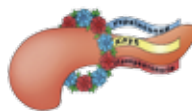


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБЛОЖКЕ



Рекомендовано Ученым Советом

Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №5 от 11.02.2016 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. Агibalов —

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. Линеvский —

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. Швеv

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.

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

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Курация пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским стандартам	
К. А. Просоленько	5
Панкреатический асцит: еще одно из многих проявлений панкреатита	
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко	13

ОБЗОРЫ

Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита	
М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордин, Е. А. Бикбулатова	17
Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном	
М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова	21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чрезмерное курение связано с развитием первого эпизода острого панкреатита в более молодом возрасте и с высоким риском рецидива острого панкреатита	
S. Munigala, D. L. Conwell, A. Gelrud, B. Agarwal	27
Нарушения углеводного обмена у больных с хроническим панкреатитом	
С. И. Исмаилов, Ф. Г. Назыров, Б. А. Азизов	35

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит?	
Я. С. Циммерман	39
Современный взгляд на неалкогольную жировую болезнь печени	
Т. О. Танрыбердиева, М. Ч. Бекнепесова, В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова	49
Применение комбинированного способа консервации печеночного трансплантата в эксперименте	
А. С. Сохарев, К. А. Краснов, А. В. Будаев, О. А. Краснов, Е. Ю. Плотникова	56
Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром — что общего?	
Е. Ю. Плотникова	63

Н. Б. Губергриц

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

**Уважаемые коллеги!**

Этот номер Вестника выходит в преддверии большого события не только для панкреатологии, но и для всей медицины Украины — Европейского Мастер-курса по панкреатологии. Ведущие панкреатологи Европы приедут в Киев, чтобы поделиться с украинскими врачами современной информацией, достижениями терапевтической и хирургической панкреатологии. Составляя программу, мы постарались охватить все основные аспекты: эпидемиологию, диагностику, лечение острого и хронического панкреатита, кистозных образований, аденокарциномы и кистозных опухолей поджелудочной железы. В Мастер-курсе участвуют профессора и лучшие специалисты из Великобритании, Венгрии, Германии, Швеции. Мы пригласили также членов нашего Клуба из Беларуси, России, ведущих гастроэнтерологов и хирургов из Украины. Лекторы будут готовы ответить на все интересующие врачей вопросы.

Мастер-курс — это еще и возможность продемонстрировать нашу заинтересованность в знаниях европейского и мирового уровня, основанных на доказательной медицине. Мы надеемся показать возможно-

сти Украины в проведении европейских мероприятий. Наш мастер-курс проводится под эгидой Европейского Клуба панкреатологов и рассматривается как «пробный шар» в отношении возможности проведения в Украине Европейского конгресса панкреатологов. Он должен был состояться в Киеве в этом году, но отодвинут на 2019–2020 годы в связи с ситуацией в нашей стране.

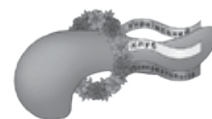
Этот номер журнала, как всегда, составлен из интересных и важных для практики статей как авторов из Украины, так и других стран. Особенно значительной, на мой взгляд, является статья, отражающая результаты доказательного исследования о влиянии курения на риск возникновения и рецидивирования острого панкреатита. Крайне важной является статья проф. М. А. Осипенко об основанной на доказательствах терапии хронического панкреатита. Но, безусловно, и все остальные статьи информативны и важны для практических врачей.

Традиционно желаю всем мира и добра, благополучия и процветания!

Встретимся на Мастер-курсе!



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. 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 Германии, Швеции, Великобритании, Венгрии, 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 | ■ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАНКРЕАТОЛОГИЯ |
| ■ ФЕРМЕНТНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ | ■ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ |
| ■ ОПУХОЛИ И КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ |
| ■ СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ | ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ |
| ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | ■ МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ |
| ■ КОНСЕРВАТИВНОЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ | ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ |
| И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ | РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ |
| ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ |

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

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАТЬСЯ:

Президент Украинского
клуба панкреатологов
проф., д. мед. наук,
Наталья Борисовна Губергриц
(profnbg@ukr.net)

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

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

Курация пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским стандартам

К. А. Просоленько

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, классификация, стандарты диагностики и лечения, панкреатическая недостаточность, этапная терапия

Основным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ), с которым сталкивается врач-терапевт, гастроэнтеролог является хронический панкреатит (ХП). Анализируя эпидемиологические данные, приходится констатировать существенную разницу в статистических показателях по ХП в Украине и других странах Европы и мира. Так, заболеваемость ХП в мире — 3,1–8 случаев, в странах Европы — 4–8 случаев, распространенность — 25 случаев на 100 тыс. населения. В Украине уровень заболеваемости патологией ПЖ в 2012 г. составил 226 случаев на 100 тыс. населения, распространенность — 2471 на 100 тыс. населения. Такая разница в количестве больных ХП в Украине и в других странах Европы и мира представляется нам разительной и может быть связана с гипердиагностикой при установлении диагноза ХП, а также более высоким уровнем злоупотребления алкоголем, что является одной из основных причин развития ХП [1, 2].

Общеизвестно, что в курации пациента большое значение имеет правильная формулировка диагноза, которая осуществляется при использовании утвержденной в той или иной стране классификации. На сегодняшний день общепризнанной классификации ХП в Украине нет. В Европе наиболее часто используются Марсельско-Римская классификация, классификация М-ANNHEIM и др. В таблице 1 представлен, на наш взгляд, наиболее клинически адаптированный вариант [2].

Примеры формулирования диагноза

- Хронический первичный панкреатит, обструктивный, псевдотуморозный с холестазом, тяжелое течение, период обострения, с нарушением внешней секреции ПЖ по гипосекреторному типу.
- Хронический первичный панкреатит, кальцифицирующий, болевой, рецидивирующий, средней степени тяжести, период обострения, с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ.

Следует отметить существенный прогресс в Украине относительно разработки стандартов диагностики и лечения ХП. Важно отметить, что положения украинских регламентирующих документов разработаны ведущими украинскими экспертами-панкреатологами и основаны на последних европейских и мировых рекомендациях по диагностике и лечению ХП [5–7]. При этом в условиях практического здравоохранения в ряде случаев по-прежнему можно столкнуться с ошибочным подходом некоторых врачей, который основан на каких-то субъективных предпочтениях в выборе диагностических и лечебных мероприятий. Такой подход, на наш взгляд, часто приводит к неудовлетворительным клиническим результатам в курации пациентов с ХП, а последнее время часто и к «юридическим последствиям».

Лабораторная и инструментальная диагностика ХП в Украине на сегодняшний день четко регламентирована и должна проводиться согласно приказу Министерства здравоохранения (МЗ) Украины № 638 от 10.09.2014 г., положения которого тесно связаны с рекомендациями Украинского клуба панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1, 3].

Согласно приказу, проведение лабораторных и инструментальных исследований осуществляется на разных этапах оказания медицинской помощи в разном объеме. На этапе учреждений, которые оказывают первичную медицинскую помощь, проводится минимум исследований (I этап), на этапе оказания вторичной (специализированной) амбулаторной (II этап) и вторичной (специализированной) стационарной (III этап) помощи проводится расширенный спектр исследований.

На I этапе лабораторные методы исследования выполняются в объеме клинических анализов крови (при обострении — лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нейтрофилез, ускоренная СОЭ) и мочи (без особенностей), а также определения уровня глюкозы крови (возможно повышение при наличии сахарного диабета (СД)). Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек (табл. 3), электрокардиография (ЭКГ) (норма или неспецифические нарушения процессов реполяризации). Также врач первичного звена направляет пациента на консультацию:

1. Гастроэнтеролога — в течение недели для подтверждения или уточнения диагноза ХП.

Таблица 1
Марсельско-Римская классификация (1989)
с дополнениями Я. С. Циммермана (1995)
и уточнениями (МКБ-10)

А. По этиологии

- Первичный
 - алкогольный; (K86.0)
 - при квашиоркоре;
 - наследственный («семейный»);
 - медикаментозный, токсический. (K86.1)
- Вторичный
 - при билиарной патологии;
 - при хроническом гепатите, циррозе печени;
 - при дуоденальной патологии;
 - при паразитарной инвазии (описторхоз и др.);
 - при гиперпаратиреодизме
 - при муковисцидозе;
 - при гемохроматозе;
 - при эпидемическом паротите;
 - при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите;
 - при аллергических заболеваниях;
 - при гиперлипидемии;
 - травма ПЖ.

Б. По морфологическим особенностям

- Кальцифицирующий панкреатит; (K 86.1)
- Обструктивный ХП; (K 86.1)
- Воспалительный ХП; (K 86.0)
- Фиброз ПЖ. (K 86.8)

В. Клинические варианты

- Непрерывно-рецидивирующий;
- Болевой;
- Псевдотуморозный (с холестаазом, с дуоденальной непроходимостью);
- Латентный (безболевой);
- Смешанный.

Г. В зависимости от функционального состояния

- С нарушением внешней секреции ПЖ
 - гиперсекреторный тип;
 - гипосекреторный тип (компенсированный, декомпенсированный);
 - обтурационный тип;
 - дуктулярный тип.
- С нарушением инкреторной функции ПЖ
 - гиперинсулинизм;
 - гипофункция инсулярного аппарата (СД II типа).

Д. Периоды

- Обострение;
- Ремиссия.

Е. По степени тяжести течения

- Легкий;
- Средней тяжести;
- Тяжелый.

Ж. Осложнения

- СД;
- Рак ПЖ;
- Механическая желтуха;
- Панкреатическая кома;
- Ретенционные кисты и псевдокисты ПЖ; (K86.2, K86.3)
- Абсцесс ПЖ;
- Панкреонекроз;
- Реактивный плеврит;
- Реактивный гепатит;
- Анемия.

2. Хирурга — при наличии тревожных симптомов: лихорадка, интоксикация, выраженный болевой синдром, немотивированная потеря массы тела, при подозрении на острый панкреатит, наличие осложнений — немедленно.

3. Эндокринолога — при наличии симптомов СД, в течение недели.

На II и III этапе диагностические мероприятия направлены на установление диагноза ХП, дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, оценку риска тяжелых осложнений.

Обязательные лабораторные исследования II этапа:

1. Биохимический анализ крови с определением уровня амилазы (возможно повышение), глюкозы (если не был выполнен при оказании первичной медицинской помощи), гликозилированного гемоглобина.

2. Анализ мочи с определением уровня амилазы (возможно повышение).

3. Копроскопия (возможны амилорея, стеаторея, креаторея).

4. Фекальная эластаза 1 (возможно понижение).

Обязательные инструментальные исследования II этапа:

1. УЗИ органов брюшной полости и почек.

2. Эзофагогастродуоденоскопия с осмотром ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки (в первую очередь для исключения патологии большого дуоденального сосочка, атрофического дуоденита и др.).

3. ЭКГ.

Направить пациента на консультацию:

1. Хирурга — при наличии тревожных симптомов (лихорадка, интоксикация, выраженный болевой синдром), немотивированная потеря массы тела; при подозрении на острый панкреатит, наличие осложнений.

2. Онколога — при подозрении на злокачественное новообразование.

3. Эндокринолога — при наличии симптомов СД.

Желательным является определение генных мутаций в *PRSS1*, *CFTR*, и *SPINK1* *CTRC* пациентам с ХП неизвестной этиологии и семейным анамнезом ХП.

Значительное снижение уровня фекальной эластазы является основанием подозревать наличие экзокринной недостаточности ПЖ.

Критериями для установления диагноза СД является уровень глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл и/или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

На III этапе (специализированное стационарное лечение) госпитализация осуществляется при:

- ХП в стадии обострения;
- псевдотуморозном ХП;
- обструктивном ХП;
- бактериальных осложнениях ХП;
- панкреатогенных гастродуоденальных язвах;
- выявлении при УЗИ участков ткани ПЖ, напоминающих панкреонекроз;
- тромбозе селезеночной / портальной вены;
- псевдокистах ПЖ, увеличивающихся в размерах, осложнениях псевдокист;
- свищах ПЖ.

Диагностика на III этапе включает:

1. Общий анализ крови.

2. Биохимический анализ крови с определением:

- уровня амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы (возможно повышение);
- глюкозы, гликозилированного гемоглобина;
- печеночных проб (нормальные или повышенные значения уровня билирубина, преимущественно прямого, а также щелочной фосфатазы — при синдроме холестаза, повышение показателей трансаминаз крови, γ -глутамилтранспептидазы и лактатдегидрогеназы — могут быть обусловлены блоком холедоха, развитием реактивного гепатита у больных алкогольным ХП).

3. Анализ мочи с определением уровня амилазы (возможно повышение).

4. Копроскопия.

5. Фекальная эластаза 1.

Инструментальные методы обследования:

1. ЭКГ.

2. УЗИ органов брюшной полости и почек.

3. Эзофагогастродуоденоскопия с осмотром ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки.

4. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (табл. 3).

5. Магнитно-резонансная томография / магнитно-резонансная холангиопанкреатография (позволяют выявить неоднородность структуры, наличие кист или псевдокист ПЖ, зону некроза при помощи контрастирования) — при недостаточной информативности УЗИ и КТ.

6. Эндоскопическое УЗИ ПЖ (изменения паренхимы, выявление изменений протоков ПЖ, билиарного дерева) — при необходимости.

7. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — выявление изменений протока ПЖ и его ветвей (прерывистое расширение протоков — «цепь озер» или норма) — при недостаточной информативности всех вышеперечисленных инструментальных методов обследования, когда диагноз ХП не может быть установлен с помощью неинвазивных и менее инвазивных методов исследования.

Изменения на КТ органов брюшной полости трудно выявляются на ранних стадиях ХП. КТ является лучшим неэндоскопическим методом визуализации

для диагностики ХП и выявления локализации кальцификации ПЖ. КТ более информативна для диагностики ХП на поздних стадиях.

Для упрощения и объективизации постановки диагноза ХП предложена диагностическая система, представленная в таблице 2 [2].

Таблица 2

Диагностика ХП по балльной системе (по P. Layer и Melle, 2005)

Оцениваемые параметры	Баллы
Кальцификация ПЖ	4
Характерные гистологические изменения	4
Характерные изменения по УЗИ или ЭРХПГ (табл. 3)	3
Экзокринная недостаточность ПЖ	2
Приступы панкреатита и/или хроническая абдоминальная боль	2
СД	1

Примечание: диагноз ХП ставится в случае четырех и более баллов

Сегодня многие врачи практического здравоохранения, сталкиваясь с пациентом с предположительным ХП, ориентируются в постановке диагноза только лишь на результаты трансабдоминального УЗИ. При этом приходится встречать заключения врачей-специалистов по ультразвуковой диагностике, в которых звучит формулировка «хронический панкреатит». Анализируя же протокол исследования, часто обнаруживаются сведения, касающиеся только повышения эхогенности ПЖ. Следует отметить, что в этих случаях правильной формулировкой в заключении будет «диффузные изменения ПЖ». Решение о том, какой диагноз у пациента, должен принимать врач-клиницист, сопоставляя данные УЗИ с клинической картиной, наличием панкреатической недостаточности и т. д. При этом можно пользоваться Кембриджской классификацией структурных изменений в ПЖ при ХП (табл. 3).

Таблица 3

Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

Изменения	ЭРХПГ	УЗИ или КТ
Нормальная ПЖ	Главный панкреатический проток (ГПП) и боковые ветви протока не изменены	Нормальные размеры, четкие контуры ПЖ. ГПП — 2 мм. Паренхима ПЖ гомогенна
Сомнительные изменения	ГПП не изменен, менее трех измененных боковых ветвей	Один из следующих признаков: ГПП = 2–4 мм, размеры ПЖ в пределах 1–2 норм, неоднородная паренхима ПЖ
Мягкие изменения	ГПП не изменен, более трех измененных боковых ветвей	Два или более признаков: ГПП = 2–4 мм, незначительное увеличение размеров ПЖ, неоднородность паренхимы
Умеренные изменения	Изменения ГПП и более трех боковых ветвей	Нечеткость контуров ПЖ. Маленькие кисты (менее 10 мм). Неравномерный ГПП. Острые фокальные некрозы. Повышение эхогенности стенки протока. Неровность контуров ПЖ
Значительные изменения	Все признаки из указанных выше + один или более из следующих признаков: • кисты более 10 мм в диаметре; • внутрипротоковые дефекты наполнения; • камни / панкреатическая кальцификация; • обструкция или стриктуры ГПП; • выраженная дилатация и неравномерность ГПП; • инвазия в соседние органы	

Следует констатировать недостаточную распространенность таких высокоинформативных диагностических методов, как эндоскопическое УЗИ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография, даже в высокоспециализированных клиниках. Лечение пациентов с ХП должно проводиться согласно тем же регламентирующим документам, а также рекомендациям Украинского клуба панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при ХП [1, 3, 4].

Цели лечения:

- купирование клинических проявлений заболевания;
- уменьшение активности воспалительного процесса в ткани ПЖ;
- улучшение общего состояния пациентов, результатов лабораторных тестов;
- положительная динамика по данным УЗИ ПЖ (нормализация размеров, эхогенности ПЖ, четкости контуров, отсутствие парапанкреатической инфильтрации);
- компенсация внешнесекреторной недостаточности ПЖ;
- достижение стойкой ремиссии;
- предотвращение развития осложнений.

У пациентов с течением заболевания легкой степени тяжести возможно амбулаторное лечение. Пациентам с обострением ХП средней и тяжелой степени тяжести показано стационарное лечение, предпочтительно — в отделениях гастроэнтерологического профиля. Лечение осложнений проводится в хирургических отделениях. Диспансерное наблюдение: осмотр гастроэнтеролога и УЗИ — не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Лечение на I этапе (см. ниже):

1. Назначить коррекцию образа жизни, в частности режима питания, труда и отдыха.
2. Оказать медицинскую помощь по отказу от употребления алкоголя и табака.
3. Обеспечить обезбоживание.
4. При наличии симптомов недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ назначить препараты панкреатина.
5. При наличии СД специфическое лечение назначает эндокринолог.

Лечение на II этапе (см. ниже):

1. Назначить коррекцию образа жизни, в частности режима питания, труда и отдыха.
2. Оказать медицинскую помощь по отказу от употребления алкоголя и табака.
3. Обеспечить обезбоживание.
4. При наличии симптомов недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ назначить препараты панкреатина.

5. Назначить ингибитор протонной помпы (ИПП) для создания «функционального покоя» ПЖ.

6. Назначить препараты, содержащие витамины, для коррекции витаминной недостаточности.

7. При наличии СД специфическое лечение назначает эндокринолог.

Лечение на III этапе:

1. Обеспечить обезбоживание.
2. При дисфункции сфинктера Одди назначить спазмолитики.

3. Для обеспечения «функционального покоя» ПЖ назначить ИПП, при необходимости — октреотид.

4. При наличии симптомов недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ назначить препараты панкреатина.

5. Назначить препараты, которые содержат витамины для коррекции витаминной недостаточности.

6. Назначить инфузионную терапию с целью дезинтоксикации.

7. При наличии СД специфическое лечение назначает эндокринолог.

8. При наличии бактериальных осложнений назначить антибактериальные лекарственные средства.

9. Хирургическое/эндоскопическое лечение рассматривается при неэффективности медикаментозного лечения и при наличии осложнений.

Алгоритм немедикаментозного и медикаментозного лечения

Немедикаментозное лечение

А) Полный отказ от алкоголя и курения.

Б) Питание при заболеваниях ПЖ по своему количественному и качественному составу и энергетической ценности должно соответствовать физиологическим потребностям человека. Диетотерапия должна проводиться в зависимости от характера и стадии заболевания, степени нарушений метаболических процессов, наличия сопутствующей патологии.

Диета при ХП должна содержать оптимальное количество белка (80–100 г/сут, из них животных — 45–50 г/сут), умеренно ограничиваются жиры (до ≈60 г/сут, из них растительных — 25–30 г/сут; жир распределяется равномерно на 3–4 основных приема пищи). При наличии СД углеводы, которые легко усваиваются, должны быть исключены из питания.

Необходим отказ от продуктов и блюд, которые стимулируют желудочную и панкреатическую секрецию (острые, копченые, жареные, свежееиспеченные, сладкие блюда, шоколад, какао, кофе, пряности, бульон, грубая клетчатка).

Важен вид кулинарной обработки (предпочтительно отваривание, запекание), соблюдение ритма приема пищи (4–6 раз в сутки), уменьшение количества соли (до 6–8 г/сут), достаточное количество жидкости (1–1,5 литра в сутки). Температура блюд — 15–60° С. Энергетическая ценность рациона — 2000–2500 ккал/сутки.

Дополнительно рекомендуется назначение лекарственных препаратов омега-3-жирных кислот, лецитина, жирорастворимых витаминов после еды в сочетании с полиферментными препаратами.

Медикаментозное лечение

А) симптоматическое лечение боли:

- обезбоживание начинается с назначения ненаркотических анальгетиков (парацетамол, метамизол натрия), при отсутствии противопоказаний — нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен);
- при необходимости (сильная, устойчивая боль) — наркотические анальгетики короткими курсами (трамадол);
- спазмолитики (мебеверин, дротаверин, папаверин).

Б) При дисфункции сфинктера Одди для коррекции тонуса — назначение селективных спазмолитиков (мебеверин).

Следует отметить, что в реальной клинической практике назначения анальгетиков и спазмолитиков для купирования болевого синдрома бывает недоста-

точно. Кроме того, есть два типа болевого синдрома при ХП: тип А (периодические абдоминальные боли с безболевыми эпизодами) и тип В (постоянная, различной интенсивности абдоминальная боль). В рекомендациях Украинского клуба панкреатологов 2014 г. представлен алгоритм лечения абдоминальной боли [4].

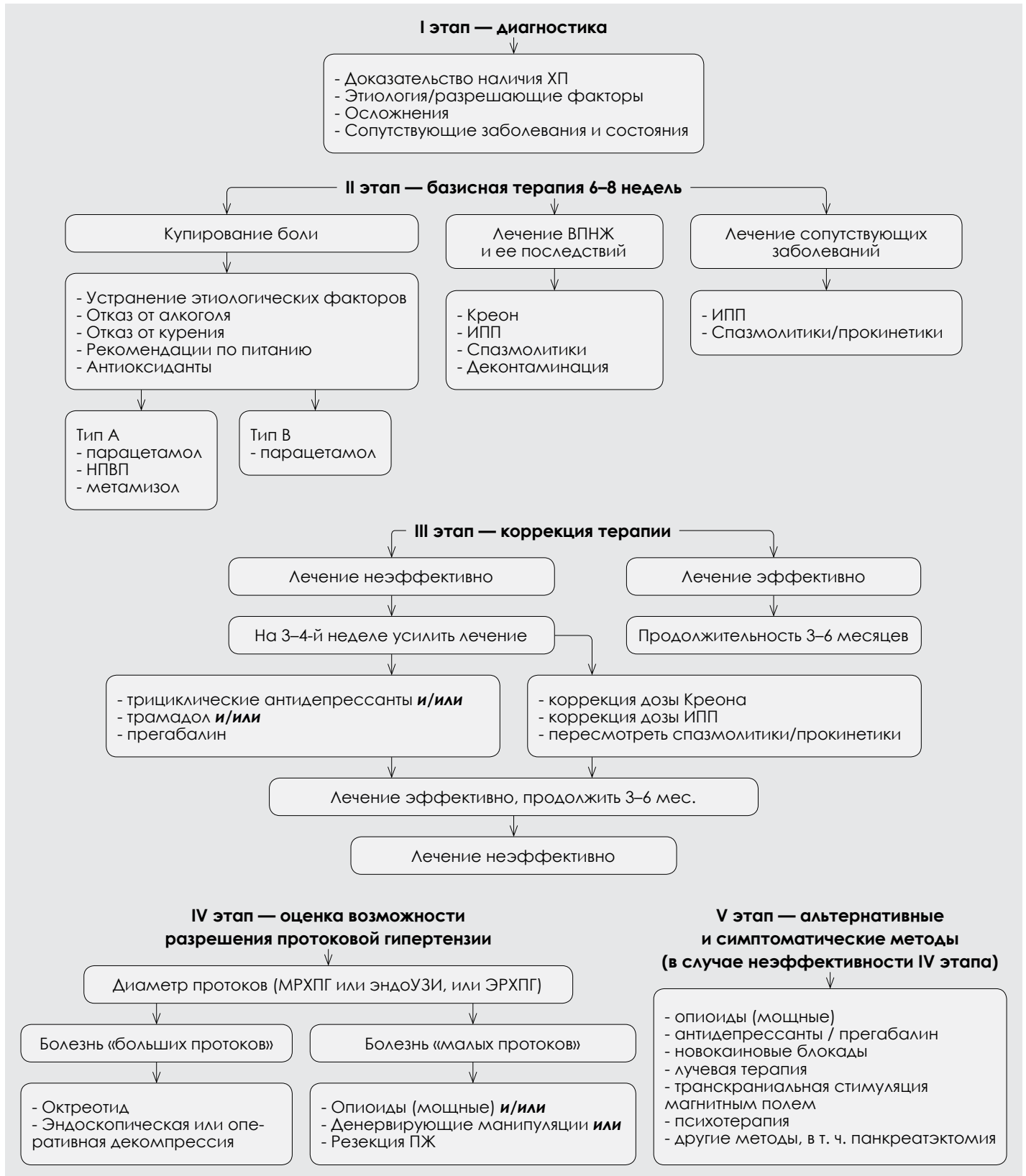


Рис. 1. Алгоритм лечения абдоминальной боли при ХП, адаптированный к практическому здравоохранению Украины (по Н. Б. Губергриц).

Следует отметить, что в алгоритме на разных этапах указаны препараты и немедикаментозные методы лечения, которые не входят в приказ № 638 МЗ Украины: трициклические антидепрессанты, прегабалин, антиоксиданты, прокинетики, новокаиновые блокады, лучевая терапия, транскраниальная стимуляция магнитным полем и психотерапия.

В) При наличии симптомов недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ назначают полиферментные препараты (панкреатин) по 25 000–40 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10 000–20 000 ЕД липазы на неосновной прием пищи.

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ часто бывает проблематичным. В приказе № 638 МЗ Украины рекомендован алгоритм действий врача в этих случаях [1].

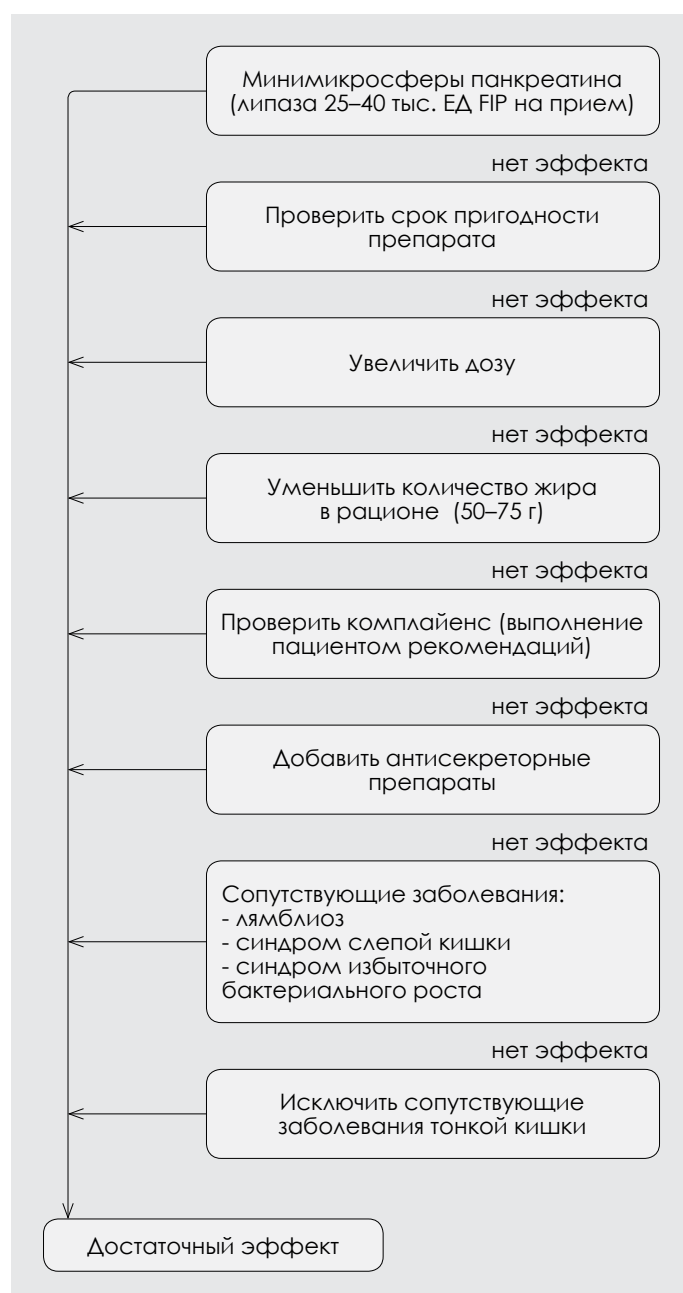


Рис. 2. Алгоритм заместительной терапии при ХП (по P. Layer et al., 2003, утвержденный приказом № 638 МЗ Украины, 2014).

