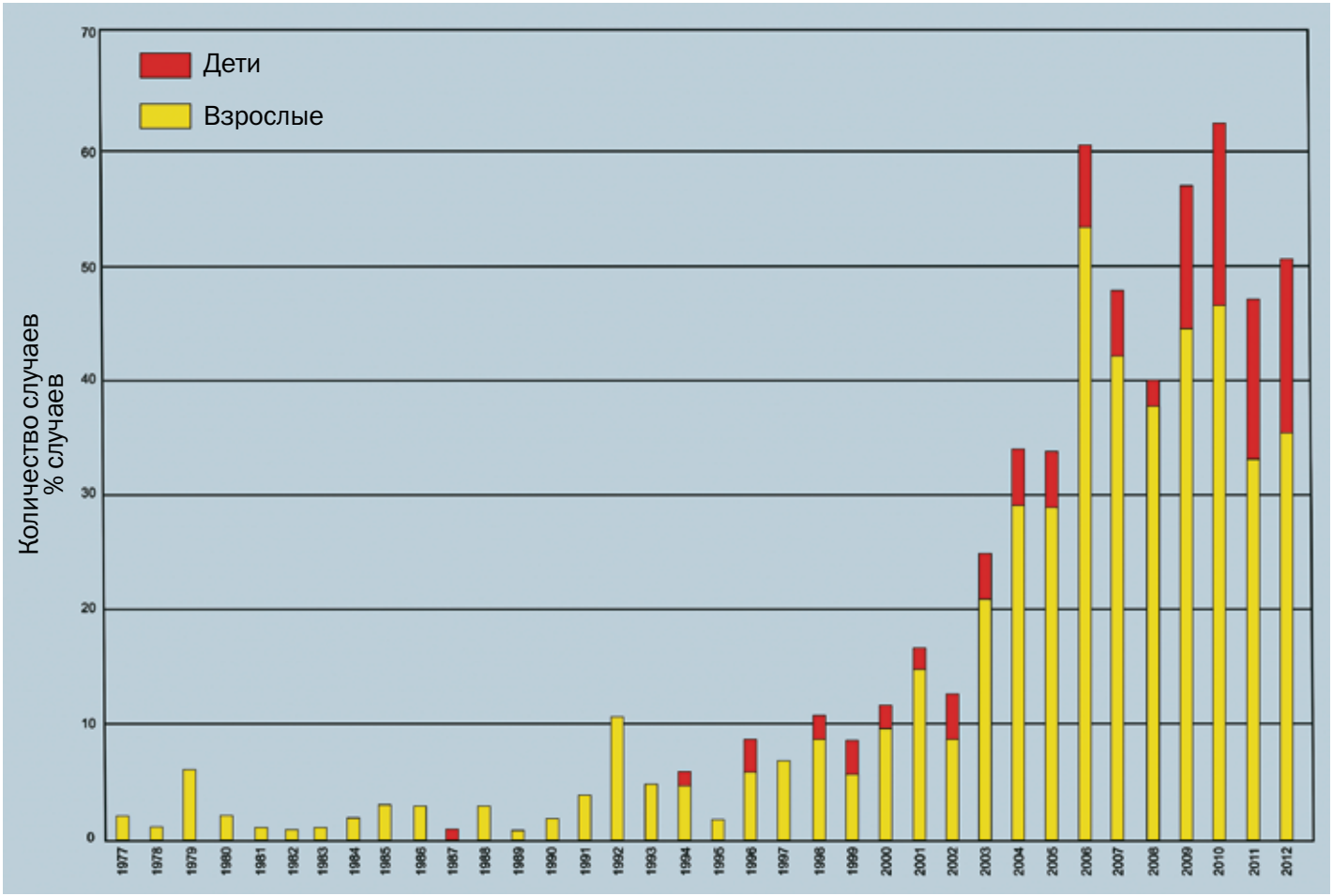


Рис. 13. Частота проведения панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островков Лангерганса по поводу различной патологии ПЖ в Центре хирургии ПЖ в Миннесоте (США).

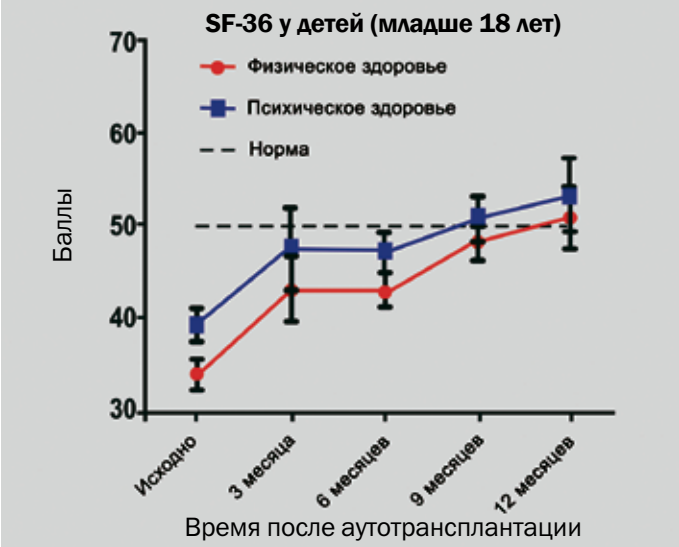


Рис. 14. Качество жизни после панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островков Лангерганса (по M. D. Bellin et al., 2010 [10]).