Г) Для снижения внешней секреции ПЖ (создание «функционального покоя» ПЖ) назначают:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки;
- октреотид (при осложненном течении ХП).

Следует отметить отсутствие в приказе № 638 таких ранее часто используемых в Украине препаратов, как апротинин и блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин и фамотидин).

Д) Для коррекции витаминной недостаточности назначают витамины (монопрепараты и комбинированные): менадион/фитоменадион, ретинол, эргокальциферол, токоферол, поливитаминные комплексы, содержащие указанные витамины.

Е) При лечении обострений и осложнений ХП в условиях стационара назначают инфузионную терапию кровезаменителями и растворы с целью детоксикации:

- электролиты в комбинации с другими препаратами: сорбитол + натрия лактат + натрия хлорид + кальция хлорид + калия хлорид + магния хлорид в/в 400 мл в сутки;
- белковые фракции крови: раствор альбумина человека 10% в растворителе 100 мл в/в в сутки;
- углеводы: глюкоза 5–10% раствор 500 мл в/в в сутки.

Ж) При необходимости снижения риска или лечения бактериальных осложнений ХП назначают антибактериальные лекарственные средства, применяемые для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, с учетом вида возможного возбудителя, который инфицирует ПЖ: карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины III–IV поколений, производные нитроимидазола.

З) При вторичном ХП, который развился вследствие других заболеваний органов пищеварения, проводится лечение основного заболевания.

Хирургическое/эндоскопическое лечение рассматривается при неэффективности медикаментозного лечения и наличии осложнений.

Показания для эндоскопического лечения:

- компрессия общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ;
- боль, которая ассоциируется с расширением главного панкреатического протока;
- папиллостеноз;
- стриктуры препапиллярного отдела;
- конкременты вирсунгианова протока;
- свищи ПЖ, выходящие из дистальных отделов главного панкреатического протока;
- кисты и псевдокисты ПЖ.

Показания к оперативному вмешательству:

- кальциноз ПЖ и камни протоков с выраженным болевым синдромом;
- обструктивный ХП — при невозможности эндоскопической декомпрессии;
- обтурационная желтуха за счет сжатия холедоха;
- дуоденостеноз;
- подпеченочная портальная гипертензия;
- кисты более 6 см в диаметре или свищ ПЖ, не излечивающиеся консервативно в течение трех месяцев;

- вторичный ХП, связанный с желчнокаменной болезнью, пенетрирующей язвой, дуоденостазом, абдоминальным ишемическим синдромом;
- неэффективность консервативной терапии стойкого болевого синдрома;
- наличие злокачественного новообразования;
- бактериально-гнойные осложнения при неэффективности малоинвазивных вмешательств и медикаментозного лечения;
- парафатеральные дивертикулы.

Медицинская реабилитация также регламентирована в приказе. Санаторно-курортному лечению подлежат больные ХП в фазе ремиссии или нестойкой ремиссии. Курортное лечение не показано больным в стадии обострения ХП. Основные терапевтические эффекты, которые ожидаются — уменьшение или ликвидация воспалительного процесса, восстановление внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ. Санаторный режим: II–III. Климатотерапия: общая. Двигательный режим: утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная физкультура (групповая).

Минеральные воды: показаны минеральные воды малой и средней минерализации гидрокарбонатного и сульфатного состава. Среднеминерализованные теплые минеральные воды гидрокарбонатно-сульфатного состава (37–38°C) показаны в условиях умеренной недостаточности внутрисекреторной функции ПЖ и отсутствия жидкого стула. Воды принимают теплыми, начиная с 50–100 мл 1–2 раза в сутки, увеличивая при условии хорошей переносимости до 150–200 мл 3 раза в сутки за 30–40 мин до еды. Мало-минерализованные воды того же химического состава назначают в случаях чрезмерной внешнесекреторной функции ПЖ. Воду пьют в теплом виде, начиная с 50–100 мл 1–2 раза в сутки, увеличивая при условии хорошей переносимости до 150–200 мл 3 раза в сутки за 60–90 мин до еды. Среди минеральных вод с повышенным содержанием гидрокарбонатных ионов больным рекомендуют следующие фасованные минеральные воды: «Поляна Квасова», «Лужанская», «Свалява», «Поляна Купель», «Плоскивская», «Архыз», «Драговская». Минеральные воды заранее дегазируют.

Курорты, рекомендованные для лечения больных ХП: питьевые курорты Закарпатья (санатории «Шаян», «Свалява», «Солнечное Закарпатье», «Квітка Полонини»), курорт Березовские минеральные воды (Харьковская обл.), курорт Моршин (санатории «Днестр», «Лаванда», «Жемчужина Прикарпатья»), курорт Одесса (санаторий им. Горького). Срок санаторно-курортного лечения — 21–30 дней.

В заключение, следует определить основные действия, которые позволят сократить ту существенную разницу в заболеваемости и распространенности ХП в Украине и в других странах Европы и мира. В первую очередь это, на наш взгляд, борьба с ведущими этиологическими факторами ХП — алкоголизмом и курением, а также своевременная диагностика и лечение заболеваний билиарного тракта. И, с нашей точки зрения, главное — это необходимость широко-го внедрения в клиническую практику современных отечественных рекомендаций Украинского клуба

панкреатологов и приказа № 638 МЗ Украины по диагностике и лечению ХП, которые базируются на данных доказательной медицины.

Литература:

1. Наказ МОЗ України від 13.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».
2. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. А. Н. Белова, Г. Д. Фадеенко, О. Я. Бабака // Справочник врача «Семейный врач, терапевт». — К. : ООО «Библиотека «Здоровье Украины», 2013. — 438 с.
3. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Шве́ц [и др.] // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — Дод. до № 3. — С. 4–11.
4. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Шве́ц [и др.] // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — Дод. до № 3. — С. 12–28.
5. Delhaye M. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment / M. Delhaye, W. Van Steenberghe, E. Csemeli // Acta Gastroenterol. Belg. — 2014. — Vol. 77. — P. 47–65.
6. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — S381e406.
7. Lerch M. M. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies / M. M. Lerch, K. A. Bachmann, J. R. Izbicki // Chirurg. — 2013. — Vol. 84, No 2. — P. 99–105.

УДК 616.37–002.–07–08: 083.74

RU Курация пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским стандартам

К. А. Просоленько

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, классификация, стандарты диагностики и лечения, панкреатическая недостаточность, этапная терапия

В статье представлены современные подходы к ведению пациентов с хроническим панкреатитом согласно последним украинским рекомендациям. Также освещены вопросы заболеваемости, распространенности и классификации хронического панкреатита.

УДК 616.37–002.–07–08: 083.74

UA Курація пацієнтів з хронічними панкреатитом згідно з останніми українськими стандартами

К. О. Просоленько

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, класифікація, стандарти діагностики і лікування, панкреатична недостатність, етапна терапія

У статті представлено сучасні підходи до ведення пацієнтів з хронічним панкреатитом згідно останніх українських рекомендацій. Також обговорені питання захворюваності, поширеності та класифікації хронічного панкреатиту.

EN Supervision of patients with chronic pancreatitis according to the last Ukrainian guidelines

K. A. Prosolenko

Kharkov National Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, classification, standards of diagnostics and treatment, pancreatic insufficiency, stage therapy

The article presents modern approaches towards management of patients with chronic pancreatitis according to the latest Ukrainian guidelines. Issues of incidence, prevalence and classification of chronic pancreatitis are also discussed.

Панкреатический асцит: еще одно из многих проявлений панкреатита

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: острый и хронический панкреатит, панкреатический асцит, панкреатический гидроторакс, патогенез, диагностика, лечение

Pancreatitis still means many things to many people.

R. Ammann, выдающийся панкреатолог

Мы представили эпиграф в оригинале, т. к. перевод, на наш взгляд, не очень точно может отразить мысль *R. Ammann*: «Панкреатит до сих пор означает различное для различных людей». Мы понимаем это так, что проявления заболевания крайне разнообразны, и каждый пациент может иметь те или иные, иногда непривычные для врача, редкие проявления. Вот к таким проявлениям и относится асцит, который практические врачи, как правило, связывают с циррозом печени или, в крайнем случае, с правожелудочковой недостаточностью кровообращения или с карциноматозом брюшины. А вот панкреатит в качестве причины асцита вспоминается в последнюю очередь. Близок по патогенезу панкреатический гидроторакс (ПГ).

Первое описание панкреатического асцита (ПА) было сделано в 1953 г., когда Е. В. Smith опубликовал описание двух пациентов с хроническим панкреатитом и серозно-геморрагическим асцитом [12]. Далее последовали описания спорадических случаев. В 1962 г. R. L. Baurга et al. представили четыре случая псевдокист поджелудочной железы (ПЖ), сопровождавшихся напряженным асцитом с желтоватой жидкостью в брюшной полости [2]. В 1967 г. J. L. Cameron et al. не просто описали, но и проанализировали этиологию и патогенез ПА у 13 больных. Те же авторы предложили простые диагностические критерии этого состояния: высокая активность амилазы и содержание белка ≥ 30 г/л в асцитической жидкости [4]. С тех пор в мировой литературе были представлены более 250 случаев ПА и/или ПГ. Например, P. A. Lipsett et al. провели ретроспективное исследование в John Hopkins medical institutions и представили 34 больных, лечившихся за период с 1963 г. по 1975 г., а также 16 больных за период с 1975 г. по 1990 г. Из этих 50 пациентов 7 (14%) имели и ПА, и ПГ, а 9 (18%) — только ПГ [7].

Патогенез ПА и ПГ связан чаще всего с разрывом псевдокисты или протока ПЖ. J. L. Cameron показал,

что в случае разрыва псевдокисты или протока спереди жидкость поступает в брюшную полость с формированием ПА. При разрыве сзади обычно образуется ПГ [3].

ПА может быть результатом выпотного процесса в брюшной полости при остром панкреатите или тяжелой атаке хронического панкреатита. Как правило, после острого панкреатита количество выпота уменьшается, и он постепенно реабсорбируется, но иногда накопление жидкости медленно продолжается [6]. В последнем случае имеет значение низкое онкотическое давление плазмы крови и высокое онкотическое давление асцитической жидкости. Градиент давлений стимулирует выпотевание и дальнейшую трансудацию. D. Parekh et al. доказали, что при этом уменьшается объем циркулирующей крови, активация ренин-ангиотензинового каскада, задержка натрия и жидкости [9]. Чаще продолжение накопления жидкости в брюшной полости продолжается при исходном уменьшении онкотического давления плазмы крови (у больных хроническим панкреатитом с трофологической недостаточностью вследствие снижения внешней-секреторной функции ПЖ) и/или сопутствующем циррозе печени со снижением продукции альбумина и портальной гипертензией [6].

В формировании ПА может принимать участие тромбоз в системе портальной вены, который развивается на высоте панкреатической атаки из-за изменения соотношения коагуляция/фибринолиз (чаще тромбируется селезеночная, реже портальная и мезентериальные вены). Кроме того, к портальной гипертензии могут приводить фиброз ПЖ, рубцовые изменения, крупные кисты ПЖ со сдавлением сосудов у больных хроническим панкреатитом. Следует также учитывать возможность парапанкреатита с нарушением лимфооттока из забрюшинных лимфоузлов и гипертензией в грудном лимфатическом протоке [6].

Клинические проявления ПА неспецифичны. Они, как правило, протекают на фоне клиники панкреатита, однако возможен ПА как первое и единственное «коварное» проявление. В этом случае выяснить его причину крайне сложно, необходима дифференциальная диагностика с опухолевым, кардиальным, туберкулезным асцитом, портальной гипертензией.

Средний возраст больных с ПА — 43 года с большим размахом от детского до старческого возраста. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [5, 10].

Пациенты жалуются на вздутие живота, иногда на малоинтенсивную разлитую абдоминальную боль, которые редко сопровождаются тошнотой, рвотой, но часто — снижением массы тела, прогрессирующей после лапароцентеза.

J. Vantini et al. выделяют два варианта клинического течения ПА. Первый вариант состоит в быстром накоплении асцитической жидкости на фоне или после болевого приступа (панкреонекроз, повреждение протока, разрыв псевдокисты с формированием ее сообщения с брюшной полостью). Второй вариант — медленное накопление жидкости в брюшной полости при повреждении небольшого участка псевдокисты ПЖ на фоне обычно латентного течения хронического панкреатита [14].

Ориентировочно в одной трети случаев ПА сочетается с ПГ. У таких больных отмечаются жалобы на одышку, кашель. Гидроторакс чаще односторонний (левосторонний), реже — двусторонний. У больных с ПГ без ПА и отчетливой клиники панкреатита крайне сложно отнести симптомы со стороны органов дыхания к патологии ПЖ [7].

В редких случаях ПА и ПГ могут сопровождаться гидроперикардом с соответствующими ему симптомами.

В анамнезе пациентов следует обращать внимание на злоупотребление алкоголем, острый или хронический панкреатит, травмы живота, врожденные аномалии ПЖ.

При регионарной портальной гипертензии больные указывают на желудочно-кишечные кровотечения, а при обследовании определяются спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, селезеночной вены. При тромбозе портальной вены, сопутствующем циррозу печени возможна также дилатация портальной вены.

Диагностика ПА основана на физикальных данных, результатах УЗИ, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (рис. 1). В исследовании Р. А. Lipsett et al. 20 из 50 больных с ПА и/или ПГ была выполнена панкреатография, причем в 10 (50%) случаях выявлен разрыв псевдокисты ПЖ. При обнаружении разрыва протока он чаще локализовался в теле или хвосте ПЖ. Целесообразно также проводить компьютерную томографию (рис. 2, 3) и рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рис. 4 а, б).

Объем жидкости в брюшной полости может достигать 10–15 литров. Чаще жидкость желтоватого цвета, но может быть и хилезной, геморрагической (в этом случае необходима дифференциальная диагностика с карциноматозом брюшины). Характерны преобладание лимфоцитов, белок более 30 г/л и высокая активность амилазы, липазы (во много раз выше, чем в сыворотке крови), как указывалось выше. При ПГ после пункции плевральной полости желательна плеврография водорастворимым контрастом для выявления кистозно-плевральной фистулы [6].

Консервативное лечение ПА, как правило, недостаточно эффективно. Возможна попытка лечения препаратами октреотида в течение 2–3 недель для создания «функционального покоя» ПЖ и уменьшения объема панкреатического секрета [13]. Некоторые авторы с той же целью рекомендуют полное парентеральное питание [8]. При неэффективности консервативной терапии проводят эндоскопическое или оперативное лечение, вариант которого зависит от конкретной ситуации. При разрыве протока ПЖ вы-

полняют его стентирование или продольную панкреатоеюностомию. При разрыве псевдокисты необходимо ее дренирование, преимущественно внутреннее. В некоторых случаях необходима резекция ПЖ [6].

Если ПА связан с тромбозом в системе портальной вены, то назначают гепарин, антиагреганты, активаторы фибринолиза, препараты, улучшающие реологические свойства крови. Однако их системное применение часто не дает желаемого результата. В этих случаях используют введение прямых активаторов фибринолиза через портальный катетер [1].

При сопутствующем циррозе печени, внешнесекреторной недостаточности ПЖ назначают соответствующую терапию, а также переливания альбумина для повышения онкотического давления плазмы крови, антагонисты альдостерона (верошпирон).

Лапароцентез проводят как крайнюю меру при напряженном асците. Но повторные пункции приводят к усилению трансудации, нарастанию трофологической недостаточности вплоть до клиники квашиоркора.

Предпринимались попытки лечения ПА с помощью перитонеоюгулярного шунтирования, однако этот опыт незначителен [8].

Еще одна возможность лечения ПА — низкодозовая лучевая терапия. Ее применяют у пациентов при неэффективности консервативного лечения и противопоказаниях к хирургическому вмешательству. Лучевая терапия уменьшает панкреатическую секрецию, однако лечение препаратами октреотида оказывает сходное действие при меньшем риске побочных эффектов [8].

Заканчиваем статью высказыванием выдающегося физиолога профессора Г. Ф. Коротько: «Поджелудочная железа медленно и неохотно раскрывает свои тайны». Мы постарались приоткрыть завесу лишь одной из этих тайн — ПА. Но его патогенез и лечение все еще не ясны полностью. Их еще нужно изучать и над ними работать.



Рис. 1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография больного с ПА, связанным с разрывом псевдокисты тела ПЖ. Пациенту успешно выполнена панкреатоеюностомия и анастомоз по Ру (по Р. А. Lipsett et al., 1998 [8]).

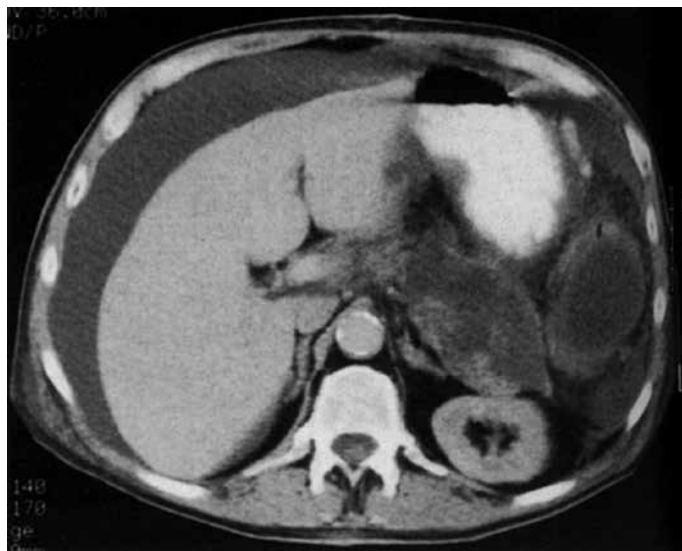


Рис. 2. Компьютерная томограмма больного с разрывом псевдокисты ПЖ и ПА. При лапароцентезе получена жидкость с содержанием белка около 30 г/л и активностью амилазы выше 10 000 ед. (по С. А. Seiler et al., 1998 [11]).

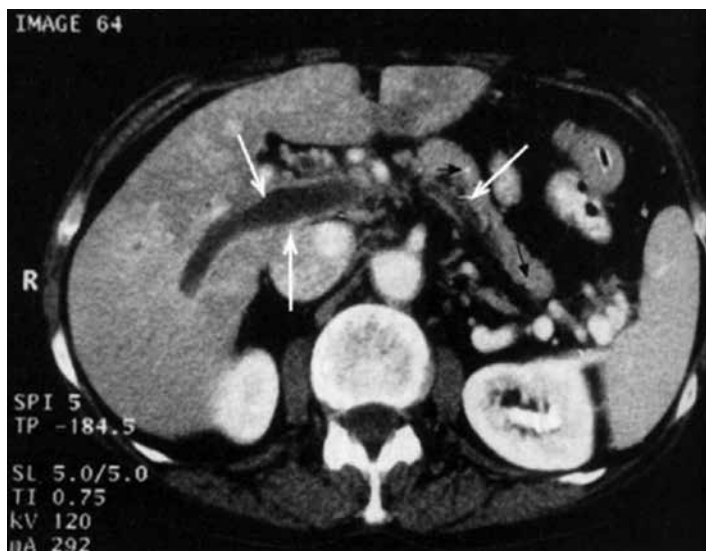


Рис. 3. На компьютерной томограмме с внутривенным контрастированием определяются признаки тромбоза портальной и селезеночной вен у больного хроническим панкреатитом. Из-за тромбоза эти вены не контрастированы (белые стрелки). Определяется тонкий ободок вокруг тромба, соответствующий хорошо контрастированной сосудистой стенке. Черными стрелками указаны кальцификаты ПЖ (по Р. А. Lipsett et al., 1998 [8]).

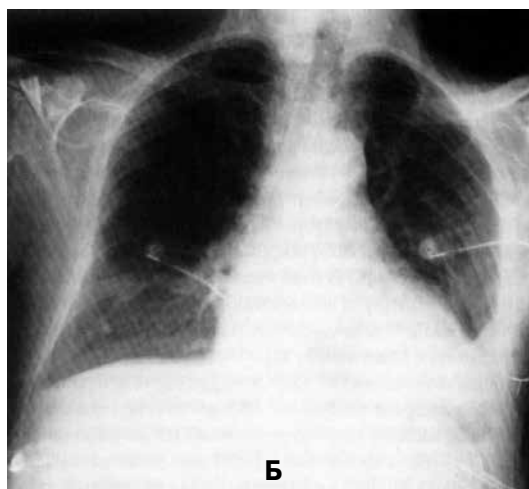
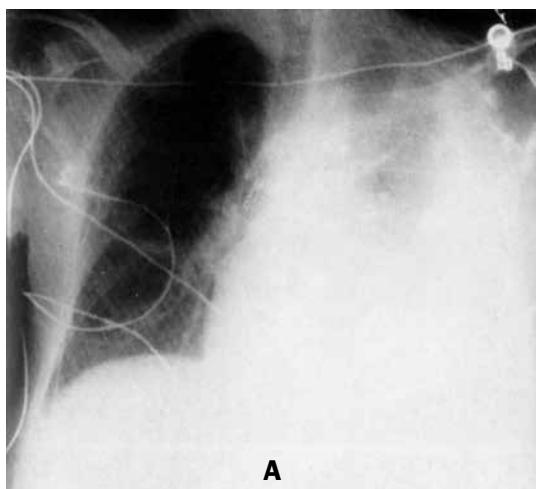


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки больного с ПГ (по Р. А. Lipsett et al., 1998 [8]): а) до лечения (слева подключичный катетер); б) через неделю после диагностической и лечебной пункции плевральной полости (количество жидкости значительно уменьшилось).

Литература:

1. Костюченко А. Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. — СПб. : Деан, 2000. — 480 с.
2. Baura R. L. Massive ascites due to pancreatitis / R. L. Baura, F. Villa, F. Stergman // Am. J. Dig. Dis. — 1962. — Vol. 7. — P. 900–906.
3. Cameron J. L. Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions / J. L. Cameron // Gastroenterology. — 1978. — Vol. 74. — P. 134–140.
4. Cameron J. L. Pancreatic ascites / J. L. Cameron,

- R. D. Anderson, G. Zuidema // Surg. Gynecol. Obstet. — 1967. — Vol. 125. — P. 328–332.
5. A continuing appraisal of pancreatic ascites / D. W. Weaver, A. J. Walt, C. Sugawa, D. L. Bouwman // Surg. Gynecol. Obstet. — 1982. — Vol. 154. — P. 845–848.
6. Lankisch P. G. Pancreatitis / P. G. Lankisch, P. F. Banks. — Berlin [et al.] : Springer, 1998. — 377 p.
7. Lipsett P. A. Internal pancreatic fistula / P. A. Lipsett, J. L. Cameron // Am. J. Surg. — 1992. — Vol. 163. — P. 216–220.

8. Lipsett P. A. Treatment of ascites and fistulas / P. A. Lipsett, J. L. Cameron // In : The pancreas / Eds. : H. G. Beger, A. L. Warshaw, V. W. Buchler [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science, 1998. — P. 788–793.
9. Parekh D. Pancreatic ascites and effusion: risk factors for failure of conservative therapy and the role of octreotide / D. Parekh, I. Segal. // Arch. Surg. — 1992. — Vol. 127. — P. 707–712.
10. Sankaran S. Pancreatic ascites, recognition and management / S. Sankaran, A. J. Walt // Arch. Surg. — 1976. — Vol. 111. — P. 430–434.
11. Seiler C. A. Thrombosis of the portal and splenic vein / C. A. Seiler, H. Friess, M. W. Buchler / In : The pancreas / Eds. : H. G. Beger, A. L. Warshaw, V. W. Buchler [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science, 1998. — P. 761–765.
12. Smith E. B. Hemorrhagic ascites and hemothorax associated with benign pancreatic disease / E. B. Smith // Arch. Surg. — 1953. — Vol. 67. — P. 52–56.
13. Treatment of pancreatic ascites and external pancreatic fistulas with a long-acting somatostatin analog (Sandostatin) / I. Segal, D. Parekh, J. Lipschitz [et al.] // Digestion. — 1993. — Vol. 54S. — P. 53–58.
14. Vantini J. Indications for surgical treatment of chronic pancreatitis / J. Vantini, G. Gavallini / In : Topics in acute and chronic pancreatitis. — Berlin [et al.] : Springer, 1981. — P. 173–182.

УДК 616.381–003.217–02:616.37–002]–036–08

RU Панкреатический асцит: еще одно из многих проявлений панкреатита

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: острый и хронический панкреатит, панкреатический асцит, панкреатический гидроторакс, патогенез, диагностика, лечение

В статье представлен обзор литературы об одном из относительно редких проявлений (осложнений) острого и хронического панкреатита — панкреатическом асците. Проанализированы патогенез, варианты клинического течения, диагностика и лечение этого состояния.

УДК 616.381–003.217–02:616.37–002]–036–08

UA Панкреатичний асцит: ще один з багатьох проявів панкреатиту

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: гострий і хронічний панкреатит, панкреатичний асцит, панкреатичний гідроторакс, патогенез, діагностика, лікування

У статті наведено огляд літератури про один із відносно рідкісних проявів (ускладнень) гострого та хронічного панкреатиту — панкреатичний асцит. Проаналізовано патогенез, варіанти клінічного перебігу, діагностика та лікування цього стану.

EN Pancreatic ascites: another one of many manifestations of pancreatitis

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, P. G. Fomenko
Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

Key words: acute and chronic pancreatitis, pancreatic ascites, pancreatic hydrothorax, pathogenesis, diagnostics, treatment

The article presents an overview of the literature on one of the relatively rare manifestations (complications) of acute and chronic pancreatitis — pancreatic ascites. Pathogenesis, variants of clinical course, diagnostics and treatment of this condition have been analyzed.

Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордин, Е. А. Бикбулатова
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, доказательные исследования, купирование боли, заместительная ферментная терапия

Лечение хронического панкреатита (ХП) представляет собой непростую задачу. Несмотря на то, что это тяжелое, прогрессирующее заболевание, подходы к терапии остаются далекими от совершенства. Основными целями в лечении ХП являются купирование хронической боли, коррекция мальабсорбции как результата экзокринной недостаточности, коррекция эндокринной недостаточности (панкреатогенного сахарного диабета (СД)) и попытки снизить риск развития злокачественного процесса в органе (протоковой аденокарциномы).

Основные причины боли при панкреатите — это повышение давления в протоковой системе, воспаление паренхимы, ишемия, прогрессирующий фиброз, внутри- и внепанкреатическая обструкция. Чаще панкреатическая боль имеет постоянный характер, как правило, достаточно интенсивная, локализованная в эпигастрии, иррадиирующая в спину, нарастающая после обильной жирной пищи (тип В). У ряда пациентов может быть и эпизодический характер боли (тип А) [21, 31].

Высказывалось предположение о том, что по мере развития фиброза возникает феномен «выгорания», сопровождающийся уменьшением интенсивности боли и ее купированием. Однако два проспективных исследования не продемонстрировали ассоциации между длительностью течения ХП и выраженностью боли. Теория «выгорания» полностью отрицается, но спонтанное исчезновение боли возможно [5, 24].

Пожалуй, одним из базовых подходов к уменьшению выраженности боли является коррекция образа жизни, прежде всего включающая отказ от курения и употребления алкоголя. Целый ряд исследований на протяжении многих лет позволяет рекомендовать пациентам отказ от вредных привычек, хотя уровень доказанности (УД) и уровень рекомендаций (УР), например, согласно итальянскому консенсусу ведения больных с ХП соответственно составляет 2b и В в от-

ношении отказа от алкоголя, а также 4 и С в отношении отказа от курения [2, 6, 7, 16, 26, 30].

В основу медикаментозного купирования боли положены рекомендации ВОЗ по трехступенчатому подходу. На первом этапе применяются неопиоидные анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ингибиторы циклооксигензы 2 (COX2). На втором этапе подключаются трамадол, налоксен, кодеинсодержащие препараты, на третьем добавляются опиоиды и рассматривается возможность хирургических вмешательств. Дополнительная терапия, которая может применяться на всех этапах купирования боли, включает трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, стероиды, психотерапию и некоторые физиотерапевтические подходы [15, 18, 20].

Кохрановский обзор 2013 г. оценил опиоиды для купирования острой панкреатической боли, анализируя пять рандомизированных клинических исследований, включающих в общей сложности 227 больных в возрасте 23–76 лет с преобладанием мужчин. Оценивались разные опиоиды (buprenorphine, pethidine, pentazocine, fentanyl, morphine) с разной формой введения: в/в, в/м, п/к, трансдермально. Показано, что опиоиды обладают реальной возможностью купировать боль. Их применение уменьшает потребность в иной анальгезии и других препаратах и не увеличивает риск осложнений [4].

На сегодняшний день абсолютно очевидно, что причина боли при ХП многокомпонентна, и одним из патогенетических механизмов является воспаление. Естественнo предположить положительный эффект при применении антиоксидантов. Так, кохрановский обзор включал 12 рандомизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 585 человек, 6 трайлов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Из 12 исследований 11 посвящены оценке влияния антиоксидантов на болевой синдром. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в интервале от 0 до 10 баллов. Продолжительность исследования колебалась от 1 до 6 месяцев. В целом боль уменьшилась в группе больных, применяющих антиоксиданты, (средняя разность) на 0,33, (95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,02, $p=0,04$ — умеренная доказанность). Однако количество больных без боли к концу лечения существенно не отличалось между группами, получающими и не получающими антиоксиданты (относительный риск

(ОР) 1,73, 95% ДИ 0,95–3,15, $p=0,07$). Наилучший эффект получен при применении комбинации аллопуринола с диметилсульфоксидом и комбинации селена, бета-каротина, витаминов С и Е (УД 1b, УР С) [14].

Количество побочных эффектов было больше в группе, получающей антиоксиданты (ОР 4,43, 95% ДИ 1,60–12,29, $p=0,0004$ — умеренная доказанность), аналогично и в перекрестных исследованиях (ОР 5,80, 95% ДИ 1,56–21,53, $p=0,0009$). Возникновение таких побочных эффектов, как головная боль, тошнота, запоры, в 16% заставило прекратить прием антиоксидантов [3, 8, 25, 32].

Только одно исследование по оценке антиоксидантов для купирования острой боли при обострении ХП показало хороший эффект, однако исследование было проведено в 1991 г. Интересно, что у пациентов, получавших антиоксиданты, изменились показатели маркеров фиброза: тромбоцитарный фактор роста АА, трансформирующий фактора роста $\beta 1$, что связывают с редукцией боли [12]. Итоги кохрановского обзора свидетельствуют о невозможности сделать однозначный вывод об эффективности антиоксидантов в купировании боли при ХП.

Двойное слепое рандомизированное исследование 64 больных показало эффективность производного γ -аминомасляной кислоты прегабалина в купировании боли при ХП: прегабалин в течение трех недель по сравнению с плацебо более эффективно купирует боль (36 и 24% соответственно; средняя разность — 12%; 95% ДИ 22–2%; $p=0,02$). Качество жизни, количество побочных эффектов не отличалось между группами. Антиноцицептивный эффект вероятно реализуется через субкортикальные механизмы, блокирование кальциевых каналов [28].

В клиническом исследовании 2-й фазы показано, что внутривенное введение синтетического секретина уменьшает потребность в опиатах, особенно у женщин при рефрактерном варианте боли типа В (базальная оценка по ВАШ составила 5,42 в сравнении с оценкой по ВАШ на 3-й день лечения 3,67; $p=0,07$) [1].

Рефрактерная боль требует эндоскопических и хирургических подходов для декомпрессии, блокады чревного ствола, экстракорпоральной волновой литотрипсии. Хирургическое вмешательство позволяет добиться длительного купирования боли у больных ХП (УД 1a, УР А). Два рандомизированных клинических исследования показали лучший эффект при наложении панкреатоюноанастомоза в сравнении с эндоскопическим лечением (34% в сравнении с 15%). Несмотря на это, частота эндоскопических вмешательств остается выше хирургических, вероятно из-за большей технической сложности [13, 27].

Резюмируя исследования в лечении панкреатического болевого синдрома, рекомендуются следующие подходы: анальгетики, антиоксиданты при наследственном ХП, локсиглумид — антагонист рецепторов холецистокинина. В случае неэффективности — эндоскопическое и хирургическое вмешательство, вплоть до панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков Лангерганса в случае тяжелого воспаления и некупирующейся боли (аутотрансплантация островков, возможная в некоторых референтных

крупных центрах, осуществляется также и в целях замедления формирования СД) [22].

Показанием для назначения панкреатических ферментов при панкреатите является синдром мальабсорбции и мальассимиляции (снижение массы тела, явления мальабсорбции, мальдигестии, дефицит нутриентов). Предпочтение отдается кишечнорастворимым ферментам в виде минимикросфер, рН-чувствительным с высоким содержанием липазы (УД 1b, УР А). На каждый прием пищи рекомендуется 25 000–40 000 ЕД в начале лечения; при небольшом объеме пищи при перекусах дозировка ферментов составляет 10 000–20 000 ЕД. Ферменты должны приниматься во время или сразу после приема пищи [11, 17].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании была оценена эффективность и безопасность панкреатических ферментов у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью. 62 больных были рандомизированы в две группы (34 принимали панкреатические ферменты по 80 000 ЕД на основной прием и 40 000 на дополнительный, 28 — плацебо). Абсорбция жира увеличилась в основной группе на 18,5% (15,8–21,2) по сравнению с контрольной — на 4,1% (1,0–7,2), различия — 14,4% (10,3–18,5); $p=0,001$.

В целом, при лечении пациентов с ХП с экзокринной недостаточностью минимикросферическими кишечнорастворимыми ферментными препаратами отмечалась хорошая переносимость, улучшилась абсорбция жира и азота, купировались клинические симптомы, улучшился нутритивный статус [29]. С другой стороны, 10 трайлов, в которые были включены 361 человек, показали, что назначение ферментов снижает количество фекального жира, но не влияет на массу тела, интенсивность боли и качество жизни. Добавление ингибиторов протонной помпы целесообразно, только если стеаторея не контролируется ферментными препаратами (УД 2a, УР С) [10, 19].

Ограничение жира в пище показано только в случае некупируемой стеатореи. Триглицериды со средней длиной цепи (жиры молока, пальмовое и кокосовое масло) не рекомендуются этой группе пациентов (УД 1b, УР В). При тяжелой экзокринной недостаточности показано парентеральное введение жирорастворимых витаминов (УД 1c, УР В).

СД 3-го типа (панкреатогенный) возникает при ХП и после панкреатэктомии. СД 3-го типа ассоциирован с 10–20-кратным повышением риска рака поджелудочной железы (ПЖ). Лечение панкреатогенного СД принципиально не отличается от терапии СД 1-го и 2-го типа (УД 4, УР С), но имеет некоторые особенности. Назначение инсулина еще больше повышает риск рака ПЖ из-за избыточной экспрессии инсулиновых рецепторов в ПЖ. Назначение метформина — терапия первой линии, она на 50–70% уменьшает риска рака ПЖ благодаря антидиабетическому и антинеопластическому эффекту. Инсулиночувствительность нужно избегать [9].

Для пациентов с панкреатической болью типа А наряду с анальгетиками весьма эффективной часто оказывается и спазмолитическая терапия. Спазмолитики показаны при спазме сфинктера Одди или

папиллите, что ухудшает отток желчи и панкреатических ферментов. Папиллит встречается у 21% больных с хроническим и 67% больных с острым панкреатитом. Теоретическим обоснованием применения спазмолитиков при ХП является попытка снижения с их помощью давления в главном панкреатическом протоке, холедохе, двенадцатиперстной кишке за счет нивелирования спазма гладкой мускулатуры, особенно сфинктера Одди [1].

Лечение ХП — нелегкая задача, что видно из существующих исследований и стандартов лечения. Подходы к терапии продолжают постоянно уточняться, расширяться, совершенствоваться.

Литература:

1. Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу? / Ю. А. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова // Фарматека. — 2013. — № 14. — С. 21–27.
2. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis / G. Talamini, B. Vaona, C. Bassi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 314–317.
3. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis : placebo controlled trial / S. Uden, D. Bilton, L. Nathan [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 357–371.
4. Basurto Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G. Urrutia // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 7. — CD009179.
5. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience : results of a prospective American multicenter study / T. Gardner, A. Kennedy, A. Gelrud [et al.] // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 498–501.
6. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. Lowenfels, B. Muilhaupt [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
7. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis : a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa [et al.] // Pancreas. — 2000. — Vol. 2. — P. 109–114.
8. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. Kirk, J. White, L. McKie [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 499–503.
9. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // Pancreatol. — 2013. — Vol. 13, No 4. — P. 336–342.
10. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 116–122.
11. Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 19, No 42. — P. 7258–7266.
12. Effect of antioxidant supplementation on surrogate marks of fibrosis in chronic pancreatitis : a randomized, placebo-controlled trial / R. Dhingra, N. Singh, V. Sachdev [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 589–595.
13. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. Cahen, D. Gouma, Y. Nio [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
14. Grigsbi B. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy / B. Grigsbi, H. Rodrigues-Rilo, K. Khan // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 5, No 7. — P. 835–841.
15. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Massimo Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
16. Kleef M. Pain in chronic pancreatitis / M. Kleef, Y. Keulemans // Pain Pract. — 2011. — Vol. 11, No 5. — P. 492–505.
17. Management of pancreatic exocrine insufficiency : Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Tooouli, A. Biankin, M. Oliver [et al.] // MJA. — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
18. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis / L. Madsen, S. Larsen [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
19. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
20. Pain in chronic pancreatitis / M. Puylaert, L. Kapural, J. Van Zundert [et al.] // Pain Pract. — 2011. — Vol. 11, No 5. — P. 492–505.
21. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / K. Fasanella, B. Davis, J. Lyons [et al.] // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 36. — P. 335–364.
22. Paisley P. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis / P. Paisley, J. Kinsella // Scott. Med. J. — 2014. — Vol. 59. — P. 71.
23. A phase II trial of human secretin infusion for refractory type B pain in chronic pancreatitis / J. Levenick, C. Andrews, E. Purich [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 596–600.
24. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis : a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort / S. Amann, D. Yadav, M. Barmada [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42. — P. 293–300.
25. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis / S. Durgaprasad, C. G. Pai, Vasanthkumar [et al.] // Indian J. Med. Res. — 2005. — Vol. 122. — P. 315–318.
26. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults : results of a population-based study / D. Rothenbacher, M. Low, P. Hardt [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 2005. — Vol. 40. — P. 697–704.
27. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril, I. Novotny // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.

28. Randomised clinical trial : pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis / S. Olesen, C. Graversen, A. Olesen [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 34, No 8. — P. 878–887.

29. Randomised Clinical Trials: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000MMS in patient with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis — a double blind placebo controlled study / V. Throat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 36, No 5. — P. 426–436.

30. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics / Y. Nakamura, Y. Kobayashi, A. Ishikawa [et al.] // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39. — P. 879–887.

31. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis : a prospective cohort study / D. Mullady, D. Yadav, S. Amann [et al.] // Gut. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.

32. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis / G. De las Heras Castano, A. Garcia de la Paz, M. Fernandez [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2000. — Vol. 92. — P. 375–385.

616.37–002.2–071–085

RU Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордин, Е. А. Бикбулатова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, доказательные исследования, купирование боли, заместительная ферментная терапия

В данной статье рассматривается уровень доказанности различных подходов к лечению панкреатического болевого синдрома и обосновывается необходимость рационального выбора наиболее оптимальной терапии лекарственными препаратами для купирования хронической боли с учетом возможных побочных эффектов и осложнений.

616.37–002.2–071–085

UA Доказова база застосування лікарських препаратів в лікуванні хронічного панкреатиту

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордін, Є. А. Бікбулатова

Новосибірський державний медичний університет, Новосибірськ, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, доказові дослідження, купірування болю, замісна ферментна терапія

У даній статті розглядається рівень доказовості різних підходів до лікування панкреатичного болювого синдрому і обґрунтовується необхідність раціонального вибору найбільш оптимальної терапії лікарськими препаратами для купірування хронічного болю з урахуванням можливих побічних ефектів і ускладнень.

EN The evidence base for the use of drugs in the treatment of chronic pancreatitis

M. F. Osipenko, D. S. Bordin, E. A. Bikbulatova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Key words: chronic pancreatitis, treatment, evidence-based research, pain management, substitution enzyme therapy

The present article discusses the level of evidence of different approaches to the treatment of pancreatic pain syndrome and substantiates the necessity of a rational choice of the most optimal therapy by medical preparations for relief of chronic pain in view of their possible side effects and complications.

Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном

М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова

Омский государственный медицинский университет,
Омск, Россия

Ключевые слова: абдоминальная боль, хронический панкреатит, диагностика, лечение, ферментные препараты

Ежегодная заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) в мире растет с каждым годом и составляет 16–23 случая на 100 тыс. населения в странах Евросоюза, 12,4 случая на 100 тыс. мужчин и 45,4 случая на 100 тыс. женщин в Японии, 27,4–50 случаев на 100 тыс. — в России [5, 8]. Около $\frac{1}{3}$ пациентов не может работать по своей основной профессии, 40% — имеют временную или стойкую нетрудоспособность [9], 10-летняя выживаемость составляет 70%, 20-летняя — 45% [14].

ХП — группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), при которых повторяющиеся эпизоды воспаления приводят к замещению паренхимы ПЖ фиброзной тканью с развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной недостаточности органа [4].

Этиологические факторы. В 2007 г. немецкими учеными (А. Schneider и соавт.) была предложена этиологическая классификация ХП M-ANNHEIM: А — алкоголь, N — никотин, N — нутритивные факторы (гиперлипидемия), H — наследственный фактор *SPINK1*, *CFTR*, *PRSS1*, E — нарушения протоковой системы (раздвоение протока, опухоль), I — иммунологические факторы, M — множественные редкие факторы (гиперкальциемия) [15].

Алкоголь и курение табака являются наиболее частыми причинами заболевания. Курение ускоряет прогрессирование патологического процесса [16]. Причины, приводящие к развитию обструктивного панкреатита: дисфункция сфинктера Одди; обструкция протока (опухолью, камнем); посттравматические рубцы панкреатического протока, преампулярные кисты дуоденальной стенки; *pancreas divisum* (удвоение ПЖ).

Распространенность наследственных панкреатитов составляет 1 случай на 300 000. Около 68% пациентов с наследственным ХП имеют мутацию гена катионного трипсинагена (*PRSS1*). Несколько реже регистрируются мутации гена ингибитора трипсинагена (*SPINK1*) и гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) [13].

Наследственный панкреатит следует предполагать при наличии одного или двух родственников первой степени родства с идиопатическим панкреатитом, двух или более эпизодов острого панкреатита (ОП), не имеющих определенной причины, в возрасте до 25 лет или с идиопатической формой ХП с началом в возрасте до 25 лет. Пациенты с положительным семейным анамнезом должны быть протестированы на наличие мутаций гена *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*.

Диагноз ХП устанавливается на основании клинических, морфологических признаков, лучевых методов исследования и функциональных тестов.

Для ХП характерна триада признаков:

- абдоминальная боль;
- проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ;

- инкреторная недостаточность (сахарный диабет).

В течении ХП определяется стадийность течения и последовательность появления клинических признаков. На ранних стадиях доминируют острые болевые атаки. Через несколько лет присоединяются симптомы экзокринной недостаточности ПЖ, мальабсорбции и проявления сахарного диабета.

Классификация M-ANNHEIM (A. Schneider et al., 2007)

Бессимптомная фаза ХП

- 0 — субклинический ХП:
 - а) период без симптомов (определяется случайно, например, при аутопсии);
 - б) ОП — первый эпизод (возможно, является началом ХП);
 - в) ОП с тяжелыми осложнениями.

ХП с клинической манифестацией

- I стадия — без недостаточности ПЖ:
 - а) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует);
 - б) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в т. ч. боль между эпизодами ОП);
 - в) I а/б с тяжелыми осложнениями.
- II стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ:
 - а) изолированная экзо- или эндокринная недостаточность без боли;
 - б) изолированная экзо- или эндокринная недостаточность с болью;
 - в) II а/б с тяжелыми осложнениями.
- III стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью:
 - а) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в т. ч. требующая лечения анальгетиками);

б) IIIa с тяжелыми осложнениями;
 • IV стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ):

а) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений;

б) экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями.

Боль является основным симптомом ХП. Механизм боли при панкреатите многофакторный.

Наиболее частыми причинами боли являются воспалительная инфильтрация паренхимы ПЖ и нервных окончаний (неврит), повышение давления в протоке ПЖ вследствие стеноза или наличия камней [10]. Ряд других факторов: формирование псевдокист, стеноз двенадцатиперстной кишки, стриктуры желчных путей, рак ПЖ, язвенная болезнь могут быть причиной болевого синдрома и определяют различную лечебную тактику (рис. 1).

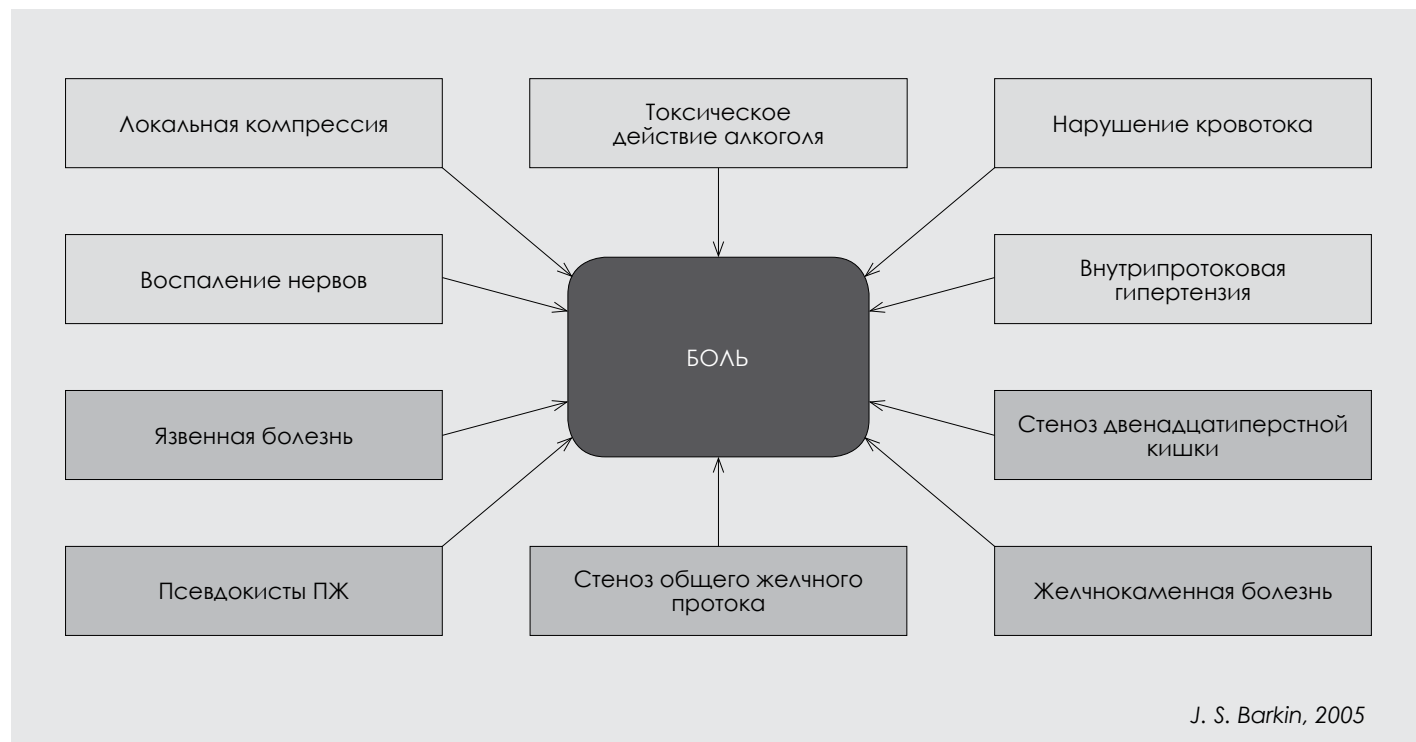


Рис. 1. Причины абдоминальной боли при ХП.

После сбора анамнеза и физикального обследования первоначальное исследование включает трансабдоминальную ультрасонографию ПЖ. Если имеются клинические данные о ХП, но по данным трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) нет убедительных признаков поражения органа (неоднородная структура, проток ПЖ нормальной ширины), обязательным является проведение эндоскопической ультрасонографии (ЭУС). ЭУС является наиболее чувствительным (80–100%) и специфичным (80–100%) диагностическим тестом для ХП. Сравнительные исследования показали, что ЭУС превосходит магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) при диагностике ранних форм заболеваний. Тонкоигольная биопсия используется для цитологического или гистологического исследования при наличии очагов. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с МРХПГ являются дополнительными методами диагностики для дальнейшей оценки неясных изменений ПЖ. МРХПГ должна быть выполнена, чтобы получить подробную информацию о системе протоков ПЖ.

Рентгенография брюшной полости. В 30–40% случаев обзорная рентгенография выявляет кальцифи-

кацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панкреатите, наследственном и редко при идиопатическом.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Основное значение метода заключается в исключении других причин боли в животе. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером >5 мм, особенно при их локализации в головке железы. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов.

Компьютерная томография. Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75–90%, специфичность — 85%. В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания. Стандартом исследования является мультидетекторная (мультиспиральная) КТ. Данными КТ,

указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация главного панкреатического протока, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены. К другим признакам относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ. Снижение интенсивности изображения характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления контрастного вещества). КТ — наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов ПЖ.

ЭУС. Все чаще используется для диагностики ХП. Оно сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Этот минимально инвазивный метод визуализации применяется и с лечебной целью.

ЭУС, а также МРХПГ с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания. Однако интерпретация данных затруднена отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терминологии.

Метод эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) связан с наличием риска осложнений (в целом 5–10%, риск обострения панкреатита — 3,47%, смертности — 0,3%) и в настоящее время не рекомендуется как чисто диагностическая процедура [3]. ЭРХПГ показана в тех случаях, когда оба исследования — ЭУС и МРТ/МРХПГ были выполнены, но диагноз не был установлен.

Признаками экзокринной недостаточности ПЖ являются стеаторея и признаки недостаточности питания. Тяжелые проявления экзокринной недостаточности регистрируют примерно через 10 лет после дебюта ХП, когда секреция липазы снижается более чем на 90% [7]. Наличие экзокринной недостаточности заметно повышает риск остеопороза, переломов и дефицита жирорастворимых витаминов, особенно витаминов D и E.

Функциональные тесты для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ:

- прямые:
 - секретин-холецистокининовый тест;
 - секретинный тест;
 - Lundh-тест;
- не прямые:
 - определение количественное жиров;
 - определение качественное жиров;
 - химотрипсин;
 - фекальная эластаза 1;
 - дыхательный тест с мечеными триглицеридами ¹³C;
 - панкреолауриловый тест.

У 30–60% пациентов с ХП развиваются осложне-

ния, требующие эндоскопического или хирургического лечения:

- стриктуры общего желчного протока;
- псевдокисты ПЖ;
- камни;
- рак ПЖ.

Относительный риск рака ПЖ у больных ХП составляет 13,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 6,1–28,9%); у больных наследственным панкреатизмом риск составляет 69% (95% ДИ 56,4–84,4%). Продолжение курения табака при наличии ХП значительно повышает риск развития рака ПЖ: длительный анамнез заболевания повышает риск рака на коэффициент 16, у пациентов, которые продолжают курить, — коэффициент 25 [9].

Факторы, связанные с повышенным риском развития рака ПЖ:

- возраст: 80% случаев наблюдаются у пациентов в возрасте 60–80 лет. Только 10% случаев рака ПЖ возникают у больных в возрасте до 50 лет;
- мужской пол: общий риск смерти от рака ПЖ до 64 лет составляет 0,2% для мужчин, 0,1% для женщин;
- курение;
- наличие сахарного диабета.

Ретроспективный анализ 9200 случаев рака ПЖ показал, что при анамнезе сахарного диабета более 5 лет риск наличия рака ПЖ невысокий: отношение шансов (ОШ) 1,5; 95% ДИ 1,3–1,8. При анамнезе сахарного диабета менее 5 лет риск повышен: ОШ 2,1; 95% ДИ 1,9–2,3. Дебют сахарного диабета в возрасте после 50 лет в 1% случаев связан с раком ПЖ [6]. При подозрении на резектабельный рак ПЖ лечение должно быть хирургическим. Неоперированные пациенты с карциномой ПЖ имеют продолжительность жизни менее одного года, после успешной резекции вероятность выживания пять лет — 20–25% [1].

Выявление эндокринной недостаточности ПЖ необходимо начинать сразу при подозрении на ХП, регулярно проверяя уровень гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}), глюкозы крови натощак, проводя тест на толерантность к глюкозе.

Подчеркивается, что использование HbA_{1c} для диагностики сахарного диабета является более чувствительным лабораторным тестом.

Цели терапии:

- 1) прекращение употребления алкоголя и курения сигарет;
- 2) диета;
- 3) определение причины боли и ее лечение (консервативное, эндоскопическое или хирургическое);
- 4) лечение экзокринной недостаточности ПЖ;
- 5) выявление и лечение эндокринной недостаточности.

Терапия боли при ХП включает:

- 1) купирование воспалительной инфильтрации паренхимы ПЖ и неврита;
- 2) снижение давления в протоках ПЖ.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков — парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов, при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует

принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления боли после приема пищи.

Лицам, которые вынуждены постоянно принимать обезболивающие препараты, показано эндоскопическое или хирургическое лечение [17].

Важным компонентом терапии является блокада синтеза соляной кислоты ингибиторами протонной помпы или блокаторами H_2 -рецепторов гистамина. Терапия приводит к повышению pH в двенадцатиперстной кишке и, как следствие, к уменьшению образования естественных стимуляторов панкреатической секреции — секретина и холецистокинина, что обеспечивает «функциональный покой» ПЖ [1].

Хирургическое дренирование демонстрирует лучшие результаты в отношении долгосрочной перспективы купирования боли [17].

Обструкция протока ПЖ камнями или стенозом, которая сопровождается болью, нарушением оттока панкреатического секрета, развитием периодических приступов болезни, поддерживающая наличие псевдокисты или вызывающая другие осложнения, должна рассматриваться в качестве показаний для эндоскопического или хирургического лечения.

Псевдокисты, которые вызывают осложнения, такие как желудочная обструкция, кровотечение, боль, холестаз или сосудистый стеноз, следует лечить эндоскопическим или хирургическим путем. Хирургические методы лечения псевдокисты, как правило, имеют более высокие показатели успеха, чем эндоскопическое дренирование псевдокисты, но связаны с несколько более высокой смертностью. При наличии симптоматических псевдокист независимо от размера показано эндоскопическое или хирургическое лечение.

Бессимптомные псевдокисты ПЖ размером более 5 см в диаметре, которые не исчезнут в течение шести недель, также необходимо лечить с применением указанных методов. Кисты размером более 5 см имеют осложненное течение в 41% случаев (разрыв, инфицирование, желтуха, кровотечение).