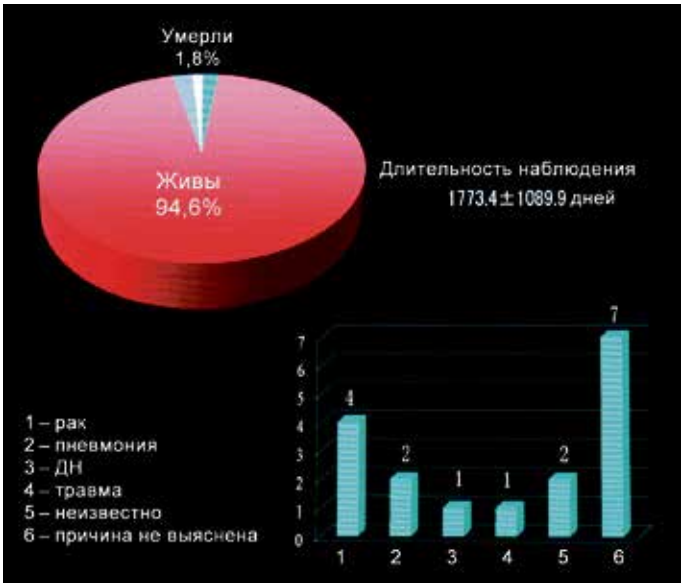


Рис. 24. Отдаленный прогноз АИП (по A. Kanno et al., 2015 [6]). ДН — дыхательная недостаточность.

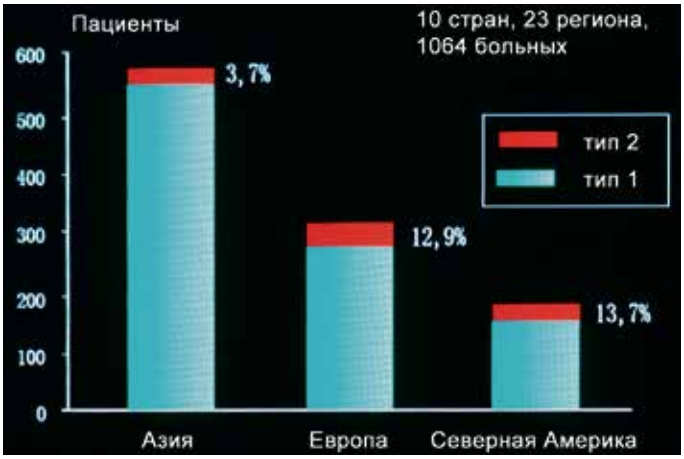


Рис. 18. Соотношение частоты двух типов АИП (по P. A. Hart et al., 2015 [3]).

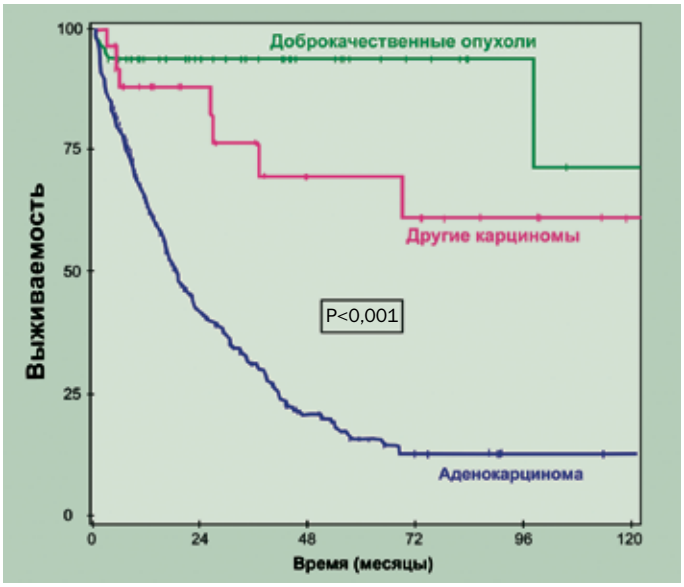


Рис. 26. Выживаемость больных после тотальной панкреатэктомии по поводу аденокарциномы и других заболеваний ПЖ.

Рис. 22. Современные подходы к лечению АИП (по A. Kanno et al., 2015 [6]).