Псевдокисты размером менее 4 см являются благоприятным прогностическим фактором спонтанной регрессии.

При стенозе дистальных желчных протоков с развитием холестаза должны быть выполнены операция или эндоскопическое стентирование. Если есть интрапанкреатическая кальцификация ПЖ, хирургический метод является предпочтительным.

Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом долгосрочного купирования боли при ХП.

В случаях, когда боль возникает вследствие повышения давления в главном панкреатическом протоке ПЖ и у пациента отсутствуют показания для эндоскопического или хирургического лечения, назначают спазмолитические препараты.

Классификация спазмолитиков

1. Действующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные).

1.1. Холинолитики — блокаторы М-холинорецепторов (атропин, платифиллин, препараты белладонны, гиосцина бутилбромид).

1.2. Агонисты опиоидных рецепторов (тримебутин).

2. Действующие на гладкомышечные клетки (миотропные).

2.1. Неселективные:

- ингибиторы фосфодиэстеразы (дротаверин, папаверин, альверин, бенциклан (Галидор), отилония бромид).

2.2. Селективные:

- блокаторы натриевых каналов (мебеверин).

Мебеверин (Дюспаталин®) — селективный миотропный спазмолитик, препарат выбора при спазмах, связанных с билиарной или панкреатической патологией. Эффективно устраняет клинические проявления (боль и тяжесть в правом подреберье, тошноту, горечь во рту), обладает высокой тропностью к сфинктеру Одди, нормализует моторику двенадцатиперстной кишки, уменьшает дуоденальную гипертензию, дуоденогастральный и дуоденопанкреатический рефлюкс, нормализует отток желчи. Препарат действует избирательно на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта, устраняет спазмы без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Препарат обладает двойным механизмом действия: блокирует Na^+ -каналы и препятствует развитию спазма, блокирует Ca^{++} -депо, ограничивая выход K^+ из клетки, препятствуя развитию гипотонии.

Пациенты, которые имеют выраженную стеаторею (более 15 граммов жира в сутки в стуле), должны получать препараты панкреатина. В случае, когда стеаторея находится в диапазоне 7–15 г/сут, препараты панкреатина следует применять, если есть признаки нарушения питания, например, потеря массы тела. Эмпирическое лечение в течение 4–6 нед. показано, если имеются симптомы. Доза панкреатина подбирается в зависимости от активности липазы.

В настоящее время мировая фармацевтическая промышленность выпускает большое количество ферментных препаратов, которые отличаются друг от друга как дозой содержащихся в них пищеварительных ферментов, так и различными добавками. Препараты ферментов выпускаются в различной форме — в виде таблеток, порошка или капсул.

Выбор препарата для лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ должен основываться на следующих показателях:

- высокое содержание липазы в препарате (поскольку при экзокринной панкреатической недостаточности переваривание жиров нарушается в первую очередь);

- наличие оболочки, защищающей ферменты от разрушения желудочным соком (основные составляющие ферментных препаратов — липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде: липаза — при pH <4, трипсин — при pH <3; до попадания препарата в двенадцатиперстную кишку может разрушаться до 92% липазы);

- маленький размер гранул, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация из желудка препарата происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);

- быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;

- отсутствие желчных кислот в составе препарата

(желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, что обычно нежелательно при обострении панкреатита; кроме того, высокое содержание желчных кислот в кишечнике, которое создается при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею).

Начальная доза составляет 20 000–40 000 ЕД липазы с основными и 10 000–20 000 ЕД липазы с дополнительными приемами пищи. В случае недостаточной эффективности ферментов доза должна быть увеличена в два-три раза.

Если эффективность остается недостаточной, гранулы панкреатина должны быть рекомендованы с ингибитором кислоты. Если и это не приводит к желаемому успеху, следует искать другую причину.

Одним из эффективных ферментных препаратов, имеющих достаточную доказательную базу для коррекции синдрома мальабсорбции и мальдигестии, является препарат Креон®. Характеристики препарата обеспечивают оптимальный эффект в отношении коррекции пищеварительных расстройств различного генеза. Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, быстро растворяются в желудке, высвобождая большое количество минимикросфер, содержащих высокую концентрацию пищеварительных ферментов. Маленький размер гранул (менее 2 мм) обеспечивает равномерное смешивание с химусом и, в конечном счете, лучшее распределение ферментов после их высвобождения в просвете кишечника. Когда минимикросферы достигают тонкой кишки, кишечнорастворимая оболочка разрушается, происходит высвобождение ферментов с липолитической, амилалитической и протеолитической активностью, приводящей к дезинтеграции жиров, крахмала и липидов.

Преимущество препарата Креон® перед другими ферментными препаратами — высокая активность ферментов. Ферментный состав препарата Креон® оптимально сбалансирован для замещения экзокринной недостаточности ПЖ различной степени тяжести, препарат выпускается в трех вариантах: Креон® 10 000, Креон® 25 000, Креон® 40 000 ЕД липазы соответственно.

Что касается скрининга аденокарциномы ПЖ, то в настоящее время рекомендуется, чтобы пациенты с наследственным панкреатитом были включены в программы скрининга, начиная с возраста 40 лет.

Скрининг необходимо проводить ежегодно (сбор жалоб, физикальное исследование, методы визуализации, лабораторные тесты, включая уровень HbA_{1c}).

Варианты визуализации включают ЭУС, мультиспиральную КТ или МРТ с МРХПГ. Использование ЭРХПГ является спорным, учитывая инвазивный характер этого исследования.

Выбор метода визуализации будет определяться в зависимости от возможностей и лечебного учреждения.

Значение скрининга других форм ХП остается неясным и в настоящее время не рекомендуется.

Учитывая, что наличие ХП (независимо от этиологии) является известным фактором риска для возникновения рака, любое изменение симптомов должно побудить врача для расширенного расследования.

В рамках динамического наблюдения должны оцениваться опухолевые маркеры (карбогидратный антиген (СА 19–9), раковый эмбриональный антиген).

Заключение

Пациенты с ХП — наиболее сложная для курации категория больных в практике интерниста. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и ассоциируется с развитием тяжелых осложнений: эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ, псевдокист, холестаза. Пациенты имеют повышенный риск рака ПЖ. Через двадцать лет после установления диагноза смертность больных с ХП составляет 38,4%, что значительно выше, чем среди населения в целом [11].

Литература:

1. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 года на заседании Российского панкреатического клуба).
2. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial / J. P. Neoptolemos, J. A. Dunn, D. D. Stocken [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1576–1585.
3. Approximate European society of a gastrointestinal endoscopy (ESGE). Prophylaxis after pancreatitis ERHPG / J. M. Dumonceau, M. Andriulli, J. Deviere [et al.] // *Endoscopies*. — 2010. — Vol. 42. — P. 503–515.
4. Balance of an expression of the genes coding proteins of an extracellular matrix and an extracellular matrix of humiliating proteases at chronic pancreatitis / F. Müller-Pillasch, M. M. Lerch [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 32.
5. Chronic pancreatitis — definition, etiology, inspection / J. Mayerle, G. Hoffmayster, H. Witt [et al.] // *Arztebl. Int.* — 2013. — Vol. 110, No 22. — P. 387–393.
6. Chronic pancreatitis. Diagnostics and treatment / J. Mayerle, K. Steere, M. M. Lerch, C. D. Heidecke // *Surgeon*. — 2004. — Vol. 75. — P. 731–747.
7. DiMagno E. P. The relations between a pancreas of enzymes exits and absorptions in a serious failure of a pancreas / E. P. DiMagno, V. L. Pass, W. H. Summerskill // *N. Engl. J. Med.* — 1973. — 288. — P. 813–815.
8. Dyufur M. C. Epidemiology alcoholic pancreatitis / M. C. Dyufur, M. D. Adamson // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 286–290.
9. Ellis T. M. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guides for indications, consultation, a consent and confidentiality / T. M. Ellis, M. M. Lerch, D. C. Uittk // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 405–415.
10. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, Y. Nio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, No 7. — P. 676–684.
11. Epidemiology and influence of diseases of a pancreas in the USA / A. B. Lowenfels, T. Sullivan, J. Fiorianti, P. Maisonneuve // *Kerr. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 7. — P. 90–95.

12. Etiology and course of initial chronic pancreatitis in the Western France / J. Gastard, F. Joubaud, T. Farbos [et al.] // *Digestion*. — 1973. — Vol. 9. — P. 416–428.
13. Full mucoviscidosis of the transmembrane regulator of conduction sequencing genes at patients with hypertensive chronic pancreatitis and management / F. O. Weis, P. Simonov, N. Bogdanova [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1456–1460.
14. Natural course of chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine failure of a pancreas and disease forecast / P. G. Lankisch, O. Laure-Happe, V. Kreyttsfeld // *Digestion*. — 1993. — Vol. 54. — P. 148–155.
15. Schneider A. The M-ANNHEIN — classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
16. Smoking accelerates advance of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54.
17. Zboril B. Prospective randomized research on comparison of endoscopic and surgical treatment of chronic pancreatitis / B. Zboril, I. Novotna // *Endoscopy*. — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.

616.37–002.2–07–08–092

RU Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном

М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: абдоминальная боль, хронический панкреатит, диагностика, лечение, ферментные препараты

Рассмотрены этиологические факторы и классификация хронических панкреатитов, подходы к диагностике и лечению пациентов, принципы выбора препаратов для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

616.37–002.2–07–08–092

UA Патоморфоз хронічного панкреатиту: нове у звичному

М. А. Лівзан, О. А. Лялюкова

Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

Ключові слова: абдомінальний біль, хронічний панкреатит, діагностика, лікування, ферментні препарати

Розглянуто етіологічні фактори і класифікацію хронічного панкреатиту, підходи до діагностики та лікування пацієнтів, принципи вибору препаратів для лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

EN Pathomorphism of chronic pancreatitis: novelty in habitual

M. A. Lyvzan, Y. A. Lyalyukova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Key words: abdominal pain, chronic pancreatitis, diagnostics, treatment, enzyme preparations

Etiologic factors and classification of chronic pancreatitis are reviewed, as well as the approaches to diagnostics and treatment of patients, principles of preparations selection for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency.

Чрезмерное курение связано с развитием первого эпизода острого панкреатита в более молодом возрасте и с высоким риском рецидива острого панкреатита

S. Munigala¹, D. L. Conwell², A. Gelrud³, B. Agarwal¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University, St Louis, USA (Сент-Луис, США)

²Center for Pancreatic Disease. Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA (Бостон, США)

³Centre for Pancreatic Disorders, Division of Gastroenterology, University of Chicago, Chicago, USA (Чикаго, США)

Статья опубликована в журнале *Pancreas*. — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.

Ключевые слова: курение, алкоголь, острый панкреатит, риск острого панкреатита, рецидивы

Сокращения: ОП — острый панкреатит, ДИ — доверительный интервал, ФГ — финансовый год, МКБ-9-КМ — Международная классификация болезней, девятый пересмотр, Клиническая Модификация, ОР — отношение рисков, VA — Ведомство по делам ветеранов, VHA — Управление здравоохранения по делам ветеранов

Острый панкреатит (ОП) является одной из наиболее распространенных причин госпитализации среди патологии желудочно-кишечного тракта в США [4]. В 2009 г. ОП был причиной госпитализации примерно в 275 тыс. случаев [22]. Расходы, связанные с ОП, составляют почти 2,6 млрд долларов США в год в виде прямых и косвенных затрат на медицинское обслуживание [5]. Этиология ОП является разнообразной [2]. Имеются данные о развитии ОП не только вследствие желчнокаменной болезни (ЖКБ) и злоупотребления алкоголем [22].

Курение влияет на развитие панкреатита. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, курение является единственной значимой мо-

дифицируемой причиной болезни и смерти. В США примерно 42 млн активных курильщиков среди взрослого населения [6]. Предыдущие исследования установили, что курение связано с рецидивирующим ОП и хроническим панкреатитом (ХП) [1, 2, 8–10, 13, 14, 17, 18, 20, 23]; однако связь курения с ОП еще должна быть подтверждена. Три опубликованных европейских исследования показали, что курение является независимым фактором риска для ОП в зависимости от интенсивности [11, 15, 16]. Обобщенная популяция в этих трех исследованиях составила 135 918 человек, при этом ОП был диагностирован у 880 пациентов. В двух из этих трех исследований не учитывали, был ли ОП связан с другими причинами, кроме ЖКБ.

Целью данного исследования являлась оценка влияния курения на риск и клинические проявления ОП у больных (с и без употребления алкоголя) в большой когорте пациентов VA.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Данное исследование являлось ретроспективным. Его данные были получены из стационарных и амбулаторных записей Управления здравоохранения по делам ветеранов (VHA) с использованием диагнозов *Международной классификации болезней, Девятый пересмотр, клиническая модификация (МКБ9-КМ)*, поддерживаемых национальными наборами данных медицинского обслуживания VHA за 1998 финансовый год (ФГ) [3]. Во время каждого визита/встречи коды МКБ-9 записывались, если пациент имел диагноз или симптом. Все пациенты VHA из этой национальной когорты могли принять участие в исследовании.

Для выявления первого эпизода ОП применялся двухлетний период «отмывания» с целью исключения пациентов, уже имевших ОП (один эпизод или рецидивирующие эпизоды ОП в период между 1998 и 2000 гг., n=3046), имеющих патологию поджелудочной железы (ПЖ) (аденокарцинома ПЖ, n=361), и пациентов из базы данных, которые были потеряны для наблюдения до октября 2000 г. (n=28 859). Это исследование было одобрено этическим комитетом

Системы здравоохранения VA Сент-Луиса (номер протокола 1153766).

Критерии исключения

Пациенты, которые имели по МКБ-9 код 577.1, указывающий на диагноз ХП (n=3222); пациенты, которые имели по МКБ-9 коды 574, 574.1, 574.3, 574.5, 574.7, 574.8 и 574.9, указывающие на наличие камней в желчном пузыре (n=14 574); и пациенты моложе 15 лет (n=270) на момент набора в базу данных были исключены из исследования. Окончательная когорта исследования включила 484 624 пациента. Пациенты наблюдались с 2000 по 2007 ФГ (рис. 1).

Измерения

Первичная зависимая переменная

Первичным пунктом интереса был ОП, определяемый по МКБ-9 кодом 577.0. Два или более диагноза ОП, закодированные в 15-дневный срок, считались одним эпизодом. Последующие эпизоды ОП считались рецидивами, если код МКБ-9 для ОП зафиксирован, по крайней мере, через 15 дней после предыдущего эпизода ОП, соответственно.

Период наблюдения для пациентов с ОП заканчивался датой диагноза ОП. У пациентов без ОП период наблюдения заканчивался периодом исследования (сентябрь 2007 г.) и завершался раньше при их потере для наблюдения или смерти.

Статус курения

Статус курения являлся основной независимой переменной интереса, определяемой как соответствие по МКБ-9 кодам 305.1 или V15.82, указывающим на злоупотребление/зависимость от курения или наличие в анамнезе употребления табака в течение периода исследования (2000–2007 ФГ).

Другие независимые переменные

Злоупотребление/зависимость от алкоголя (по МКБ-9 коды 303, 303.0, 303.9, 305.0), возраст на момент включения в исследование, раса и пол пациентов являлись другими вторичными пунктами интереса, рассматриваемыми в исследовании.

Надежность кодов МКБ-9

База данных VA США использовалась для многих клинических эпидемиологических исследований, и большинство исследований показало надежность по сравнению с письменными картами пациентов. D. Yadav et al. проводили валидационные исследования у VA-пациентов с 2000 по 2001 гг. для ОП и ХП. Использование кода МКБ-9 для ОП имело чувствительность 93% и специфичность 79% [21]. Кроме того, распространенность курения по нашим данным (34%) с использованием кодов МКБ-9 согласуется с частотой курения в общей популяции ветеранов [12].

Статистический анализ

Для подсчетов, связанных с возрастом пациентов, использовали среднее значение (стандартное отклонение). Пол, раса, а также анамнез курения и употребления алкоголя были зарегистрированы с помощью частоты и пропорции. Критерий χ^2 использовался для категориальных переменных (пол, раса, истории курения и алкоголя) и критерий t использовался для непрерывных переменных (возраст) для проверки

значимости связи с ОП в сравнении с остальными пациентами без ОП.

Когорта исследования была разделена на следующие четыре группы: группа А (некурящие и не употребляющие алкоголь), группа В (не употребляющие алкоголь и курящие), группа С (употребляющие алкоголь и некурящие) и группа D (употребляющие алкоголь и курящие). После стратификации были выполнены следующие анализы:

А. Показатели частоты ОП (с ежегодной заболеваемостью) были рассчитаны для курящих и некурящих, употребляющих и не употребляющих алкоголь.

Б. Отношение рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) были рассчитаны для курящих по сравнению с некурящими и для употребляющих алкоголь по сравнению с не употребляющими алкоголь.

В. Множественный логистический регрессионный анализ выполнялся для проверки независимой связи анамнеза курения и возраста на момент диагностики ОП.

Г. Критерий t использовался для проверки значимости возраста на момент первого эпизода ОП между употребляющими (курящие против некурящих) и не употребляющими алкоголь (курящие против некурящих).

Д. Определяли процент пациентов с рецидивирующим ОП, а критерий χ^2 (критерий Фишера) использовали для проверки значимости связи рецидива приступов ОП между употребляющими (курящие против некурящих) и не употребляющими алкоголь (курящие против некурящих).

Е. Временной интервал между повторными эпизодами ОП также определяли в этих группах.

Все анализы для этого исследования проводились с использованием SAS версии 9.2 (SAS Inc, Cary, NC). Все анализы были двусторонними и уровень значимости (α) был установлен на 0,05.

Результаты

Демографические данные пациентов

Окончательная когорта пациентов, включенных в исследование, составила 484 624 человек (рис. 1). Среди 484 624 пациентов 165 818 (34%) имели в анамнезе курение и 6799 (1,4%) — диагноз ОП. Демографические характеристики когорты приведены в таблице 1. Среди пациентов с ОП отмечался более высокий процент афроамериканцев (30%), курящих (39%) и употребляющих алкоголь (37%) по сравнению с пациентами без ОП ($P<0,0001$).

Риск ОП у курящих и употребляющих алкоголь

В период с 2001 по 2007 гг. 6799 пациентов имели ОП (1,4%), включая 1566 в группе А (0,57%; частота в год 0,08%), 916 в группе В (1,05%; частота в год 0,15%), 1098 в группе С (2,57%; частота в год 0,36%) и 3219 в группе D (4,08%; частота в год 0,58%). Пациенты с анамнезом курения имели повышенный риск ОП (ОР 1,86; 95% ДИ, 1,71–2,02; $P<0,0001$), и курение также усиливало влияние алкоголя на риск ОП (ОР 1,61; 95% ДИ, 1,50–1,73; $P<0,0001$) (табл. 2).

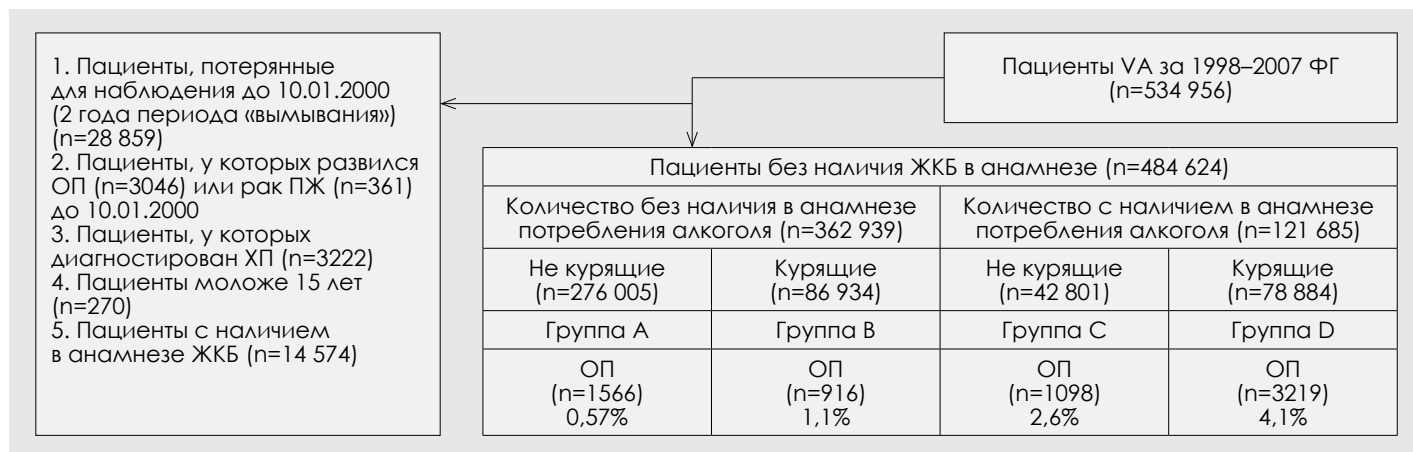


Рис. 1. Когорта пациентов Ведомства по делам ветеранов согласно статусу курения и потребления алкоголя.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов с ОП по сравнению с теми, кто не имел ОП, в когорте VA

	ОП	Без ОП	P
n (%)	6799 (100)	477 825 (100)	—
Возраст, среднее значение, лет	50,4 (10,8)	53,6 (13,9)	<0,0001
Пол, n (%)			
Мужской	6405 (94)	424 444 (89)	<0,0001
Женский	394 (4)	53 374 (11)	<0,0001
Не уточнили	0	7	—
Раса, n (%)			
Европеоидная	4546 (67)	358 369 (75)	<0,0001
Афроамериканская	2031 (30)	95 565 (20)	<0,0001
Другая	222 (3)	23 891 (5)	—
Анамнез курения, n (%)	2664 (39)	161 683 (34)	<0,0001
Анамнез употребления алкоголя, n (%)	2482 (37)	117 368 (25)	<0,0001
Возраст является средним возрастом пациентов на момент включения в исследование			

Таблица 2

Риск ОП на основании анамнеза курения и употребления алкоголя

Без ЖКБ	Частота ОП, %	Частота в год (95% ДИ)	ОР* (95% ДИ)	P
Отсутствие анамнеза курения и употребления алкоголя	0,6	0,08 (0,07–0,09)	—	—
Только курение	1,1	0,15 (0,12–0,18)	1,86 (1,71–2,02)	<0,0001
Только употребление алкоголя	2,6	0,36 (0,30–0,42)	4,61 (4,26–4,98)	<0,0001
Курение и употребление алкоголя	4,1	0,58 (0,53–0,63)	7,45 (7,01–7,92)	<0,0001

*ОР при сравнении некурящих и не употребляющих алкоголь у пациентов без ЖКБ. ОР составляет 1,61 и 95% ДИ составляет 1,0–1,73 (P<0,0001) для курящих и употребляющих алкоголь по сравнению только с употребляющими алкоголь.

Предикторы ОП

В таблице 3 приведены результаты многокомпонентного анализа факторов, влияющих на риск ОП, не связанного с ЖКБ. В анализ были включены возраст, раса, а также анамнез злоупотребления алкоголем и интенсивного курения пациентом. Афроамериканская раса, анамнез злоупотребления алкоголем,

курение, а также совокупный анамнез употребления алкоголя и курения оказались независимыми факторами риска развития ОП (P<0,0001). ОР ОП среди курильщиков составил 1,78 (95% ДИ, 1,64–1,94; P<0,0001). Кроме того, курение усиливало действие алкоголя и повышало риск ОП у злоупотребляющих алкоголем (ОР, 6,66; 95% ДИ, 6,24–7,10; P<0,0001).

Таблица 3

Множественный логистический регрессионный анализ для проверки независимой связи курения и ОП (без анамнеза ЖКБ)

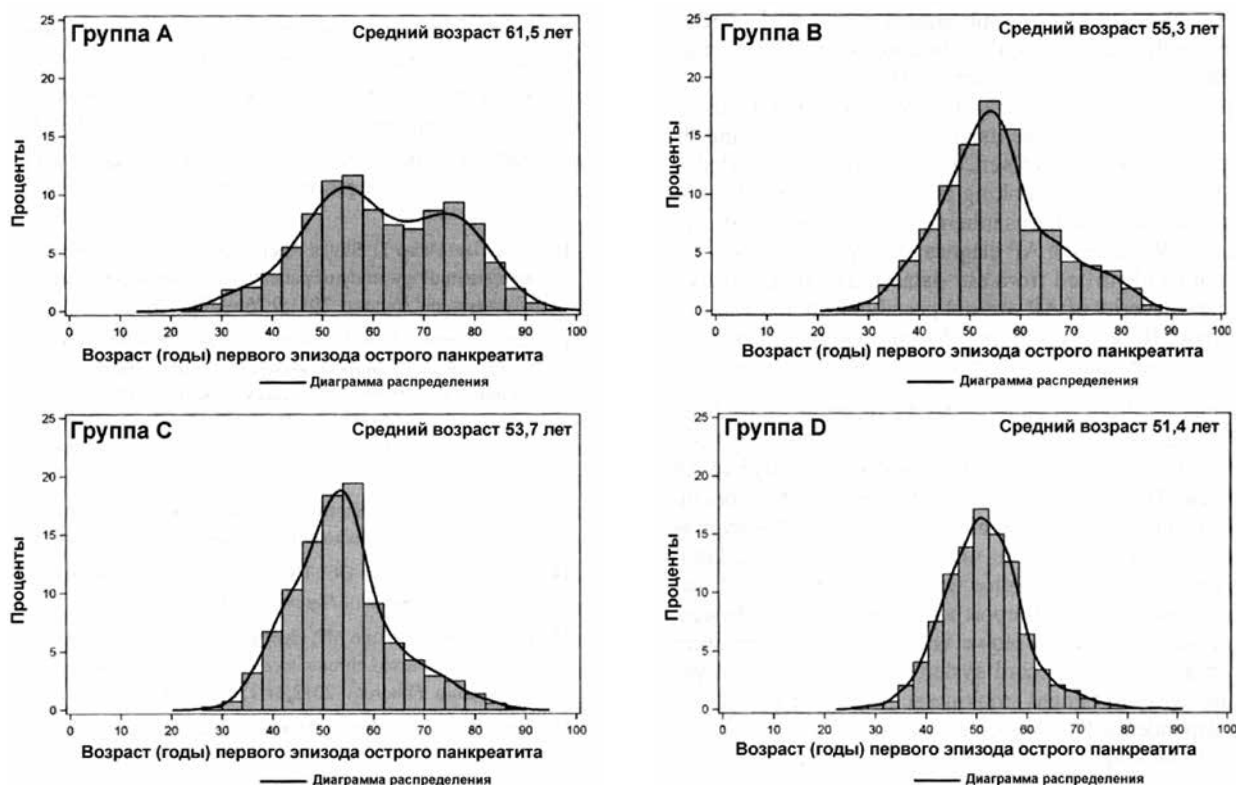
	ОР (95% ДИ)	P
Возраст, годы	1,00 (0,99–1,01)	0,40
Афроамериканцы	1,48 (1,40–1,56)	<0,0001
Анамнез только курения	1,78 (1,64–1,94)	<0,0001
Анамнез только употребления алкоголя	4,20 (3,88–4,55)	<0,0001
Анамнез курения и употребления алкоголя	6,66 (6,24–7,10)	<0,0001

Раса классифицировалась как европеоидная, американские индейцы, азиатская, афроамериканская, жители Тихоокеанских островов.

Возраст пациентов при первом эпизоде ОП

На рисунке 2 показано возрастное распределение пациентов на момент первого эпизода ОП. Пациенты без анамнеза злоупотребления алкоголем или активного курения имели бимодальное распределение с двумя пиками в возрасте 52 и 76 лет. Злоупотребление алкоголем и курение были независимо связаны с увеличением первого пика в возрасте около 53 и 55 лет, но отсутствием второго пика в более позднем

возрасте. Их совокупный эффект являлся взаимодействующим, приводя к дальнейшему снижению среднего возраста на момент первого эпизода ОП. Курение снижало средний (СО) возраст первого эпизода ОП у не употребляющих алкоголь (55 [0,7] лет у курильщиков против 62 [0,7] лет у некурящих, $P<0,0001$) и употребляющих алкоголь (51 [0,3] год у курильщиков против 54 [0,6] лет у некурящих, $P<0,0001$).



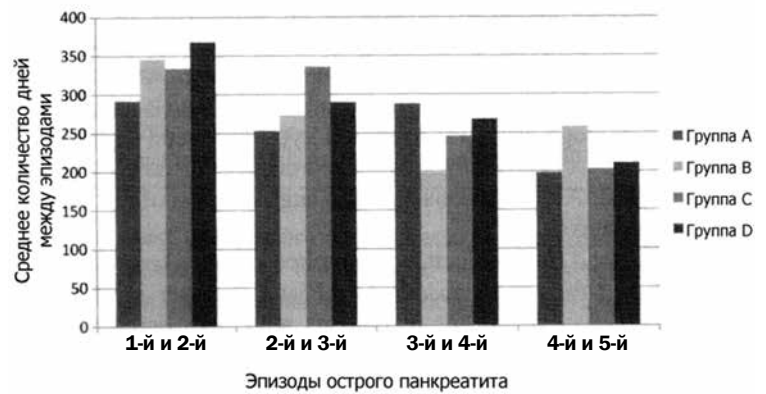
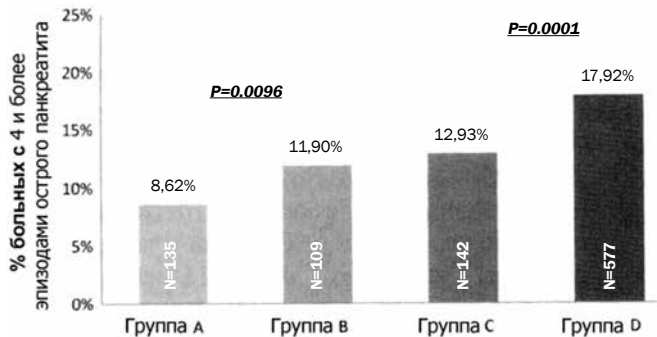
Percent	Процент
Age (years) at the first episode of AP	Возраст (лет) на момент первого эпизода ОП
Mean	Среднее значение
Median	Медиана
Kernel density	Ядерная оценка плотности

Рис. 2. Возраст пациента на момент первого эпизода ОП по статусу курения или употребления алкоголя. Группа А: не курящие и не употребляющие алкоголь. Группа В: не употребляющие алкоголь и курящие. Группа С: употребляющие алкоголь и не курящие. Группа D: курящие и употребляющие алкоголь.

Курение и рецидивирующий ОП

Как показано на рисунке 3А, анамнез курения был связан с более высоким риском рецидива (≥ 4 эпизодов) ОП у не употребляющих алкоголь (11,9% у курящих в сравнении с 8,64% у некурящих, $P=0,0096$) и

употребляющих алкоголь (17,92% у курящих в сравнении с 12,93% у некурящих, $P=0,0001$). Тем не менее, курение или алкоголь отдельно или в комбинации не уменьшают интервал времени между рецидивами ОП (рис. 3В).



Episodes of AP	Эпизоды ОП
Mean number of days between episodes	Среднее количество дней между эпизодами
% of pts ≥ 4 episodes of AP	Процент пациентов с ≥ 4 эпизодами ОП
N Number of patients with ≥ 4 episodes of AP	N количество пациентов с ≥ 4 эпизодами ОП
X-axis	Ось X
Group A Non-smokers and Non-Alcoholics	Группа А — не курящие и не употребляющие алкоголь
Group B smokers and Non-Alcoholics	Группа В — курящие и не употребляющие алкоголь
Group C Non-smokers and Alcoholics	Группа С — не курящие и употребляющие алкоголь
Group D smokers and Alcoholics	Группа D — курящие и употребляющие алкоголь

Рис. 3А. Курение и алкоголь повышают риск рецидива ОП (≥ 4 эпизодов).

Рис. 3В. Временной интервал между эпизодами рецидива ОП не зависит от курения и употребления алкоголя.

Обсуждение

В большой когорте VA курение является независимым фактором риска для ОП, а также увеличивает риск ОП у больных, злоупотребляющих алкоголем. Курение и употребление алкоголя были независимо связаны с более низким средним возрастом пациентов на момент первого эпизода ОП и более высоким риском рецидива ОП (≥ 4 эпизода) и даже в большей степени в комбинации. Тем не менее, ни курение, ни употребление алкоголя отдельно не снижали временной интервал между повторными эпизодами ОП.

В трех европейских исследованиях была проанализирована связь между курением и риском ОП. В. Lindkvist et al. [15] наблюдали 33 346 пациентов за период с 1974 по 1992 гг. и выявили 179 случаев ОП, получив ОР 2,14 и 95% ДИ от 1,48 до 3,09 (курящие по сравнению с некурящими) после поправки на возраст, пол, индекс массы тела и употребление алкоголя. О. Sadr-Azodi et al. [11] наблюдали 84 667 мужчин и женщин из Швеции в течение 12 лет — было выявлено 307 случаев ОП, не связанного с ЖКБ, и 234 случая ОП, связанного с ЖКБ. Риск ОП, не связанного с ЖКБ, был выше более чем в два раза (ОР 2,29; 95% ДИ, 1,63–3,22; $P<0,01$) среди курильщиков с 20 или

более пачко-лет по сравнению с лицами, никогда не курящими. J. S.Tolstrup et al. [16] наблюдали 9573 женщин и 8332 мужчин в среднем в течение 20,2 лет и выявили в общей сложности 235 случаев панкреатита за период наблюдения. Отмечалась связь между интенсивностью курения и риском острого и хронического панкреатита у мужчин и женщин с ОР развития панкреатита 2,6 (95% ДИ, 1,5–4,7) для женщин и 2,6 (95% ДИ, 1,1–6,2) для мужчин, которые курили от 15 до 24 г табака в день. Объединенные вместе, вышеупомянутые три исследования включали 880 случаев ОП (307 не связанных с ЖКБ) за общий период наблюдения 50 лет; наше исследование включало 6799 пациентов с ОП в течение семи лет (2000–2007 гг.) в когорте из 484 624 пациентов.

Механизм острого повреждения ПЖ, индуцированного курением, до сих пор точно не определен. Было показано, что курение вызывает воспаление и фиброз ПЖ, характерные для ХП [19]. Было также показано, что курение является причиной нарушения функции протоковых клеток ПЖ. Средние пиковые значения бикарбонатов панкреатического сока (HCO_3^-) были значительно ниже у курильщиков и бросивших курить по сравнению с никогда не

курившими. Было также обнаружено, что курение имело независимую связь с дисфункцией протоковых клеток ПЖ [9]. Модели курения у животных и данные аутопсии людей показывают, что курение инициирует и усиливает воспаление ПЖ и повреждение в зависимости от дозы. Модели на животных также показали, что курение вызывает «ацинарный клеточный стресс», который проявляется дисбалансом протеаз и их ингибиторов, формированием белковых преципитатов/пробок, а также повышением секреции трипсиногена и химотрипсина [7, 9]. Эти связанные с курением изменения могут объяснить более высокий риск ОП у курильщиков, а также повышенный риск, связанный с приемом алкоголя.

Мы обнаружили, что пациенты, которые курили или злоупотребляли алкоголем, имели первый эпизод ОП в более молодом возрасте, а у пациентов, которые одновременно были курильщиками и злоупотребляли алкоголем, средний возраст был еще ниже. Большая часть в сдвиге среднего возраста больных с ОП была связана с нивелированием позднего пика в бимодальном распределении возраста среди некурящих и не употребляющих алкоголь, что отсутствовало у пациентов, которые курили и употребляли алкоголь. Причины данного исчезновения второго позднего пика в ОП у курящих и употребляющих алкоголь, вероятно, заслуживают дальнейшего изучения в будущих исследованиях. Наблюдался постепенный сдвиг влево в первом пике возрастной заболеваемости ОП у курящих и употребляющих алкоголь. Это может быть связано с вышеуказанными клеточными изменениями в ткани ПЖ, которые делают ее более уязвимой к факторам, участвующим в развитии ОП. Курение и злоупотребление алкоголем также независимо и в совокупности сопровождалось повышенным риском рецидивирующих эпизодов (≥ 4) ОП. Любопытно, что ни курение, ни злоупотребление алкоголем независимо друг от друга не снижали интервал времени между последующими эпизодами ОП. Отказ не только от алкоголя, но и от курения следует настоятельно рекомендовать пациентам с рецидивирующим ОП.

Настоящее исследование имеет ряд сильных сторон, включая использование большой всеобъемлющей базы данных ветеранов с ОП и наличие сравнимой референтной группы. Насколько нам известно, это самое крупное американское исследование, рассматривающее курение и риск ОП. Наше исследование имеет ряд ограничений, присущих использованию административной базы данных VA. Из базы данных невозможно было определить, являлся ли диагноз ОП первичным или вторичным. Определение этиологии и тяжести ОП было невозможным на основании административной базы. Потому наши данные основаны на кодах клинических диагнозов; мы не смогли учесть случаи, когда ОП не был диагностирован/диагноз не сообщался. Фиксирование случаев отсутствия лабораторного подтверждения ОП также являлось ограничением. Диагнозы ОП были подтверждены другими исследователями, которые определили при изучении амбулаторных карт, что приблизительно 93% диагнозов ОП из административной базы данных на самом деле являлись ОП. Это,

однако, не ставит под сомнение выводы данной работы. Использование административных данных VA может привести к ошибке выборочного наблюдения с недостаточным определением или неправильной классификацией статуса курения (никотиновой зависимости), поскольку он был полностью основан на самоотчете пациента. Однако клинические напоминания были частью электронной системы медицинских записей и включали подсказки для клиницистов с целью физикальной оценки статуса курения пациента [3]. Распространенность табачной зависимости (%) от 25 до 32% согласуется с распространенностью курения, которая сообщалась для общей популяции ветеранов [12]. Отсутствие информации об анамнезе курения ограничивает использование модели на основе количества пачек или граммов табака в сутки. Несмотря на то, что наше исследование показало несколько более низкий риск ОП у курильщиков по сравнению с тремя европейскими исследованиями [11, 15, 16], риск находился в соответствии с пределами (95% ДИ), указанными в этих исследованиях. Кроме того, анамнез употребления алкоголя был основан на кодах МКБ-9 для алкогольной зависимости и/или злоупотребления, а количество употребляемого алкоголя не сообщалось. Это будет означать, что наша «алкогольная» группа включает в основном злоупотребляющих алкоголем. Остаточное искажение может присутствовать из-за неизвестных факторов, не доступных для многомерной модели. Наши данные включали только 11% ветеранов женского пола, ограничивая для женщин обобщение на основе полученных результатов.

В заключение, наше исследование показывает, что курение является независимым фактором риска для ОП, а также увеличивает риск ОП, связанный с алкоголем. Самостоятельно и в сочетании с алкоголем курение повышает риск ОП, снижает средний возраст начала ОП и повышает риск рецидива приступа. Дальнейшие исследования должны быть направлены на основные механизмы ОП, индуцированного курением.

*перевод Л. А. Ярошенко,
редактирование проф. Н. Б. Губергриц*

Литература:

1. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Coté, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
2. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R. H. Hawes, R. E. Brand [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 1035–1045.
3. Anxiety disorders increase risk for incident myocardial infarction in depressed and nondepressed Veterans Administration patients / J. F. Scherrer, T. Chrusciel, A. Zeringue [et al.] // Am. Heart J. — 2010. — Vol. 159. — P. 772–779.
4. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. K. Peery, E. S. Dellon, J. Lund

[et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187.

5. The burden of selected digestive diseases in the United States / R. S. Sandler, J. E. Everhart, M. Donowitz [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1500–1511.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2005–2013 // MMWR. — 2014. — Vol. 63. — P. 1108–1112.

7. Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats / U. A. Wittel, K. K. Pandey, M. Andrianifahanana [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 148–159.

8. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Flayakawa [et al.] // Pancreas. — 2000. — Vol. 21. — P. 109–114.

9. Cigarette smoking impairs pancreatic duct cell bicarbonate secretion / V. Lee, L. S. Kadiyala, P. A. Banks [et al.] // JOP. — 2013. — Vol. 14. — P. 31–38.

10. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis / R. Law, M. Parsi, R. Lopez [et al.] // Pancreatol. — 2010. — Vol. 10. — P. 54–59.

11. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini [et al.] // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 262–267.

12. Comparing the smoking behavior of veterans and nonveterans / W. P. McKinney, D. D. Meintire, T. J. Carmody [et al.] // Public Health Rep. — 1997. — Vol. 112. — P. 212–217.

13. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis / M. Alexandre, S. J. Pandol, F. S. Gorelick [et al.] // Pancreatol. — 2011. — Vol. 11. — P. 469–474.

14. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program / D. Yadav, M. L. Eigenbrodt, M. J. Briggs [et al.] // Pancreas. — 2007. Vol. 34. — P. 390–398.

15. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis / B. Lindkvist, S. Appelros, J. Manjer [et al.] // Pancreatol. — 2008. — Vol. 8. — P. 63–70.

16. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.

17. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship / V. Rebours, M. P. Vullierme, O. Hentic [et al.] // Pancreas. — 2012. — Vol. 41. — P. 1219–1224.

18. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis / A. Andriulli, E. Botteri, P. L. Almasio [et al.] // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 1205–1210.

19. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans / E. J. van Geenen, M. M. Smits, T. C. Schreuder [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106. — P. 1161–1166.

20. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis / D. Yadav, A. Slivka, S. Sherman

[et al.] // Pancreatol. — 2010. — Vol. 10. — P. 713–719.

21. Yadav D. How accurate are ICD-9 codes for acute (AP) and chronic (CP) pancreatitis? A large VA hospital experience [abstr] / D. Yadav, R. Dhir // Pancreas. — 2006. — Vol. 33. — P. 508.

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

23. Yadav D. The role of alcohol and smoking in pancreatitis / D. Yadav, D. C. Whitcomb // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 131–145.

616.37–002–07–036–02:613.84

RU Чрезмерное курение связано с развитием первого эпизода острого панкреатита в более молодом возрасте и с высоким риском рецидива острого панкреатита

S. Munigala¹, D. L. Conwell², A. Gelrud³, B. Agarwal¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University, St Louis, MO (Сент-Луис, США)

²Center for Pancreatic Disease. Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA (Бостон, США)

³Centre for Pancreatic Disorders, Division of Gastroenterology, University of Chicago, Chicago, IL (Чикаго, США)

Статья опубликована в журнале Pancreas. — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.

Ключевые слова: курение, алкоголь, острый панкреатит, риск острого панкреатита, рецидивы

Цель. Имеются ограниченные данные о связи курения с риском возникновения острого панкреатита (ОП). Мы оценили влияние курения на риск ОП и его клинические проявления в большой когорте пациентов Ветеранского управления по делам ветеранов (VA) США.

Методы. Ретроспективное исследование пациентов VA в период с 1998 по 2007 гг. Критерии исключения: (1) наличие в анамнезе хронического панкреатита (n=3222) или желчнокаменной болезни (n=14 574) и (2) возраст моложе 15 лет (n=270). Двухлетний период «вымывания» был использован для исключения пациентов с уже существующим рецидивирующим ОП.

Результаты. В исследование были включены 484 624 пациента. С 2001 г. по 2007 г. в общей сложности ОП развился у 6799 (1,4%) пациентов. Алкоголь (отношение рисков 4,20) и курение (отношение рисков 1,78) являлись независимыми факторами значительного риска ОП при множественном регрессионном анализе. Курение повышает риск

ОП у лиц, не злоупотребляющих (0,57% против 1,1%) и злоупотребляющих (2,6% против 4,1%) алкоголем. Курение было связано с более молодым средним возрастом возникновения первого эпизода ОП и высокой вероятностью повторных эпизодов ОП (≥ 4 эпизодов) у лиц, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем. Интервал между повторными эпизодами не зависел от употребления алкоголя или курения.

Выводы. В большой когорте пациентов VA курение является независимым фактором риска ОП и усиливает влияние алкоголя на риск, возраст начала и рецидивирование ОП.

616.37–002–07–036–02:613.84

UA Надмірне паління пов'язане з розвитком першого епізоду гострого панкреатиту в молодшому віці та з високим ризиком рецидиву гострого панкреатиту

S. Munigala¹, D. L. Conwell², A. Gelrud³, B. Agarwal¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University, St Louis (Сент-Луїс, США)

²Center for Pancreatic Disease. Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (Бостон, США)

³Centre for Pancreatic Disorders, Division of Gastroenterology, University of Chicago (Чикаго, США)

Стаття опублікована в журналі Pancreas. — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.

Ключові слова: паління, алкоголь, гострий панкреатит, ризик гострого панкреатиту, рецидиви

Мета. Є обмежені дані щодо зв'язка паління з ризиком гострого панкреатиту (ГП). Ми оцінювали вплив паління на ризик ГП та його клінічні прояви у великій когорті пацієнтів Управління зі справ ветеранів (VA) США.

Методи. Ретроспективне дослідження пацієнтів VA у 1998–2007 рр. Критерії виключення: (1) наявність хронічного панкреатиту ($n=3222$) або жовчнокам'яної хвороби ($n=14\,574$) в анамнезі та (2) вік молодше 15 років ($n=270$). Дворічний період «вимивання» був використаний, щоб виключити пацієнтів з вже існуючим рецидивуючим ГП.

Результати. Дослідження включало 484 624 хворих. З 2001 по 2007 р. ГП взагалі виникнув у 6799 (1,4%) пацієнтів. Алкоголь (співвідношення ризиків 4,20) та паління (співвідношення ризиків 1,78) були незалежними чинниками значного ризику ГП при множинному регресійному аналізі. Паління підвищує ризик ГП в осіб, що не зловживають (0,57% проти 1,1%),

та осіб, що зловживають (2,6% проти 4,1%) алкоголем. Паління пов'язане із молодшим середнім віком настання першого епізоду ГП і високою ймовірністю повторюваних епізодів ГП (≥ 4 епізоди) в осіб, які зловживають і не зловживають алкоголем. Інтервал між повторними епізодами не залежав від вживання алкоголю або паління.

Висновки. У великій когорті пацієнтів VA паління є незалежним фактором ризику ГП, який посилює вплив алкоголю на ризик, вік початку та рецидиви ГП.

EN Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence

S. Munigala¹, D. L. Conwell², A. Gelrud³, B. Agarwal¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University, St Louis, USA

²Center for Pancreatic Disease. Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

³Centre for Pancreatic Disorders, Division of Gastroenterology, University of Chicago, Chicago, USA

Pancreas. — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.

Key words: smoking, alcohol, acute pancreatitis, risk of acute pancreatitis, recurrence

Objective. There is limited data on cigarette smoking and the risk of acute pancreatitis (AP). We evaluated the influence of cigarette smoking on AP risk and clinical presentation in a large cohort of Veteran's Administration (VA) patients.

Methods. Retrospective study of VA patients from 1998 to 2007. Exclusion criteria included (1) history of chronic pancreatitis ($n=3222$) or gallstones ($n=14\,574$) and (2) age younger than 15 years ($n=270$). A 2-year washout period was used to exclude patients with pre-existing recurrent AP.

Results. The study included 484,624 patients. From 2001 to 2007, a total of 6799 (1.4%) patients had AP. Alcohol (risk ratio, 4.20) and smoking (risk ratio, 1.78) were independent significant risk factors of AP on multiple regression analysis. Smoking increased the risk of AP in both nonalcoholics (0.57% vs 1.1%) and alcoholics (2.6% vs 4.1%). Smoking was associated with younger mean age at first episode of AP and higher likelihood of recurrent AP (≥ 4 episodes) in both nonalcoholics and alcoholics. The interval between recurrent episodes was not altered by alcohol or smoking.

Conclusions. In a large cohort of VA patients, smoking is an independent risk factor for AP and augmented the effect of alcohol on the risk, age of onset, and recurrence of AP.

Нарушения углеводного обмена у больных с хроническим панкреатитом

С. И. Исмаилов, Ф. Г. Назыров, Б. А. Азизов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: хронический панкреатит, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, патогенез

Введение

Хронический панкреатит (ХП) — хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проницаемости ее протоков, склероз паренхимы.

В индустриально развитых странах заболеваемость ХП колеблется от 49,5 до 73,4 случая на 100 тыс. населения в год. При этом за последние 40 лет произошел примерно двукратный прирост заболеваемости. По мировым статистическим данным, ХП в структуре заболеваемости органов пищеварения составляет от 5,1 до 9%, а в структуре общей клинической практики — от 0,2 до 0,6% [3, 4]. Это связано не только с улучшением способов диагностики заболевания, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.

Общеизвестно, что одним из осложнений ХП является нарушение как экзокринной, так и эндокринной функции ПЖ. Преходящая гипергликемия развивается также и при обострении ХП, что связано с отеком ПЖ и ингибирующим влиянием трипсина (его содержание в крови при остром панкреатите и обострении ХП повышается) на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще всего нормализуется [2]. По данным различных авторов, сахарный диабет (СД) развивается у 10–90% больных ХП, причем в половине случаев — СД 1-го типа [5, 6].

Целью исследования явилось изучение частоты нарушения углеводного обмена (НУО) у больных с ХП в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе результатов наблюдения 59 больных, находившихся на амбулаторном и

стационарном лечении в РСНПМЦ эндокринологии и РСЦХ им. акад. В. Вахидова.

Критерии включения в исследование: больные, получающие консервативное лечение при атаках ХП, без СД в анамнезе.

Большинство пациентов составили мужчины — 32 (54,2%), женщин было 27 (45,8%). Возраст пациентов составил от 16 до 70 лет (средний возраст $43,30 \pm 1,83$ года). Индекс массы тела (ИМТ) у больных в среднем составил $(25,70 \pm 0,64)$ кг/м². Избыток массы тела зарегистрирован у 17 (28,8%), ожирение у 13 (22,0%) пациентов. Основным этиологическим воздействием на развитие ХП явилась патология билиарной системы у 27 (45,7%), алкогольный фактор — у 21 (35,6%), нарушение диеты — у 11 (18,6%).

Все больные были разделены на три группы в зависимости от сроков течения ХП. В первую группу вошли 19 больных с течением ХП до трех лет. Вторая группа — 26 больных с длительностью заболевания от 3 до 5 лет. Третью группу составили 14 больных с течением ХП 5 лет и более. Контрольная группа состояла из 10 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без НУО и заболеваний ПЖ (табл. 1).

Всем пациентам определяли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов Immunotech (Чехия).

Обследование также включало измерение роста, массы тела и расчет ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ}(\text{кг}) / \text{Р}(\text{м})^2,$$

где МТ — масса тела, Р — рост.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом натощак и через два часа после приема пищи. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли колориметрическим методом по R. Flutcher и K. H. Winterhalter (1976) в модификации E. C. Abraham et al. (1978). Изменения углеводного обмена оценивали на основании диагностических критериев СД и других НУО (ВОЗ, 1999). Тест толерантности к глюкозе проводили с 75 г глюкозы. Инсулинорезистентность и функциональная активность β -клеток ПЖ оценивались с использованием индексов НОМА-IR и НОМА-FB, предложенных D. R. Matthews et al.

Расчет выполнялся по следующим формулам:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{инсулин сыворотки крови натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

$$\text{НОМА-FB} = \frac{(20 \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)})}{(\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5)}$$

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета STATISTICA (версия 6.0). Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней ($M \pm SD$), а также в виде Me [25; 75] (Me — медиана; интерквартильные значения: 25 и 75 — перцентили).

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что при сравнении индекса НОМА-IR в общей группе (то есть обобщенно лиц с НУО и без такового) значения достоверно выше во всех группах по отношению к контролю. Индекс НОМА-FB ниже, чем в группе контроля, но недостоверно (табл. 2).

Для более детального изучения мы разделили все три группы на подгруппы: лица с НУО и без такового (табл. 3).

Нами выявлено, что у лиц с длительностью ХП >5 лет с НУО содержание ИРИ и индекс НОМА-IR достоверно выше, тогда как функциональная активность β -клеток (НОМА-FB) недостоверно, но ниже, чем у больных без НУО.

По данным мировой литературы, нарушение толерантности к углеводам, как правило, развивается уже на ранней стадии ХП. Устойчивое НУО возникает

в среднем через пять лет после начала основного заболевания, хотя СД может также формироваться в начале клинической манифестации ХП. Далее частота развития СД при ХП приобретает линейную зависимость от времени [1].

D. Malka et al. [7] выявили, что в дебюте ХП СД диагностируют в 10% случаев, среди которых 2% — случаи СД 1-го типа. Через 10 и 25 лет от начала основного заболевания СД выявляют соответственно в 50 и 83% случаев, а СД 1-го типа обнаруживают соответственно в 26 и 53% случаев. Авторы считают, что вероятность развития СД при ХП составляет 3,5%, а СД 1-го типа — 2,2% ежегодно. Следовательно, почти у 80–90% больных, страдающих ХП, через 25 лет от начала заболевания велика вероятность развития СД.

В нашем исследовании НУО у лиц при длительности ХП до трех лет наблюдается в 26,4% случаев, преимущественно в виде нарушения гликемии натощак (15,8%). В группе больных с продолжительностью ХП от трех до пяти лет НУО встречается в 38,5% случаев и проявляется в основном нарушением толерантности к глюкозе (19,3%). Доля больных СД (21,4%) выше среди лиц с ХП >5 лет, чем при меньшей продолжительности течения ХП (рис. 1).

Таблица 1

Распределение больных ХП по возрасту, полу, ИМТ и длительности течения

Группы по длительности ХП	ИМТ, кг/м ²	Мужчины, n=32		Женщины, n=27		Возраст, лет
		Абс.	%	Абс.	%	
1–3 года, n=19	24,90 $\pm$ 1,16	14	73,7	5	26,3	44,60 $\pm$ 3,38
3–5 лет, n=26	26,60 $\pm$ 0,88	8	30,8	18	69,2	45,00 $\pm$ 2,56
5 лет и более, n=14	25,00 $\pm$ 1,47	10	71,4	4	28,6	38,50 $\pm$ 3,96
Контроль, n=10	23,20 $\pm$ 1,01	6	60,0	4	40,0	39,70 $\pm$ 3,55

Таблица 2

Показатели углеводного обмена в зависимости от длительности ХП в общей группе

Показатели	1-я группа n=19	2-я группа n=26	3-я группа n=14	Контроль n=10
Гликемия натощак, ммоль/л	5,15 $\pm$ 0,14 5,1 [4,8; 5,7]	5,31 $\pm$ 0,23 5,2 [4,7; 5,7]	5,78 $\pm$ 0,46 5,1 [4,7; 6,7]	4,76 $\pm$ 0,14 4,6 [4,5; 5,1]
Гликемия через 2 часа или после теста толерантности к глюкозе, ммоль/л	5,64 $\pm$ 0,27 5,3 [5,1; 5,9]	7,13 $\pm$ 0,63 5,8 [5,1; 7,8]	7,85 $\pm$ 1,05* 5,8 [5,0; 10,8]	5,05 $\pm$ 0,12 4,9 [4,7; 5,4]
HbA _{1c} , %	5,44 $\pm$ 0,09 5,5 [5,3; 5,7]	5,94 $\pm$ 0,15* 5,8 [5,3; 6,5]	6,14 $\pm$ 0,28* 6,3 [5,3; 6,8]	5,38 $\pm$ 0,06 5,4 [5,2; 5,5]
ИРИ, мЕД/мл	15,50 $\pm$ 1,40 10,6 [9,0; 19,8]	16,80 $\pm$ 1,52 13,2 [9,8; 19,5]	12,70 $\pm$ 1,40 10,2 [4,5; 17,6]	8,85 $\pm$ 1,14 9,9 [5,5; 11,3]
НОМА-IR	3,57 $\pm$ 0,59* 1,87 [2,5; 4,3]	3,96 $\pm$ 0,55* 2,97 [2,1; 4,4]	4,43 $\pm$ 1,04* 2,76 [1,6; 4,0]	1,84 $\pm$ 0,22 2,1 [1,1; 2,3]
НОМА-FB	216,1 $\pm$ 34,0 94,1 [200; 310,7]	175,5 $\pm$ 43,4 126 [92; 198]	167,3 $\pm$ 33,5 124 [103; 262]	250,5 $\pm$ 35,5 170,4 [115; 380]

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность по отношению к контролю; Me [25; 75] (Me — медиана; интерквартильные значения: 25 и 75 — перцентили).

Таблица 3

Показатели углеводного обмена, индексы НОМА-IR и НОМА-FB у лиц с НУО или без НУО в зависимости от длительности течения ХП

Группы		1-я группа	2-я группа	3-я группа
		Без НУО (n= 14), с НУО (n=5)	Без НУО (n= 16), с НУО (n=10)	Без НУО (n=7), с НУО (n=7)
Гликемия натощак, ммоль/л	Без НУО	4,87±0,12	4,71±0,12	5,68±0,14
	С НУО	5,94±0,09***	6,28±0,42***	7,06±0,6***
Гликемия через 2 часа после еды или теста толерантности к глюкозе, ммоль/л	Без НУО	5,16±0,10	5,25±0,11	5,36±0,10
	С НУО	7,00±0,73***	10,20±1,10***	10,80±1,42***
HbA _{1c} , %	Без НУО	5,34±0,10	5,62±0,16	5,94±0,40
	С НУО	5,72±0,12*	6,47±0,22**	6,73±0,24*
ИРИ, мЕД/мл	Без НУО	15,50±1,21	16,30±1,23	8,45±1,28
	С НУО	15,60±1,86	17,50±1,97	25,00±1,73***
НОМА-IR	Без НУО	3,39±0,50	3,46±0,51	1,72±0,47
	С НУО	4,07±0,71	4,75±0,64	7,13±1,65***
НОМА-FB	Без НУО	236,4±37,9	223,2±40,8	212,2±36,9
	С НУО	201,1±31,4	131,7±46,5	123,7±30,8

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$, достоверность по отношению к группе без НУО.

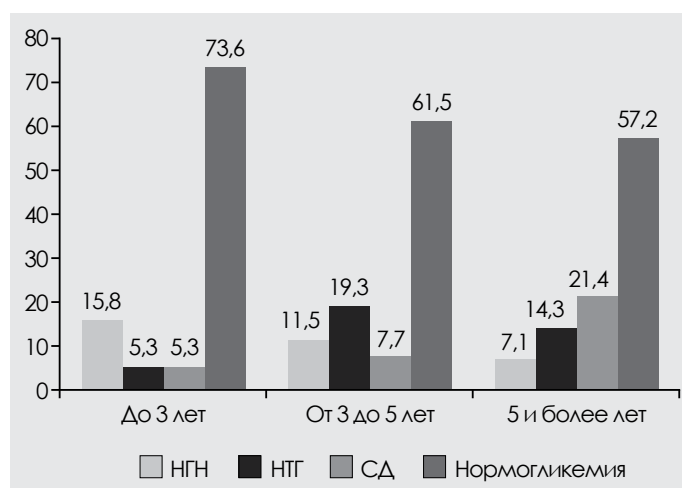


Рис. 1. Встречаемость НУО в зависимости от длительности ХП. НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Выводы

1. Патология билиарной системы (45,7%) и злоупотребление алкоголем (35,6%) являются основными факторами риска развития панкреатита.

2. У лиц при длительности ХП >5 лет с НУО уровень ИРИ и индекс НОМА-IR выше, а индекс НОМА-FB ниже, чем у больных без НУО.

3. У больных с длительностью ХП до трех лет преимущественно наблюдается нарушение гликемии натощак, от трех до пяти лет — нарушение толерантности к глюкозе, при длительности течения ХП >5 лет — панкреатогенный СД.

Литература:

1. Губергриц Н. Б. Экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4(30). — С. 18–30.
2. Губергриц Н. Б. Панкреатогенный сахарный диабет / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 6. — С. 11–16.
3. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 23–26.
4. Минушкин О. Н. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 31–34.
5. Передерий В. Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Л. М. Парунян // Укр. терапевт. журнал. — 2004. — № 2. — С. 12–16.
6. Lankisch P. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P. Lankisch, A. Loehr-Happe, J. Otto, W. Creutzfeldt // Digestion. — 2003. — Vol. 64. — P. 148–155.
7. Malka D. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.

УДК 616.37–002.2:612.015.32

RU **Нарушения углеводного обмена у больных с хроническим панкреатитом**

С. И. Исмаилов, Ф. Г. Назыров, Б. А. Азизов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: хронический панкреатит, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, патогенез

В работе изучена зависимость нарушения углеводного обмена от длительности течения у больных с неdestructивными формами хронического панкреатита. У больных с длительностью заболевания до трех лет наблюдается преимущественно нарушение гликемии натощак, при продолжительности хронического панкреатита от трех до пяти лет отмечается нарушение толерантности к глюкозе, у лиц со «стажем» более 5 лет чаще встречается сахарный диабет.

УДК 616.37–002.2:612.015.32

UA **Порушення вуглеводного обміну у хворих із хронічним панкреатитом**

С. І. Ісмаїлов, Ф. Г. Назиров, Б. А. Азізов

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології, Ташкент, Узбекистан

Республіканський спеціалізований центр хірургії ім. акад. В. Вахідова, Ташкент, Узбекистан

Ключові слова: хронічний панкреатит, порушення глікемії натще, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, патогенез

У роботі вивчена залежність порушення вуглеводного обміну від тривалості перебігу у хворих із неdestructивними формами хронічного панкреатиту. У хворих із тривалістю захворювання до трьох років спостерігається переважно порушення глікемії натще, при тривалості хронічного панкреатиту від трьох до п'яти років відзначається порушення толерантності до глюкози, в осіб зі «стажем» понад 5 років частіше зустрічається цукровий діабет.

EN **Carbohydrate metabolism disorders in patients with chronic pancreatitis**

S. I. Ismailov, F. G. Nazirov, B. A. Azizov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology, Tashkent, Uzbekistan

Republican Specialized Surgery Center n. a. acad. V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

Key words: chronic pancreatitis, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, pathogenesis

This article deals with dependence of the carbohydrate metabolism disorders on the duration of disease in patients with non-destructive chronic pancreatitis. Patients with the disease duration of up to three years predominantly have impaired fasting glucose, with the duration of chronic pancreatitis from three to five years there is an impaired glucose tolerance, while in individuals with a course of disease for more than 5 years diabetes mellitus is more common.

Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: функциональная диспепсия, хронический гастрит, диагностика, лечение, эффективность

Функция без структуры немыслима, а структура без функции бессмысленна.

В. Х. Василенко

Синдром функциональной (желудочной, гастро-дуоденальной) диспепсии — СФД (functional gastroduodenal disorders syndrome — FGDS) — это функциональный симптомокомплекс, который, согласно последнему пересмотру Римских критериев (III, 2006), характеризуется появлением эпигастрального болевого синдрома (эпигастралгии) и диспепсических явлений, индуцированных приемом пищи и локализованных в подложечной области, ближе к срединной линии [45, 53].

Краткая история. Термин «диспепсия» (dyspepsia) происходит от древнегреческих слов dys (нарушение) и peptein (пищеварение) — «нарушение пищеварения». Точнее, диспепсия — это клинические симптомы, отражающие нарушения функций различных органов пищеварительной системы. Следует различать преимущественно желудочную, или гастродуоденальную, диспепсию; тонко- и толстокишечную, билиарную, печеночную и панкреатическую диспепсию.

Появление термина (и понятия) «синдром функциональной диспепсии» описывают обычно следующим образом. В 1980 г. была создана Международная рабочая группа по изучению проблемы функциональных желудочно-кишечных расстройств (Multinational Working Teams to Develop Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders). В 1984 г. W. Thompson представил первое определение (дефиницию) СФД, охарактеризовав его как «хронический рецидивирующий, часто связанный с приемом пищи дискомфорт в эпигастральной области, который заставляет заподозрить язвенную болезнь, но это положение не подтверждается» [7, 67]. В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме был создан постоянно действующий Рабочий комитет по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (Working Team Committee) под председательством D. Drossman,

а в его составе — подкомитет по функциональным расстройствам желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), который возглавил N. Talley [38]. Впервые рекомендации этого комитета по диагностике и лечению функциональных гастроинтестинальных расстройств появились в 1994 г. под названием «Римские критерии I» [52]. В 1999 г. были опубликованы «Римские критерии II», а в 2006 г. — «Римские критерии III» [14, 44, 49]. В каждом из них пересматривались дефиниция, критерии диагностики, количество и наименование клинических форм (вариантов), терминология и принципы лечения СФД.

В разное время в качестве синонимов СФД пользовались терминами «раздраженный желудок», «эссенциальная и/или идиопатическая диспепсия», «эндоскопически негативная диспепсия», «неорганическая диспепсия», «неязвенная диспепсия», «псевдоязвенный синдром» и др., но в конечном счете остановились на термине «синдром функциональной диспепсии» [7, 25, 54].

Таким образом, согласно предложенной версии, история изучения СФД начинается с 1980 г. Мы готовы оспорить эту точку зрения и аргументировать свою позицию. Один из корифеев отечественной медицины В. П. Образцов (1849–1920) в своей монографии, изданной посмертно по сохранившейся рукописи его ближайшим учеником Н. Д. Стражеско в 1924 г. под названием «Болезни желудка, кишок и брюшины» [11], выделил главу «Функциональные диспепсии желудка» (с. 64–69), в которой дано следующее определение этого синдрома: «Под именем функциональных или нервных диспепсий желудка мы разумеем диспепсии, в основе которых мы не имеем определенных структурных изменений самого желудка». И далее: «Нервная функциональная диспепсия наряду с диспепсическими явлениями, наблюдающимися при органических страданиях желудка — катаре (хронический гастрит. — Я. Ц.), язве, новообразованиях, расширениях желудка (гастропарез. — Я. Ц.) — существует у большой массы больных с диспепсическими жалобами, в желудке которых ни клиническими, ни случайными патолого-анатомическими исследованиями никаких явственных изменений мы не находим. Эти диспепсии приходится отнести за счет функциональных дефектов желудка, расстройства его функций — моторной, сенсорной и др.» [11].

Нетрудно убедиться в том, что В. П. Образцов предвосхитил почти все основополагающие положения авторов-составителей Римских критериев: определение сущности процесса как функционального расстройства, его значительную распространенность,

необходимость различать функциональную и органическую диспепсию, значение в ее патогенезе нарушений в системе нервной регуляции, моторной дисфункции и гиперсенситивности [31].

В том же 1924 г. независимо от В. П. Образцова была опубликована работа немецких авторов К. Westphal и W. Kuckuck «Der Reizmagen» («раздраженный желудок») [74]. В ней было отмечено, что у больных с раздраженным желудком, несмотря на наличие симптомов, напоминающих язву, тщательное рентгенологическое, эндоскопическое, функциональное (определение секреторной функции желудка. — Я. Ц.) и гистологическое исследование не обнаруживают ни язвы, ни гастрита. В качестве клинко-патогенетических вариантов «раздраженного желудка» указанные авторы предлагали различать гипер- и гипоергические формы в зависимости от преобладания парасимпатического или симпатического тонуса вегетативной нервной системы [74].

Этот экскурс в прошлое указывает на то, что наличие СФД, его клинические проявления и механизмы развития обсуждались задолго до появления рекомендаций «Римских критериев», причем в основных положениях «Римских критериев» нет ничего принципиально нового.

Распространенность СФД, как утверждают, очень велика, особенно в развитых странах Европы и Северной Америки, где диспепсические гастродуоденальные расстройства встречаются у 30–40% населения, особенно в молодом возрасте и чаще у женщин, чем у мужчин [7, 14, 35, 39]. К врачу, однако, обращается только каждый четвертый или пятый [38], что свидетельствует о том, что симптоматика СФД не слишком обременительна для больных и в большинстве случаев существенно не влияет на качество жизни (КЖ). По мнению большинства авторов, изучавших проблему СФД, чаще все же встречается «функциональная», чем «органическая диспепсия», — в соотношении 50–70% и 30–50% [7, 31, 38, 39].

Сущность СФД, его этиология и патогенез. Согласно определению, данному в Римских критериях I–III, СФД — это функциональный симптомокомплекс, относящийся к гастродуоденальной области, который исключает любые органические, системные и/или метаболические патологические процессы, способные объяснить имеющуюся симптоматику [44, 49, 52].

Этиология СФД до настоящего времени точно не установлена. Не случайно для ее обозначения иногда пользуются термином «эссенциальная, или идиопатическая, диспепсия» [56]. В. Cash [43] полагает, что в основе СФД лежат недостаточно адаптированные психологические реакции на стрессорные воздействия, и рассматривает СФД как психосоматический процесс.

Еще в 1992 г. были высказаны суждения о том, что СФД может развиваться в результате соматизации тревожно-депрессивных расстройств [48, 62, 68]. Эти предположения подтверждаются эффектом психотерапии, гипнотерапии и назначения психотропных средств. У больных с СФД отмечен более выраженный, чем в контроле, уровень тревожности, депрессивный синдром, невротические и ипохондрические реакции [40]. Исследований этиологической роли

психоэмоциональных расстройств при СФД пока недостаточно.

В патогенезе СФД, безусловно, доказана ведущая роль нарушений моторной и эвакуаторной функций желудка и дискоординации желудочной и дуоденальной моторики.

Среди конкретных механизмов развития гастродуоденальных диспепсических расстройств при СФД необходимо назвать нарушение аккомодации желудка (у 40–50% больных), что предполагает отсутствие расслабления проксимальных отделов желудка после приема пищи и адекватного увеличения объема желудка. Это приводит к повышению внутрижелудочного давления, что влечет за собой появление болевых ощущений и ощущения полноты в эпигастрии после еды.

Другим проявлением расстройства моторики желудка при СФД является дизритмия, которая характеризуется либо снижением (брадикастрия), либо (значительно реже) повышением (тахикастрия) перистальтической активности желудка (в норме около 3 имп/мин). Этот вид нарушений моторики желудка протекает со стазом его содержимого, тошнотой и (иногда) рвотой, а также ощущением переполнения в эпигастрии (у 23–59%). Еще одной формой двигательных расстройств является дискоординация (десинхронизация) двигательной функции желудка и ДПК. В норме на каждое сокращение желудка приходится четыре сокращения ДПК (12 сокращений в минуту).

Таким образом, при СФД превалируют дискинез, гипокинез вплоть до гастропареза с задержкой эвакуации содержимого желудка в ДПК (у 50% больных). Возможен дуоденогастральный рефлюкс. Эти данные были получены при электрогастроэнтерографии (4-канальный электрогастрограф Digitrapper-EKG, США) и скинтиграфии желудка со стандартной пищевой нагрузкой, меченой радионуклидом, определяющей скорость и темп эвакуации пищи из желудка в ДПК [15, 32].

Еще один предполагаемый фактор патогенеза СФД — висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки желудка (СОЖ), ее баро-, механо- и хеморецепторов к обычным пищевым раздражителям, а также снижение порога чувствительности к растяжению (у 50–90% больных), но доказать это положение чрезвычайно трудно. Утверждают, будто гиперсенситивность СОЖ обуславливает появление болевых ощущений, отрыжки, иногда рвоты после приема пищи (у 33–61%). Необходимо обсудить принципиальный вопрос о предполагаемой роли инфекции *Helicobacter pylori* (НР) в развитии СФД. Как известно, Маастрихтский консенсус по диагностике и лечению НР-ассоциированных заболеваний придерживается стратегии на тотальное уничтожение НР (test and treat strategy — выявлять и уничтожать). Большинство доказательных исследований, выполненных в основном зарубежными авторами, не подтверждает наличия определенной связи между НР-инфекцией и СФД. Установлено, что колонизация СОЖ НР не сопровождается появлением каких-либо клинических симптомов, в том числе

диспепсическими явлениями: клиническая релевантность у НР-инфекции полностью отсутствует [31]. Таким образом, диспепсический синдром не может быть обусловлен колонизацией СОЖ НР.

В исследованиях N. Talley [42] не удалось обнаружить доказательств, подтверждающих роль НР-инфекции в развитии СФД. F. Froehlich и соавт. [55] представили дополнительные факты об отсутствии какой-либо связи между наличием НР в желудке и развитием СФД. Они полагают, что НР не должен являться мишенью для терапевтического воздействия при СФД, поскольку эрадикация НР не приводит к уменьшению клинических симптомов (боль, желудочная диспепсия) и улучшению КЖ больных. R. Loffeld и соавт. [50] отрицают роль НР, в том числе их цитотоксических (CagA-позитивных) штаммов, в этиологии СФД и необходимость проведения у этих больных эрадикационной (НР) терапии.

Р. Моауеди и соавт. [73] провели тщательный многосторонний анализ систематизированных обзоров (*Annals of Internal Medicine* и обновленных данных регистра контролируемых исследований *Cochrane*), охватывающих большое количество рандомизированных контролируемых исследований, посвященных роли НР в развитии СФД, которые были опубликованы до 2002 г. Вывод этих авторов однозначен: между СФД и НР-инфекцией отсутствует закономерная связь.

К аналогичным выводам пришли и другие авторы [46, 60, 69, 72]. Окончательную черту под обсуждаемой проблемой провели L. Laine и соавт. [61] путем мета-анализа наиболее доказательных рандомизированных контролируемых исследований. Авторы пришли к выводу, что развитие СФД не связано с НР-инфекцией, поэтому нет никаких оснований рекомендовать эрадикацию НР у больных с СФД, которая к тому же неэффективна.

Таким образом, дискуссию на эту тему можно считать исчерпанной. Обобщая результаты обсуждения этой темы, Р. Моауеди и соавт. [46] не без сарказма заметили, что лица, принимающие решение об эрадикации НР у больных с СФД, должны быть готовы сами оплачивать это лечение. Что касается предположений о роли наследственной отягощенности в патогенезе СФД, то доказательных исследований по этому вопросу обнаружить не удалось.

Клиническая картина. Проявления СФД многообразны. Весьма любопытно и поучительно проследить за «терминологическим творчеством» авторов-составителей Римских критериев I–III.

Первоначально (Римские критерии I, 1994) авторы-составители предложили различать четыре клинических варианта СФД: язвopodobный (с преимущественным болевым синдромом); дискинетический (с преобладанием диспепсических явлений), рефлюксopodobный (с доминированием симптома изжоги) и неспецифический (с неопределенными жалобами, не укладывающимися ни в один из первых трех вариантов). Неясно, на каком принципе основано это разделение клинических вариантов: язвopodobный — на наличии боли (жалобы), дискинетический — на нарушениях моторики (функция),

неспецифический — на нетипичных, трудно классифицируемых признаках.

Еще в 1950 г. И. М. Фунт [27] использовал термин «язвopodobный вариант» при обозначении одной из форм хронического гастрита (ХГ). В его предложениях фигурировали и «опухолеподобная», и «диспепсическая» формы ХГ. Тем самым он хотел подчеркнуть, что существует и болевая форма ХГ (*gastritis dolorosa*), и ХГ с преобладанием диспепсических жалоб, и ХГ, напоминающий клинические проявления рака желудка (РЖ). В наше время составители Римских критериев и их последователи утверждают, будто ХГ всегда протекает бессимптомно (!) [14, 25, 44], что не соответствует реалиям.

Известный гастроэнтеролог тех лет О. Л. Гордон [2] возражал против деления ХГ на язвopodobный и опухолеподобный, но только из деонтологических соображений: у впечатлительных, мнительных больных эти термины могли вызвать тревогу, даже панику из-за боязни, что ХГ может у них трансформироваться в язву и РЖ. В клинической эпидемиологии такое психическое воздействие медицинского термина на больных получило название «эффект ярлыка» [26].

В качестве синонима СФД длительное время фигурировал термин «неязвенная диспепсия» (*non-ulcer dyspepsia*), которым широко пользовались за рубежом и у нас в стране [25, 35, 40, 42, 46, 55, 61, 67, 69]. Термин явно неудачный. Например, при необходимости обозначить язвopodobный вариант СФД возникает настоящий «терминологический монстр»: «язвopodobная форма неязвенной диспепсии» (!). Кроме того, этот термин допускает возможность наличия при СФД различных органических заболеваний желудка, за исключением язвенной болезни (ЯБ) [29, 31].

Неудачен и термин «неспецифическая форма СФД»: в сущности, все клинические варианты СФД неспецифичны. Мы являемся убежденными противниками терминов, начинающихся с отрицания — частицы «не» (неязвенный, неспецифический и др.): они невольно вызывают вопрос: «Если не язвенный, то какой?» Аналогом термина «неязвенная диспепсия» является вовсе не СФД, а «язвенная болезнь без язвы» или «скрыто протекающая язвенная болезнь» [29, 31].

В отличие от Римских критериев I в Римских критериях II осталось только три из четырех клинических вариантов СФД: исключен «рефлюксopodobный вариант» с доминирующим симптомом изжоги, который решили перевести в «гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь» (ГЭРБ) без эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита — в эндоскопически негативную форму ГЭРБ [49].

В Римских критериях III осталось уже только два клинических варианта СФД: исключен «неспецифический вариант». При этом «язвopodobный вариант» СФД переименован в «болевого вариант» (*epigastric pain syndrome* — EPS), а «дискинетический вариант» — в «диспепсический, индуцированный приемом пищи» (*meal-induced dyspeptic syndrome* — MIDS). При этом для него почему-то предложено еще одно, альтернативное, название — «постприандиальный дистресс-синдром» (*postprandial distress-syndrome* — PDS), которое мы считаем неудачным и излишним.

Как известно, термины «стресс» и «дистресс» были в свое время предложены Г. Селье [19], поэтому обратимся к первоисточнику. По определению Г. Селье, «стресс (stress) — это неспецифический ответ организма на любое предъявленное к нему требование. Стресс — это сумма всех неспецифических феноменов (включая и повреждение, и защиту), стресс — не просто нервное напряжение... стресса не следует избегать... стресс — это аромат и вкус жизни... Полная свобода от стресса означает смерть». Дистресс (distress) — это «вредоносный или неприятный стресс; это — горе, несчастье, истощение, недомогание» [19]. Возникает вопрос, какое отношение имеет диспепсический вариант СФД к дистрессу? Почему этот термин рекомендуют для обозначения именно диспепсического варианта СФД, а не, к примеру, болевого варианта? Вразумительного ответа на эти вопросы нет.

Согласно Римским критериям III, болевой вариант СФД (EPS) диагностируют на основании следующих критериев:

- периодически возникающей боли и/или жжения в эпигастрии, обычно умеренной интенсивности, с частотой не менее одного раза в неделю;
- отсутствия генерализованной боли и/или боли, локализованной в других отделах живота (помимо эпигастрия), или в грудной клетке, и отсутствия упорной изжоги;
- боли в эпигастрии, не исчезающей после отхождения газов и дефекации;
- отсутствия симптомов дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди.

В примечании уточняется, что боль может иметь жгучий характер, но не должна распространяться ретростернально, а болевые ощущения в эпигастрии, которые обычно возникают после приема пищи, могут иногда появляться и натощак. Кроме того, болевой вариант СФД (EPS) может в части случаев сочетаться с диспепсическим вариантом (MIDS). Диспепсический вариант СФД (MIDS) характеризуется следующими признаками:

- появлением беспокоящего ощущения полноты в эпигастрии после приема обычного объема пищи (прежнее название «дискомфорт»), минимум несколько раз в неделю. Замену краткого и точного термина «дискомфорт» на многословное описание ощущений большого мы считаем недостаточно оправданной;
- ощущением быстрого насыщения (сытости), препятствующим приему обычного объема пищи, которое появляется несколько раз в неделю. Дополнительно могут беспокоить вздутие в верхней части живота и/или тошнота и чрезмерная отрыжка после еды. Отмечается, что диспепсический вариант СФД (MIDS) в части случаев может сочетаться с болевым (TDS).

Кроме того, в Римских критериях III вдвое сокращен временной критерий в диагностике СФД: симптомы гастродуоденальной диспепсии должны наблюдаться в течение 12 нед. на протяжении последних 6 мес. (а не 12 мес., как было ранее). Нетрудно заметить неопределенность, «зыбкость» диагностических критериев клинических вариантов СФД, которые к тому же могут сочетаться друг с другом. В критерии диагностики СФД включены также симптомы,

которые призваны помочь в дифференциальной диагностике СФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК) и ГЭРБ, но их значение обесценивается указанием на возможность сочетанного течения СФД и с СРК (в 12–30% случаев), и с ГЭРБ (в 22–24%) [3, 23], что предельно усложняет диагностику СФД.

Важнейшим условием диагностики СФД является его разграничение с «органической диспепсией». Функциональная диспепсия встречается примерно в два раза чаще, чем органическая, — в 65 и 35% случаев [36].

В Римских критериях перечислены основные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, которые могут стать причиной «органической диспепсии»: ЯБ, РЖ, ГЭРБ и ее осложнения, включая пищевод Барретта и аденокарциному пищевода, хронический холецистит, в том числе калькулезный; хронический панкреатит.

Обращает на себя внимание то, что в этот перечень почему-то не включен ХГ — самое частое органическое заболевание пищеварительной системы. Это вызывает удивление и даже недоумение.

Пытаясь как-то объяснить причину исключения ХГ из перечня органических заболеваний, противоречащих диагнозу СФД, ссылаются обычно на возможность длительного латентного течения ХГ, а также на то, будто диагноз ХГ — это чисто морфологический, а не клинический диагноз. С этим невозможно согласиться. Латентное течение ХГ, действительно, встречается примерно в 50% случаев. Но длительное латентное течение наблюдается и при других заболеваниях, в том числе гастроэнтерологических: при холелитиазе, РЖ и др. Клиницистам хорошо известно, что при ХГ возможны и боль, и диспепсия.

Так, при антральном неатрофическом ХГ внутрижелудочная рН-метрия регистрирует чаще всего гиперацидность, а электрогастрография — гипер- и дискинез желудка с преобладанием болевых ощущений, при фундальном атрофическом ХГ — гипоацидность вплоть до ахлоргидрии, гипо- и дискинез желудка с превалированием диспепсических явлений (отрыжка, тошнота, снижение аппетита, тяжесть в подложечной области после приема пищи, неприятный привкус во рту и др.) [33]. Эти данные подтверждаются и другими авторами, изучавшими этот вопрос [28, 34].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что ХГ — это не только морфологическое, но и клиническое понятие. Неопределенность, двойственность позиции авторов-составителей Римских критериев в отношении ХГ уже породила появление такого терминологического уродца, как «ХГ с СФД», в котором объединено два взаимоисключающих патологических процесса: ХГ и СФД, органическая и функциональная диспепсия [12].

В Японии, где некоторые авторы также злоупотребляют подобным диагнозом, появилась знаменательная публикация [57]. Группа авторов в течение 10 лет наблюдали более 1 тыс. пациентов с различными гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с НР-инфекцией. К концу срока наблюдения они диагностировали развитие РЖ у 2,2%

больных с гиперпластическими полипами желудка, у 3,4% больных с ЯБ желудка и у 3,7% пациентов с СФД (?); при ЯБ ДПК случаев развития РЖ не отмечено. На основании этих данных указанные авторы предложили включить пациентов с СФД в группу больных с предраковыми заболеваниями (?).

Совершенно очевидно, что СФД как функциональный синдром, не имеющий морфологического субстрата, не способен эволюционировать в РЖ. Развитие РЖ у небольшой части наблюдавшихся больных с СФД в действительности объясняется наличием у них атрофических форм ХГ, который скрывался за «фасадом» (диагнозом) СФД в сочетании с ХГ [57]. Это пример того, к каким парадоксальным ошибочным заключениям можно прийти при совмещении диагнозов СФД и ХГ [29].

Х. Пахарес-Гарсия [13] считает, что ХГ — это самостоятельное заболевание (нозологическая форма), имеющее свою этиологию, патогенез, гистопатологическую и клиническую картину, а СФД — это функциональный клинический синдром, не имеющий морфологического субстрата.

К этому можно добавить, что СФД как функциональный синдром обычно не прогрессирует и имеет благоприятные течение и исход. В то же время ХГ — это органический прогрессирующий процесс, протекающий с нарастающей атрофией железистого эпителия и секреторной недостаточностью вплоть до желудочной ахилии с повышенным риском развития РЖ [29]. Именно поэтому совмещение диагнозов СФД и ХГ недопустимо, так как тем самым нарушается сам фундамент, на котором базируется учение о функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, и лишается смысла разграничение функциональной и органической диспепсии [29].

Еще один важный вопрос, требующий обсуждения: СФД — это не нозологический, а синдромный диагноз, который трактуется как окончательный. Некоторые отечественные авторы безапелляционно заявляют: «СФД является самостоятельной нозологической единицей и кодируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995) шифром К30» [41]. Оба этих утверждения, по меньшей мере, спорны. В последнее время в зарубежных публикациях прослеживается весьма негативная тенденция: подмена нозологических форм синдромным диагнозом — ничем не оправданная «нозологизация» синдромов.

Ведущие отечественные патологи Д. С. Саркисов [17] и В. В. Серов [22] считали, что «синдромный диагноз — это диагноз незнания», подчеркивая: «синдром — понятие патогенетическое, а нозология — этиологическое». Выдающийся клиницист и ученый В. Х. Василенко [1] тоже был противником синдромного диагноза. «Синдромные диагнозы, — считал он, — уводят нас от сути заболевания» [1]. Другой крупный клиницист и ученый И. А. Кассирский [5] отметил: «Некоторые пытаются прятать свое неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой».

Синдром — это промежуточный этап в нозологической диагностике. В. В. Серов [22] справедливо заметил: «Синдромов около 1,5 тыс., а нозологических

единиц, патогенез которых обеспечивается этими синдромами, более 20 тыс.».

В ряде случаев под маской синдромного диагноза скрываются опасные, но до определенного времени компенсированные органические патологические процессы вплоть до злокачественных опухолей.

Не подтверждается и утверждение, будто СФД отражен в МКБ-10. Под шифром К30, на который ссылаются упомянутые выше авторы [41], значит диспепсия, но без конкретизации: функциональная или органическая; отдельного упоминания о СФД нет в отличие от СРК, который представлен в МКБ-10 тремя шифрами: К58.0 (СРК с диареей), К59.0 (запор) и К58.9 (болевая форма СРК). Еще один спорный вопрос, требующий обсуждения: «Можно ли признать существование чисто функциональных заболеваний и синдромов?»

Деление болезней и синдромов на функциональные и органические, принятое в клинической медицине, вызывает обоснованный протест со стороны патоморфологов, которые отстаивают единство структуры и функции и считают все так называемые функциональные болезни и синдромы структурно-функциональными. Д. С. Саркисов утверждал: «Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций» [17, 18]. О нерасторжимом единстве структуры и функции говорил и В. Х. Василенко в своем ярком по форме и точном по смыслу афоризме, вынесенном в качестве эпиграфа к этой статье [20]. Патоморфологи доказывают, что с помощью электронной микроскопии, гистохимии, молекулярной биологии и генетики при так называемых функциональных болезнях и синдромах, как правило, определяются структурные изменения клеточных мембран, ядерных и цитоплазматических органелл, рецепторного аппарата и т. п. [18, 21].

Различия между тонкими структурными изменениями, выявляемыми при так называемых функциональных заболеваниях и синдромах с помощью ультрасовременных методов диагностики (электронная микроскопия, гистохимия и др.), и грубыми морфологическими изменениями в структуре органов и тканей, определяемыми при световой микроскопии, состоят, по нашему мнению, в обратимости первых и необратимости вторых, которые к тому же склонны к прогрессированию.

Диагноз СФД — это диагноз исключения. Необходима дифференциальная диагностика СФД и всех заболеваний органической природы, которые могут стать причиной «органической диспепсии», включая ХГ.

Тщательно собранный анамнез должен дать врачу важную информацию об образе жизни пациента, наличии и частоте стрессовых ситуаций, психоэмоциональном статусе, вредных привычках (курение, алкоголизм, наркомания), пищевых привычках и пристрастиях, режиме питания, злоупотреблении крепким кофе, особенно перед сном, и т. п. Важно установить, не принимает ли больной фармакологических средств, оказывающих раздражающее и повреждающее действие на СОЖ (нестероидных противовоспалительных средств и др.).

Для дифференциальной диагностики СФД и органических заболеваний, которые могут обусловить появление «органической диспепсии», используют весь современный арсенал инструментальной и лабораторной диагностики (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и т. п.), включая прицельную биопсию и морфологическое исследование биоптатов желудка, общий и биохимический анализы крови, суточную интрагастральную рН-метрию, электрогастрографию, гастросцинтиграфию; определение колонизации СОЖ НР (неинвазивные и инвазивные методы) и др. Целесообразно оценить КЖ больных с СФД с помощью специального опросника SF-36 и индекса диспепсии Nereap [51].

В Римских критериях II и III предложен перечень симптомов, названный синдромом тревоги (alarm syndrome), или синдромом красных флагов (red flags syndrome). Данные симптомы (при их наличии) полностью исключают диагноз СФД. Важнейшие из них — это симптом прогрессирующей дисфагии; кровавая рвота (haematemesis) и кровавый стул (melena); лихорадка; немотивированное похудение; анемия, лейкоцитоз, повышенная СОЭ; патологические сдвиги в биохимическом анализе крови; появление первых симптомов диспепсии после 45–50 лет [14, 44, 49]. Наличие любого из перечисленных симптомов исключает диагноз СФД.

Лечение. Больным с СФД необходимо комплексное и индивидуализированное лечение. Важнейшим элементом лечения является упорядочение образа жизни (lifestyle modification): сна и бодрствования, работы и отдыха, отказ от курения и приема алкогольных напитков. Следует по возможности избегать приема лекарств, оказывающих раздражающее действие на желудок, а также стрессорных ситуаций, конфликтов и ссор. В связи с этим высказывается мнение о необходимости образования больных (education), снятия напряжения (reassurance) [39]. Больные с СФД нуждаются в психологической поддержке.

Лечебное питание при СФД не разработано. С учетом патогенеза этого синдрома следует рекомендовать дробное питание небольшими порциями с исключением механически грубых сортов пищи, острых, раздражающих блюд, различных специй, пережаренной, маринованной, копченой и соленой пищи. Важно учитывать личный опыт больного в отношении переносимости тех или иных продуктов и блюд. При фармакотерапии следует ставить перед собой реалистические цели лечения (realistic treatment goals) [39, 59].

В связи с предполагаемым значением психоэмоциональных и психосоциальных факторов и связанных с ними тревожно-депрессивных и личностных расстройств в развитии СФД рекомендуется применение психо- и гипнотерапии [25, 30, 39, 43, 62]. Е. Calvert и соавт. [63] использовали гипнотерапию при лечении 126 больных с СФД в течение 16 нед.; отдаленные результаты прослежены на протяжении 56 нед. По отдаленным результатам улучшение клинической симптоматики наблюдалось у 73% больных (против 43% при фармакотерапии; $p < 0,05$), а улучшение КЖ — у 44% (против 20%; $p < 0,05$). После курса лечения больные реже обращались к врачу и

принимали меньше лекарств, что обеспечило и определенный экономический эффект.

Из психотропных средств чаще всего используют антидепрессанты со сбалансированным действием и бициклической структурой: пароксетин (паксил) с антидепрессивным и противотревожным действием в дозе 20 мг/сут. Еще один препарат этой группы — циталопрам (ципрамил) применяют в дозе 20–40 мг/сут длительно. Из анксиолитиков (противотревожных средств) — производных бензодиазепина положительный эффект был достигнут при применении грандаксина (тофизопама) по 50–100 мг 1–3 раза в сутки в течение 2 нед.; препарат благоприятно влияет на психовегетативный синдром, устраняет тревогу и способствует коррекции функциональных нарушений [14, 16, 24, 30, 71]. Из-за побочных эффектов анксиолитики назначают коротким курсом.

При болевом варианте СФД рекомендуют назначение ингибиторов протонной помпы: омепразола (по 20 мг 2 раза в сутки) или рабепразола (1020 мг 2 раза в сутки в течение 3–4 нед.). Их эффективность при СФД, однако, составляет в среднем только 39,5% (плацебо 30%) [23, 29, 38–41, 47]. Применение ингибиторов протонной помпы, по нашему мнению, недостаточно обосновано. Изредка этим больным назначают и антациды (маалокс-суспензия, фосфалюгель и др.) с сомнительным эффектом. Для воздействия на основной патогенетический фактор развития СФД — нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка — используют современные прокинетики, усиливающие и нормализующие двигательную функцию желудка. Высокой оценки при лечении СФД заслуживает новый прокинетик итоприда гидрохлорид (ганатон), оказывающий двойное действие — антидофаминергическое и антихолинэстеразное; он оказался и анальгетиком. Препарат назначают в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 8 нед. Обезболивающий эффект достигается у 59–64% больных (плацебо 41%; $p < 0,05$), исчезают ощущение тяжести и переполнения в эпигастрии у 73% (плацебо 63%; $p = 0,04$), КЖ улучшается на $(18 \pm 21,9)$ балла (плацебо $(13,2 \pm 19,4)$ балла; $p = 0,02$). Эффект оценивали по 6-балльной шкале (Лидсовский опросник диспепсии, Leeds dyspepsia questionnaire — LDQ) [1, 7, 37].

При диспепсическом варианте СФД оправдано назначение прокинетики — домперидона (мотилиума) и метоклопрамида (церукала), действующих как антагонисты дофаминовых рецепторов в триггерной зоне хеморецепторов (по 10 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 нед.) [10, 23, 29, 31, 39].

Особого внимания заслуживает тримебутин (дебридат, тримедат) — антагонист опиатных рецепторов, действующий на энкефалинергическую систему регуляции моторики. Имея сродство к регуляторам возбуждения и торможения моторики, тримебутин оказывает модулирующее (нормализующее) действие как при гипер-, так и гиподискинезе желудка и ДПК (по 100–200 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 нед.). Из альтернативных методов лечения СФД получил положительную оценку препарат STW 5-II из лекарственных трав (экстракт стручков горького перца, цветов маточной травы, листьев мяты перечной,

тмина полевого, корня солодки и лимонного бальзама). При лечении 120 больных с СФД в течение трех последовательных 4-недельных курсов отмечено исчезновение клинических симптомов уже после первых 4 нед. у 43,4% (плацебо 3,3%; $p < 0,01$) [70].

Авторы-составители Римских критериев I–III, как и их последователи, ссылаясь на указания Маастрихтского консенсуса, рекомендуют эрадикацию НР у больных с СФД, хотя и признают ее сомнительную эффективность [10, 12, 14, 25, 44, 49, 52]. Мы убеждены, что эрадикация НР при СФД ничем не оправдана, так как:

- НР не участвуют в патогенезе СФД и (тем более) не являются его этиологическим фактором [7, 13];
- НР обнаруживают в желудке у больных с СФД в 46–64,8% случаев, что меньше, чем в общей популяции (85–91%) [7, 14];
- после успешной эрадикации НР уже через 6 мес. у 38,7% больных симптомы СФД рецидивируют при отсутствии НР в желудке [6, 7];
- частота и выраженность болевого и диспепсического синдромов при СФД у инфицированных и не инфицированных НР практически не различаются [7, 41];
- ликвидация симптомов СФД после эрадикации НР не превышает 25%, что не отличается от эффекта плацебо (30%) [8];
- необоснованная эрадикация НР при СФД способствует селекции резистентных к лечению и цитотоксических штаммов НР, повышает колонизацию желудка грибами рода *Candida* (с 16,5 до 33%) [4, 8, 9, 29];
- эрадикация НР в желудке у больных с СФД способствует учащению ГЭРБ и ее грозных осложнений [58, 65].

Лишь в единичных публикациях пытаются доказать целесообразность эрадикации НР при СФД, но странным образом в каждой из них ведущим автором является руководитель группы «Маастрихта» Р. Malfertheiner [54].

Заключая обзор по проблеме СФД, можно констатировать, что нечеткость, неконкретность и противоречивость многих положений Римских критериев I–III о дефиниции и диагностических критериях СФД, требования его разграничения с СРК и ГЭРБ при одновременном признании возможности их сочетанного течения, выделение клинических форм СФД и обоснование их различий и в то же время указание на то, что их симптомы могут встречаться при обоих клинических вариантах, терминологическая чехарда, — все это подрывает доверие к учению о СФД. А необходимость использовать многочисленные современные методы инструментального и лабораторного исследования для дифференциальной диагностики и разграничения функциональной и органической диспепсии предельно усложняет и удорожает этот процесс [29, 31, 38, 39]. Наконец, тот факт, что авторы-составители Римских критериев допускают возможность совмещения диагнозов СФД и ХГ, функциональной и органической диспепсии, разрушает сам фундамент, на котором зиждется учение о функциональных гастродуоденальных синдромах.

Литература:

1. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней / В. Х. Василенко. — М.; 1985.
2. Гордон О. Л. Хронический гастрит и так называемые функциональные заболевания желудка / О. Л. Гордон. — М., 1959.
3. Губачев Ю. М. Самый частый диагноз в практике семейного врача / Ю. М. Губачев // Гедеон Рихтер : науч.-информ. мед. журн. — 2000. — № 3. — С. 44–45.
4. Дрожжеподобные грибы в желудочной слизи при кислотозависимых заболеваниях / Л. Б. Лазебник, С. Г. Хомерики, И. А. Морозов [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 27–32.
5. Кассирский И. А. О врачевании (проблемы и раздумья) / И. А. Кассирский. — М., 1970.
6. Ливзан М. А. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность? / М. А. Ливзан, А. В. Кононов, С. И. Мозговой // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5. — С. 55–59.
7. Маев И. В. Синдром неязвенной диспепсии / И. В. Маев // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2000. — № 5. — С. 37–42.
8. Мансуров Х. Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инфекции / Х. Х. Мансуров // Клин. мед. — 2005. — № 2. — С. 63–65.
9. Международные рекомендации диагностики и лечения диспепсии (ред. статья) // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — № 1. — С. 14–15.
10. Минушкин О. Н. Функциональная диспепсия / О. Н. Минушкин // Consilium Medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2006. — № 1. — С. 13–17.
11. Образцов В. П. Болезни желудка, кишок и брюшины / В. П. Образцов. — Киев, 1924. — С. 64–69.
12. Осадчук М. А. Хронический гастрит с функциональной диспепсией: патогенетические особенности клинических проявлений / М. А. Осадчук, А. Л. Пахомова, И. М. Кветной // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 35–39.
13. Пахарес-Гарсия Х. Геликобактерный гастрит с диспепсией или без диспепсии: морфологическая или клиническая единица? / Х. Пахарес-Гарсия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 76–81.
14. Пиманов С. И. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса-III / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Consilium Medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 3–6.
15. Рапопорт С. И. Периферическая электрогастроэнтерография / С. И. Рапопорт, Б. В. Ракитин // Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт (ред.). — М., 2010. — С. 97–98.
16. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта / М. Ф. Осипенко, Ю. А. Храмов, Т. А. Макарова, Е. Г. Вдовенко // Тер. арх. — 2000. — № 10. — С. 13–27.
17. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия

- / Д. С. Саркисов // Клин. мед. — 2000. — № 7. — С. 4–8.
18. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология» / Д. С. Саркисов // Клин. мед. — 1998. — № 3. — С. 64–66.
19. Селье Г. Стресс без дистресса: пер. с англ. / Г. Селье. — М., 1982.
20. Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины / В. В. Серов // Клин. мед. — 1998. — № 10. — С. 4–6.
21. Серов В. В. Общепатологические подходы познания болезней / В. В. Серов. — Саратов, 1992.
22. Серов В. В. Патологическая анатомия и клиническая медицина: актовая речь / В. В. Серов. — М., 1982.
23. Синдром функциональной диспепсии: рекомендации по обследованию и лечению : пособие для врачей. — М., 2001.
24. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М., 2003.
25. Старостин Б. Д. Современные представления о функциональной (неязвенной) диспепсии / Б. Д. Старостин // Рус. мед. журн. — 2000. — № 1 (104). — С. 3–7.
26. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М., 1998.
27. Фунт И. М. Гастриты / И. М. Фунт. — М., 1950.
28. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. — Амстердам, 1993.
29. Циммерман Я. С. «Римские критерии III» и синдром функциональной (гастроудоденальной) диспепсии / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2008. — № 4. — С. 59–66.
30. Циммерман Я. С. Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клин. мед. — 2007. — № 5. — С. 15–23.
31. Циммерман Я. С. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2004. — № 5. — С. 16–22.
32. Циммерман Я. С. Современные методы исследования функций желудка и их диагностические возможности / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2011. — № 5. — С. 4–16.
33. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. — Пермь, 2000.
34. Чернин В. В. Хронический гастрит / В. В. Чернин. — Тверь, 2006.
35. Шептулин А. А. Актуальные проблемы неязвенной диспепсии / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 14–16.
36. Шептулин А. А. Дифференциальный диагноз при синдроме функциональной диспепсии / А. А. Шептулин // Consilium Medicum. — 2000. — Прил. : Важнейшие синдромы в практике врача. — С. 1–3.
37. Шептулин А. А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итроприда в их лечении / А. А. Шептулин // Consilium Medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2007. — № 7. — С. 3–6.
38. Шептулин А. А. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 1. — С. 8–13.
39. Шептулин А. А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 1. — С. 19–25.
40. Шептулин А. А. Синдром неязвенной диспепсии / А. А. Шептулин, О. З. Колмакова // Избранные лекции по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулина (ред.). — М., 2001. — С. 33–53.
41. Эффективность использования нового прокинетики с двойным механизмом действия итроприда гидрохлорида у больных функциональной диспепсией / И. В. Маев, А. А. Самсонов, А. С. Трухманов [и др.] // Consilium Medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 33–42.
42. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia / N. J. Talley, N. Vakil, D. Ballard, M. B. Fennerty // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1106–1111.
43. Cash B. Functional dyspepsia / B. Cash // Medscape conference coverage. — 2001. — P. 444–447.
44. Drossman D. A. The functional gastroduodenal disorders and the Rome-II process / D. A. Drossman // Gut. — 1999. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 111–115.
45. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, No 5. — P. 1377–1390.
46. Eradication of *Helicobacter pylori* infection for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Vol. 2. — CD 002096.
47. Fennerty M. B. Functional dyspepsia: do we really understand this symptom complex? / M. B. Fennerty // Am. College Gastroenterol. 67-th Annal Scientific Meeting, 2002.
48. Fishler B. Differential psychological associations of symptom clusters in dyspepsia / B. Fishler, V. De Gucht // Gut. — 2000. — Vol. 32, Suppl. 1. — 8-th VEGW. — Brussels, 2000. — P. A44–A45.
49. Functional bowel disorders and functional abdominal pain — Rome-II: a multinational consensus Document on functional gastroduodenal disorders / W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. 1143–1148.
50. Functional dyspepsia is associated with Cag A-positive *Helicobacter pylori* strains? / R. J. L. Loffeld, B. F. M. Werdmuller, J. G. Kusters [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 2, No 7. — P. 307–309.
51. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life / N. J. Talley, G. R. Locke, B. D. Lahr [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 933–939.

52. Functional gastro-duodenal disorders — Rome-I: a multinational consensus Document on functional gastroduodenal disorders / N. J. Talley, V. Stanghellini, R. C. Heuding [et al.] // The functional gastrointestinal disorders. — Boston, 1994. — P. 71–113.
53. Functional gastroduodenal disorders / G. Tack, N. J. Talley, M. Camillery [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, No 5. — P. 1466–1479.
54. Helicobacter pylori eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia / P. Malfertheiner, G. Mossner, W. Fischbach [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 615–625.
55. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with non-ulcer dyspepsia / F. Froehlich, J. J. Gonvers, V. Wietlisbach [et al.] // Am J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2329–2336.
56. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia / A. Tucci, R. Corinallesi, V. Stanghellini [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 103. — P. 768–774.
57. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer / N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 784–789.
58. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms / J. H. Siman, A. Forsgren, G. Berglund, C. H. Floren // Helicobacter. — 2001. — Vol. 6. — P. 310–316.
59. Holtmann G. Clinician's manual on managing dyspepsia / G. Holtmann, N. J. Talley. — London : Life Science Communications, 2000.
60. Lack of effect of treating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia / A. L. Blum, N. J. Talley, C. O'Morain [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1875–1881.
61. Laine L. Therapy for Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized trials / L. Laine, P. Schoenfeld, M. B. Fennerty // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 361–366.
62. Lloid G. G. Functional gastroduodenal disorders: psychological factors in aetiology and management / G. G. Lloid // Recent Adv. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 9. — P. 63–71.
63. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy / E. L. Calvert, L. A. Houghton, P. Cooper [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1778–1785.
64. A placebo controlled trial of itopride on functional dyspepsia / G. Holtmann, N. J. Talley, T. Liebrechts [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, No 8. — P. 832–840.
65. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma / A. P. Weston, A. S. Badr, M. Topolovski [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 387–394.
66. Psychosomatic aspects of the functional gastrointestinal disorders / D. A. Drossman, F. H. Creed, K. W. Olden [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 45, Suppl. II. — P. 1125–1130.
67. Quina M. G. Маастрихтские рекомендации по лечению неязвенной диспепсии: применимы ли они в странах с широким распространением инфекции Helicobacter pylori? / M. G. Quina // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 79–83.
68. Richter G. Stress and psychological and environmental factors in functional dyspepsia / G. Richter // Scand. J. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 26, Suppl. 182. — P. 40–46.
69. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with non-ulcer dyspepsia / K. E. L. McColl, L. Murray, E. El-Omar [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1869–1874.
70. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial / A. Madisch, G. Holtmann, G. Mayr [et al.] // Digestion. — 2004. — Vol. 69. — P. 45–52.
71. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti-depressants: a meta-analysis / J. L. Jackson, P. G. O'Malley, G. Tomkins [et al.] // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 108. — P. 65–72.
72. Treatment of Helicobacter pylori in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double-blind randomized trial with a 6-month follow-up / H. R. Koelz, R. Arnold, M. Stolte [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 52. — P. 40–46.
73. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in non-ulcer dyspepsia. Resolving the discrepancy between systematic reviews / P. Moayyedi, J. Deeks, N. J. Talley [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 2621–2626.
74. Westphal K. Der Reizmagen / K. Westphal, W. Kuckuck // Z. Klin. Med. — 1924. — Vol. 124, No 5–6. — P. 15–18.

УДК 616.33–008.3

RU Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит?

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: функциональная диспепсия, хронический гастрит, диагностика, лечение, эффективность

В статье обсуждаются дефиниция, распространенность синдрома функциональной диспепсии (СФД), представлена краткая история вопроса, приводятся приоритетные работы В. П. Образцова и других авторов по этой проблеме, современные взгляды на этиологию и патогенез СФД, в том числе обсуждается роль *Helicobacter pylori* инфекции в его развитии. Представлены клинические варианты СФД и критерии их диагностики, принципы разграничения функциональной и органической диспепсии. Особое внимание уделяется спорному вопросу о соотношении СФД и хронического гастрита; обсуждаются проблемы нозологической и синдромной диагностики, взаимоотношений структуры и функции, цели и методы лечения СФД, другие дискуссионные вопросы.

УДК 616.33–008.3

UA Синдром функціональної диспепсії та/або хронічний гастрит?

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: функціональна диспепсія, хронічний гастрит, діагностика, лікування, ефективність

У статті обговорюються дефініція, поширеність синдрому функціональної диспепсії (СФД), представлена коротка історія питання, наводяться пріоритетні роботи В. П. Образцова та інших авторів з цієї проблеми, сучасні погляди на етіологію і патогенез СФД, зокрема обговорюється роль інфекції *Helicobacter pylori* в його розвитку. Представлені клінічні варіанти СФД і критерії їх діагностики, принципи розмежування функціональної і органічної диспепсії. Особлива увага приділяється спірному питанню про співвідношення СФД і хронічного гастриту; обговорюються проблеми нозологічної і синдромної діагностики, взаємин структури і функції, мети і засобів лікування СФД, інші дискусійні питання.

EN Syndrome of functional dyspepsia and/or chronic gastritis?

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: functional dyspepsia, chronic gastritis, diagnostics, treatment, efficacy

Definition and prevalence of syndrome of functional dyspepsia (SFD) are discussed along with the brief history of the problem, priority works of V. P. Obratsov and other authors, current views of SFD etiology and pathogenesis with reference to the role of *H. pylori* infections. Clinical variants of SFD, their diagnostic criteria and principals of differential diagnostics are described. Special attention is given to the debatable relationship between SFD and chronic gastritis. Nosological and syndromal diagnostics, structure-function relationship, goals and methods of SFD treatment and other matters of dispute are considered.

Современный взгляд на неалкогольную жировую болезнь печени

**Т. О. Танрыбердиева, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**

Государственный медицинский университет
Туркменистана, Ашгабат, Туркменистан

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, этиопатогенез, фиброз печени, диагностика, лечение

Среди метаболических нарушений, таких как сахарный диабет (СД) 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность (ИР), ожирение и/или изменения липидного спектра крови, приводящих нередко к развитию тяжелых воспалительно-деструктивных процессов в печени, вплоть до цирроза, особое место занимает первичная неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Морфологическая картина заболевания не отличается от выявляемой при алкогольной болезни печени. Поэтому J. Ludwig et al., впервые описавшие в 1980 г. воспалительно-некротические изменения гепатоцитов у больных с СД 2-го типа и ожирением, не употреблявших алкоголь, назвали эту патологию неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

НАЖБП проявляется в виде изолированной жировой дистрофии печени, НАСГ или сочетания этих двух патологических состояний. НАЖБП в значительной степени связана с ожирением и резистентностью к инсулину и рассматривается многими как печеночная составляющая метаболического синдрома.

НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени в мире. Эта болезнь имеет у 20% населения США. Около одной трети больных СД 2-го типа страдает от жировой дистрофии печени. Распространенность НАЖБП увеличивается из-за растущего количества взрослых и детей, страдающих ожирением или избыточной массой тела, имеющих метаболический синдром или СД 2-го типа [4, 27, 28].

В настоящее время признано, что большая часть пациентов с криптогенным циррозом связана с НАЖБП [4]. В США НАЖБП считается одной из главных причин цирроза печени, вслед за гепатитом С и алкогольной болезнью печени. У 15–25% больных НАСГ развивается цирроз и его осложнения в срок от 10 до 20 лет. При первой биопсии у трети пациентов с НАСГ отмечался фиброз, а у 10–15% — цирроз печени [12, 23, 30]. Изучение смертности больных НАСГ показало значительно более высокие цифры по сравнению с населением в целом. НАЖБП и ассоцииро-

ванный цирроз является показанием для трансплантации печени [8, 15, 19].

НАЖБП является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и ассоциируется с повышенной смертностью от заболеваний печени [7, 34]. По данным японских авторов, совокупный риск гепатоцеллюлярной карциномы в течение пяти лет может достигать 15% [18]. Сочетание НАЖБП с гепатитом С или вирусом иммунодефицита человека ухудшает прогноз этих заболеваний [20]. Кроме того, НАЖБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 36].

Висцеральная жировая ткань признана главным фактором риска развития и прогрессирования НАЖБП [3, 10]. В качестве эндокринного органа она выделяет различные гормоны, цитокины и хемокины, как воспалительные, так и противовоспалительные [9], некоторые из которых могут играть роль в прогрессировании НАЖБП. ИР, являясь одним из первоначальных процессов, способствующих избыточному накоплению жира в клетках печени и развитию воспалительных реакций, развивается вследствие наследственных и экзогенных факторов, таких как гиподинамия, высококалорийное питание, избыточное увеличение количества бактерий в кишечнике (эндоотоксемия) [11].

Однако НАЖБП не обязательно связана с ожирением, метаболическим синдромом или СД 2-го типа. У лиц без этих условий данная болезнь также может развиваться. Кроме того, не у всех людей, страдающих ожирением или имеющих метаболический синдром или СД 2-го типа, развивается НАЖБП.

Помимо нарушения регуляции липидного обмена, иммунная система печени может играть существенную роль в развитии НАЖБП и ее прогрессировании.

Различная восприимчивость к НАЖБП в различных друг от друга этнических группах не может быть связана исключительно с особенностями питания или социально-экономическими различиями. Наблюдалась семейная форма НАЖБП [10, 21]. В ряде исследований, проводимых на протяжении многих лет, были обнаружены этнические различия в вариантах гена *PNPLA3* [13, 25]. В США высокая частота НАЖБП наблюдалась у лиц латиноамериканского происхождения и низкая — у афроамериканцев, несмотря на более высокий уровень ожирения [13]. Другая группа высокого риска развития НАЖБП включает индийское население Южной Азии. НАЖБП также распространена в других популяциях Азиатско-Тихоокеанского региона [28].

В процессе недавнего изучения генетических вариаций ассоциаций генома (GWAS) были собраны

данные о пяти генах (*PNPLA3*, *NCan*, *LYPLAL1*, *GCKR* и *PPP1R3B*), ответственных за развитие НАЖБП, и одном гене *TRIB1*, связанном с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) [14]. Многомерный анализ, проведенный большой группой исследователей, показал значительные ассоциации между четырьмя вариантами генов (*PNPLA3 rs738409*, *GCKR rs780094*, *TRIB1 rs2385114* и *PPP1R3B rs11777327*) и стеатозом. Гены *PNPLA3*, *GCKR* и *TRIB1* также были связаны со стеатогепатитом и фиброзом. В то же время не было обнаружено ассоциации НАЖБП с генами *NCan* и *LYPLAL1* [1]. В ходе исследования также было установлено подавляющее значение *PNPLA3* локуса 22-й хромосомы для всех аспектов НАЖБП и показано, что некоторые генетические вариации, ранее связанные со стеатозом или мягкими биохимическими аномалиями, на самом деле могут иметь более широкое патологическое значение, влияющее на характер воспалительного заболевания и прогрессирование фиброза при НАЖБП. Сейчас идет поиск так называемых хромосомных регионов, несущих варианты гена, влияющего на возникновение НАЖБП и ее развитие.

Гормоны жировой ткани и активные вещества, регулирующие чувствительность инсулинорецепторов, продукция которых повышается в результате увеличения массы висцерального жира, усиления липолиза и активации купферовских клеток бактериальными токсинами из воротной вены, влияют на прогрессирование болезни [4, 10].

По «теории двух ударов» патогенетические механизмы, потенцируя друг друга, образуют порочный круг. Деструктивные изменения ткани, развивающиеся в результате накопления жира в печени и являющиеся так называемым «первым ударом», увеличивают чувствительность печени к предполагаемому «второму удару» — оксидативному стрессу, связанному с индукцией цитохрома P4502E1 (*CYP2E1*) и цитокинов (главным образом, фактора некроза опухоли α), действие которых приводит к повреждению гепатоцитов, воспалению и фиброзу [8, 21].

НАЖБП вначале редко имеет заметные внешние проявления и обнаруживается случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени. Проявления НАЖБП обычно малозаметны и характеризуются ощущением тяжести в подложечной области, тошнотой, неустойчивым стулом, дискомфортом или болью в правом подреберье, утомляемостью, слабостью. У детей с НАЖБП могут отмечаться боли в животе, иногда усталость, в некоторых случаях кожа может быть темного цвета. Необходимо подчеркнуть возможность обратного развития НАЖБП на фоне снижения массы тела.

При появлении цирроза печени наблюдаются характерные печеночные знаки — пальмарная эритема, сосудистые звездочки, при пальпации — уплотненный край печени, асцит, спленомегалия, реже появляются желтуха или зуд, признаки портальной гипертензии (асцит, кровотечение из варикозных узлов). Для большинства пациентов характерны ожирение (47–90%), СД (28–55%), различная частота случаев гиперлипидемии (4–92%) и артериальной гипертензии [11].

В диагностике НАЖБП важную роль играют тщательный анамнез в сочетании с функциональными тестами печени, УЗИ или компьютерной томографией (КТ) и биопсией печени [24, 26].

НАЖБП является наиболее частой причиной необъяснимого стойкого повышения активности ферментов печени после того, как гепатит и другие хронические заболевания печени были исключены. У пациентов с подозрением на НАЖБП или НАСГ базовое исследование должно включать в себя уровни активности АЛАТ и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), показатели общего и прямого билирубина, глюкозы натощак в сыворотке крови, а также липидный спектр.

Прогрессирование НАЖБП проявляется повышением в сыворотке крови активности АЛАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы и γ -глутаминтранспептидазы. При хронической форме НАЖБП показатели функции печени могут быть нормальными, а жировая дистрофия печени — минимальной [5, 17]. Если болезнь не развилась до цирроза, то уровни альбумина, билирубина, тромбоцитов, как правило, нормальные.

УЗИ является достаточно информативным неинвазивным инструментальным методом диагностики стеатоза: отмечается увеличение печени, гиперэхогенность или «яркость» ее ткани вследствие диффузной жировой инфильтрации. К преимуществам УЗИ относится также возможность регистрировать динамику признаков стеатоза, в т. ч. на фоне лечения. К сожалению, УЗИ не может исключить стеатогепатит или фиброз, а его чувствительность резко падает, когда <30% гепатоцитов содержат жировые капли [5, 27]. УЗИ имеет также низкую точность у пациентов с ожирением.

При диффузных поражениях печени КТ менее информативна, чем УЗИ, однако является методом выбора при очаговых заболеваниях. Преимуществами современной высокопольной магнитно-резонансной томографии по сравнению с другими методами визуализации являются высокая тканевая контрастность изображения, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики [16, 26, 30]. Печеночная эластография является неинвазивным методом оценки фиброза печени путем измерения жесткости печени, которая увеличивается с увеличением фиброза [28].

Однако все визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени.

Вследствие низкой диагностической точности неинвазивных методов, в настоящее время единственным надежным способом диагностики НАЖБП, так называемым «золотым стандартом», является пункционная биопсия печени, которая позволяет на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени [26, 27, 33]. Биопсия печени может быть связана с серьезными рисками, включая кровотечение. Показаниями для

применения биопсии могут быть клинические факторы и основные лабораторные сдвиги, особенно у пациентов в возрасте старше 45 лет и/или с ожирением, СД 2-го типа, отношением АсАТ к АлАТ больше 1. При гистологическом исследовании прогрессирование болезни проявляется лобулярным воспалением на фоне жировой дистрофии ткани печени.

Тяжелому течению НАЖБП способствуют возраст более 45 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 28 кг/м², СД 2-го типа, женский пол, повышенные активности АлАТ (более чем в 2 раза от нормы) и уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (более 1,7 ммол/л), наличие фиброза печени и генетические факторы. Выявление более двух критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени [3].

До настоящего времени выбор рационального метода лечения НАЖБП остается сложным, т. к. нет достаточных данных для обоснованного применения используемых лекарственных препаратов. Разработаны основные стратегические направления терапии [26, 33]: снижение массы тела (диета + упражнения, бариатрическая хирургия); коррекция ИР; лечение СД 2-го типа, гиперлипидемии; восстановление функции печени и защитных свойств гепатоцитов путем введения антиоксидантных, антиапоптотических и антицитокиновых медикаментозных средств.

Лечение НАЖБП включает в себя снижение массы тела путем сочетания низкокалорийного питания с повышением физической активности [26, 29]. Рекомендуются диета, направленная на получение дефицита 500–1000 ккал в сутки путем снижения содержания пищевых углеводов, в частности фруктозы. Снижение массы тела на 3–4% уменьшает стеатоз, а потеря массы тела до 10% может сократить некротическое воспаление [35]. В многочисленных исследованиях была замечена обратная связь между потреблением кофе и тяжестью фиброза [6, 36]. Поэтому может быть разумным рекомендовать пациентам с НАСГ регулярное потребление кофе.

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивается поступление свободных жирных кислот в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3–5 раз в неделю, продолжительностью 30 минут [32]. В повседневной жизни пациентов нужно поощрять к самостоятельному подъему по лестнице, ходьбе вместо езды.

Использование фитотерапии в комплексном лечении НАЖБП на госпитальном и послегоспитальном этапе уменьшает частоту развития и тяжесть течения побочных реакций, ускоряет клиническое излечение больных, способствует уменьшению осложнений. Разработаны различные фитокомпозиции, улучшающие жировой обмен, функцию печени, обладающие противовоспалительными свойствами.

Медикаментозная терапия включает средства, восстанавливающие чувствительность рецепторов к эндогенному инсулину (бигуаниды и инсулинрезистент-

ные препараты), нормализующие микрофлору кишечника (кишечные адсорбенты, антисептики, про- и пребиотики), устраняющие причины развития дисбиоза кишечника (лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, коррекция гиповитаминозных и дисметаболических состояний, стимуляция собственных защитных сил организма, устранение очагов острых и хронических инфекций, отмена препаратов, провоцирующих дисбиоз кишечника).

Коррекция ИР является важным компонентом в общей схеме лечения НАЖБП. Препарат группы бигуанидов метформин стимулирует чувствительность клеточных рецепторов печени и периферических тканей (скелетная мускулатура) к эндогенному инсулину. Антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью (глюконеогенез) и свободных жирных кислот через подавление окисления жира с усилением периферического захвата глюкозы [9, 18]. Моксонидин за счет активации имидазолиновых рецепторов 1-го типа в среднем мозге и, в меньшей степени, пресинаптических α_2 -адренорецепторов, уменьшает центральную симпатическую импульсацию, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению содержания свободных жирных кислот, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ и повышению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: моксонидин оказывает влияние на уровень инсулина в крови, метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождалось снижением уровня гликозилированного гемоглобина. Оба препарата статистически достоверно снижали массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам. Однако, несмотря на положительное влияние метформина на ферментативную активность печени и ИР, рандомизированные контролируемые испытания показали противоречивые гистологические результаты [21, 36]. У детей с НАСГ применение метформина не показало стабильного снижения активности АлАТ или улучшения гистологической картины печени.

В 2010 г. Итальянская ассоциация по изучению печени [2, 26], а в 2012 г. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени совместно с Американской коллегией гастроэнтерологов и Американской гастроэнтерологической ассоциацией опубликовали на основе фактических данных практические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [33], в которых не рекомендуется использование метформина, урсодезоксихолевой кислоты и омега-3 жирных кислот.

Селективный стимулятор γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ -PPAR), пиоглитазон понижает ИР периферических тканей и печени, уменьшает уровень глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина в крови. У больных с нарушением липидного обмена уменьшает уровень ТГ и увеличивает содержание ЛПВП без изменения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ХС) [17]. Рандомизированное двойное слепое клиническое исследование по применению

пиоглиитазона для лечения больных НАСГ без СД (PIVENS) не показало никакой разницы в скорости улучшения показателей аминотрансфераз и снижения стеатоза печени по сравнению с плацебо [24]. Отмечается гепатотоксичность препарата. Более распространенным побочным эффектом является парадоксальное увеличение массы тела. Кроме того, при использовании пиоглиитазона и росиглиитазона описывается повышенный риск развития сердечной недостаточности.

С целью коррекции нарушений жирового обмена ряду пациентов с ИМТ более 27 кг/м^2 с учетом конкретной ситуации и типа дислипидемии в настоящее время рекомендовано пять категорий гиполипидемических лекарственных препаратов: фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные (ниацин), орлистат, статины.

Орлистат, уменьшающий впитывание жиров, и сибутрамин, ингибитор обратного захвата серотонина, снижали активность ферментов печени и улучшали ультразвуковые показатели жировой дистрофии печени [23]. Мета-анализ римонабанта, антагониста рецептора каннабиноида-1, показал увеличение побочных эффектов, и в настоящее время римонабант не может быть рекомендован для лечения НАЖБП.

Статины (симвастатин, аторвастатин, парвастатин, розувастатин и др.) — ингибиторы редукасты 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) тормозят синтез ХС в печени и кишечнике путем компенсаторной экспрессии гепатоцитами повышенного количества рецепторов ЛПНП и увеличения клиренса ХС ЛПНП из плазмы крови [28, 31]. По данным экспериментальных работ и клинических исследований выявлены несколько эффектов статинов: противовоспалительный, иммуномодулирующий (снижение в плазме крови уровня интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α), увеличение уровня мозгового натрийуретического гормона, усиление секреции NO эндотелием сосудов. Использование пробукола, липофильного гиполипидемического препарата, показало снижение не только активности аминотрансфераз, но также уровня ЛПВП.

В последние годы привлекает внимание новая группа препаратов — блокаторов СВ1-эндоканнабиноидных рецепторов. Основные последствия активации этих рецепторов состоят в нарушении терморегуляции, регулирования тонуса гладких мышц и артериального давления, ингибировании моторного поведения — усиление боли и тревоги, стимулирование аппетита и никотиновой зависимости (получение удовольствия от приема пищи и курения). Римонабант применялся у больных с ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с СД. Немаловажным фактором является то, что применение СВ1-блокаторов способствует отказу от курения [27].

Исследование PIVENS также показало, что витамин Е (антиоксидант) приводил к снижению активности аминотрансфераз по сравнению с плацебо, но были противоречивые результаты в отношении гистологического улучшения [2, 9, 24]. Витамин Е не рекомендуется больным с СД или циррозом печени.

Гепатопротекторы (эссенциальные фосфолипиды, препараты силимарина, средства на основе аминокислот, урсодезоксихолевая кислота) оказывают прямое или опосредованное противовоспалительное, дезинтоксикационное, антифибротическое, холерегулирующее действие, нормализуют функцию печени и устраняют ее метаболические нарушения. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, оказывают выраженное мембраноукрепляющее и гепатопротекторное действие. Несмотря на ряд исследований, предполагающих роль урсодезоксихолевой кислоты в улучшении НАСГ, большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не продемонстрировало никаких преимуществ урсодезоксихолевой кислоты в отношении биохимических и гистологических показателей печени по сравнению с плацебо [2, 8].

Пентоксифиллин ингибирует ряд провоспалительных цитокинов и, возможно, оказывает гепатопротекторное действие, улучшая гистологическую картину НАСГ по сравнению с плацебо. Бетаин и N-ацетилцистеин показали многообещающие эффекты, но необходимы дальнейшие крупные исследования.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина могут улучшить чувствительность к инсулину. Кроме того, в ряде исследований блокаторов рецепторов ангиотензина показано улучшение гистологических показателей воспаления и фиброза [22].

В рандомизированном контролируемом исследовании L-карнитин улучшал биохимические и ультразвуковые показатели стеатоза печени [29].

Экспериментальные исследования, основанные на теории, что НАЖБП может быть связана с бактериальным ростом в тонком кишечнике, также показали некоторое положительные сдвиги при использовании пробиотиков и пребиотиков.

Бариатрическая хирургия, как правило, доступна только для лиц с ожирением [30]. Накопилось много доказательств, что этот метод лечения может привести к обратному развитию НАСГ, по крайней мере, у некоторых больных. Важным предостережением для такого лечебного подхода является то, что быстрая потеря массы тела может привести к прогрессированию НАЖБП. В настоящее время бариатрическая хирургия предлагается для пациентов с ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$ или лиц с ожирением, у которых ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$. Тем не менее, у пациентов с циррозом печени безопасность бариатрической хирургии находится в стадии изучения.

У больных с НАЖБП, ассоциированной декомпенсированным циррозом, в качестве альтернативного метода лечения должна быть рассмотрена трансплантация печени [8, 12, 15]. Сопутствующие заболевания (например, ожирение, тяжелые осложнения СД, сердечно-сосудистые заболевания) и страх интраоперационных и послеоперационных осложнений печени у этих больных могут препятствовать трансплантации. После пересадки в аллотрансплантатах печени возможно быстрое прогрессирование болезни до стеатогепатита и цирроза печени [19].

Таким образом, профилактика ожирения и его осложнений в настоящее время является одной из

основных целей здравоохранения. Необходимо раннее выявление НАЖБП у пациентов с ожирением, признаками резистентности к инсулину или другими компонентами метаболического синдрома. Своевременная диагностика возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания является важной для выбора адекватных методов лечения, препятствующих дальнейшему прогрессированию НАЖБП.

Литература:

1. A candidate-gene approach to validation of genetic modifier associations using a large cohort with histologically characterised non-alcoholic fatty liver disease: Abstracts of The International Liver Congress 2013, Amsterdam, April 24–28, 2013 / Q. M. Anstee, R. Darlay, J. Leathart [et al.] // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, No 1. — P. S46.
2. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Paganu // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 79–104.
3. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 53. — P. 372–384.
4. Anstee Q. M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q. M. Anstee, G. Targher, C. P. Day // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 330–344.
5. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? / S. McPherson, Q. M. Anstee, E. Henderson [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 652–658.
6. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and degree of hepatic fibrosis / J. W. Molloy [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55. — P. 429.
7. Bruix J. American Association for the Study of Liver. Management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 1020–1022.
8. Dyson J. K. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment / J. K. Dyson, Q. M. Anstee, S. Mcpherson // *Frontline Gastro.* — 2014. — Vol. 5, No 4. — P. 225–226.
9. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J. E. Lavine, J. B. Schwimmer, M. L. Van Natta [et al.] // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — P. 1659–1668.
10. Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition / M. Charlton, A. Krishnan, K. Viker [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P.825–834.
11. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham Heart Study / E. K. Speliotes, J. M. Massaro,

- U. Hoffmann [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 1979–1987.
12. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States / M. R. Charlton, J. M. Burns, R. A. Pedersen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1249–1253.
13. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing [et al.] // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 1461–1465.
14. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits / E. K. Speliotes, L. M. Yerges-Armstrong, J. Wu [et al.] // *PLoS Genet.* — 2011. — Vol. 7, No 3. — P. e1001324.
15. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis / P. N. Newsome, M. E. Allison, P. A. Andrews [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 484–500.
16. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis and clinical applications / S. K. Venkatesh [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. — 2013. — Vol. 37. — P. 544.
17. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / E. Boettcher, G. Csako, F. Pucino [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 66–75.
18. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies / H. P. Chen, J. J. Shieh, C. C. Chang [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 606–615.
19. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease / K. Yalamanchili, S. Saadeh, G. B. Klintmalm [et al.] // *Liver Transpl.* — 2010. — Vol. 16. — P. 431–439.
20. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors / G. Guaraldi, N. Squillace, C. Sentarelli [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47. — P. 250–257.
21. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / H. M. Parker, N. A. Johnson, C. A. Burdon [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 56. — P. 944–951.
22. Paschos P. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment / P. Paschos, K. Tziomalos // *World J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 4. — P. 327–331.
23. Peng L. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease / L. Peng, J. Wang, F. Li // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 6. — P. 2–11.
24. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal, M. B. Chalasani, K. V. Kowdley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1675–1685.
25. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic NAFLD but not metabolic disease / E. K. Speliotes, J. L. Butler, C. D. Palmer [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 904–912.

26. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty disease / P. Loria, L. E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. 272–282.
27. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C. D. Williams, J. Stengel, M. I. Asike [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 124–131.
28. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V. W. Wong, W. C. Chu, G. L. Wong [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 409–415.
29. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D. E. Kleiner, H. M. Niemeier [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 121–129.
30. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson, S. F. Stewart, E. Henderson [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1265–1269.
31. Statin use and the risk of liver cancer : a population-based case-control study / H. F. Chiu, S. C. Ho, C. C. Chen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 894–898.
32. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth / G. J. Van Der Heijden, Z. J. Wang, Z. Chu [et al.] // *Med. Sci. Sport Exerc.* — 2010. — Vol. 42. — P. 1973–1980.
33. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142. — P. 1592–1609.
34. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. S. Ascha, I. A. Hanouneh, R. Lopez [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 1972–1978.
35. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease / M. C. Ryan, C. Itsiopoulos, T. Thodis [et al.] // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 59. — P. 138–143.
36. Thoma C. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review / C. Thoma, C. P. Day, M. I. Trenell // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 56. — P. 255–266.

УДК: 616.36–003.826

RU Современный взгляд на неалкогольную жировую болезнь печени

**Т. О. Танрыбердиева, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**

Государственный медицинский университет
Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, этиопатогенез, фиброз печени, диагностика, лечение

Среди метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, ожирение и/или изменения липидного спектра крови, приводящих нередко к развитию тяжелых воспалительно-деструктивных процессов в печени вплоть до цирроза, особое место занимает первичная неалкогольная жировая болезнь печени.

Своевременная диагностика и выявление возможных факторов риска неблагоприятного течения заболевания являются важными для выбора адекватных методов лечения, препятствующих дальнейшему прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени.

УДК: 616.36–003.826

UA Сучасний погляд на неалкогольну жирову хворобу печінки

**Т. О. Танрибердієва, М. Ч. Бекнепесова,
В. А. Курбанов, О. Н. Агаханова**

Державний медичний університет Туркменістану,
Ашхабад, Туркменістан

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, етіопатогенез, фіброз печінки, діагностика, лікування

Серед метаболічних розладів, таких як цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, резистентність до інсуліну, ожиріння та/або зміна ліпідного спектру крові, які часто призводять до розвитку тяжких запально-деструктивних процесів в печінці аж до цирозу печінки, первинна неалкогольна жирова хвороба печінки посідає особливе місце.

Своєчасна діагностика та виявлення можливих факторів ризику несприятливого перебігу захворювання є важливими для вибору адекватних методів лікування, що можуть запобігати подальшому прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки.

EN Modern view of non-alcoholic fatty liver disease

**T. O. Tanryberdieva, M. C. Beknepesova, V. A. Gurbanov,
O. N. Agahanowa**

Turkmenistan State Medical University, Ashkhabad,
Turkmenistan

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, etio-pathogenesis, liver fibrosis, diagnostics, treatment

Leading place among metabolic disorders, such as diabetes of the 2nd type, infringement of glucose tolerance, insulin-resistance, adiposity and/or modification of blood lipid spectrum resulting in heavy inflammation and destructive processes quite often up to development of hepatic cirrhosis, is taken by primary non-alcoholic fatty liver disease.

Timely diagnostics and detection of possible risk factors of adverse course of the disease are necessary in view of selection of rational methods of treatment preventing further progress of non-alcoholic fatty liver disease.

Применение комбинированного способа консервации печеночного трансплантата в эксперименте

**А. С. Сохарев, К. А. Краснов, А. В. Будаев,
О. А. Краснов, Е. Ю. Плотникова**

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия
Городская клиническая больница № 3
им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: трансплантация печени, ишемически-реперфузионное повреждение, гипотермия, антиоксидантная терапия, перфторан

Введение

Трансплантация печени в настоящее время является «золотым стандартом» при лечении терминальных стадий заболеваний печени независимо от этиологии. Количество удачных трансплантаций печени связано не с количеством потенциальных доноров, а с качеством трансплантата, его функциональностью. Существуют причины, по которым даже безупречно проведенная пересадка печени приводит к гибели пациента ввиду первичного нефункционирования трансплантата. Основной причиной является ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) [1, 5, 10, 11].

Важную роль в возникновении ИРП играет оксидативный стресс, обусловленный дисбалансом производства и инактивацией активных форм кислорода (АФК), в значительной степени из-за окислительной деструкции липидов, белков и нуклеиновых кислот в пораженной ткани [1, 13]. Поэтому для профилактики ИРП трансплантата перспективной методикой является медикаментозная терапия, интервенция которой должна быть направлена на механизм образования свободных радикалов. Свободные радикалы обладают чрезвычайно коротким периодом полураспада. Сроки вмешательства имеют решающее значение. Некоторые медикаментозные препараты могут оказывать проокислительные эффекты при определенных обстоятельствах [7, 8, 9].

Различия между дозой медикаментозного препарата, временем и способом введения могут привести к непредвиденным результатам. Оценка медикаментозного воздействия препаратов требует лабораторных испытаний, в которых эффекты лечения могут быть тщательно изучены, а только затем рекомендованы для клинического применения [10, 12, 14]. Учитывая то обстоятельство, что

проблема противоишемической защиты трансплантата печени далека от совершенства, представляется достаточно актуальным разработка современных методов воздействия, позволяющих эффективно бороться с этими расстройствами [7, 5, 15].

Цель исследования — оценить применение комбинированного способа консервации для профилактики ИРП при трансплантации печени у лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследования проведены на 60 кроликах самцах породы Шиншилла в возрасте 6–7 мес., массой (2000 ± 150) г (в соответствии с требованиями приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, № 267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996)). Кролики разделены на три группы по 20 животных. В первой группе консервация печени проводилась раствором НТК. Во второй группе применялся комбинированный способ: раствор НТК и неоксигенированная перфторорганическая эмульсия. Соотношение НТК и эмульсии — 4:1. В третьей группе консервация печени проводилась в неоксигенированной перфторорганической эмульсии. Консервация печени проводилась бесперфузионным методом в течение 8 ч, при температуре 4–5°C. С целью изучения биохимических показателей, системы гемостаза и общего анализа крови при эксплантации и после реперфузии бралась кровь. Обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0, для описательных статистик были рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, ошибка среднего. Для выявления различий в средних значениях признаков использовался критерий Манна — Уитни, сравнение процентов осуществлялось с помощью углового преобразования Фишера, для выявления взаимосвязей строились таблицы сопряженности и применялся критерий Пирсона. Различия считались значимыми при уровне значимости $p=0,05$ [3].

Результаты исследований

Для описательной статистики данных до консервации трансплантатов печени и после 8-часовой консервации трансплантатов печени кроликов были рассчитаны в группах средние значения, стандартное

отклонение, стандартная ошибка. С помощью критерия Манна — Уитни сравнивались средние значения показателей в группах трансплантатов печени кроликов до

консервации. Результаты сравнения средних значений показателей в группах трансплантатов печени кроликов до консервации представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1

Результаты сравнения средних значений показателей в первой и второй группах трансплантатов печени кроликов до консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	1-я	2-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	3,31	3,21	0,989209
АсАТ, Ед/л	52,09	51,84	0,797197
АлАТ, Ед/л	59,60	58,48	0,675014
Протромбиновый индекс, %	88,25	91,25	0,417078
АЧТВ, с	36,25	35,60	0,279252
Фибриноген, г/л	2,95	3,00	0,786775

Примечания: АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 2

Результаты сравнения средних значений показателей в первой и третьей группах трансплантатов печени кроликов до консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	1-я	3-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	3,31	2,73	0,239323
АсАТ, Ед/л	52,08	55,48	0,481827
АлАТ, Ед/л	59,60	58,62	0,635866
Протромбиновый индекс, %	88,25	87,90	0,978362
АЧТВ, с	36,25	36,40	0,913317
Фибриноген, г/л	2,95	2,99	0,755086

Таблица 3

Результаты сравнения средних значений показателей во второй и третьей группах трансплантатов печени кроликов до консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	2-я	3-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	3,21	2,73	0,159544
АсАТ, Ед/л	51,84	55,48	0,180577
АлАТ, Ед/л	58,47	58,62	0,818150
Протромбиновый индекс, %	91,25	87,90	0,473481
АЧТВ, с	35,60	36,40	0,350703
Фибриноген, г/л	3,00	2,99	0,755743

Для описательной статистики данных после 8-часовой консервации трансплантатов печени кроликов были рассчитаны в группах средние значения, стандартное отклонение, стандартная ошибка. С помощью критерия Манна — Уитни сравнива-

лись средние значения показателей в группах трансплантатов печени кроликов после 8-часовой консервации. Результаты сравнения средних значений показателей между группами представлены в таблицах 4–6.

Таблица 4

Результаты сравнения средних значений показателей в первой и второй группах трансплантатов печени кроликов после 8-часовой консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	1-я	2-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	5,81	5,44	0,002086
АсАТ, Ед/л	606,73	322,82	0,000000
АлАТ, Ед/л	614,17	277,60	0,000000
Протромбиновый индекс, %	62,80	74,70	0,000000
АЧТВ, с	53,60	45,35	0,000000

Таблица 5

Результаты сравнения средних значений показателей в первой и третьей группах трансплантатов печени кроликов после 8-часовой консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	1-я	3-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	5,81	6,31	0,002100
АсАТ, Ед/л	606,73	1040,15	0,000000
АлАТ, Ед/л	614,17	978,10	0,000000
Протромбиновый индекс, %	62,80	39,60	0,000000
АЧТВ, с	53,60	56,55	0,045296
Фибриноген, г/л	1,66	1,39	0,000245

Таблица 6

Результаты сравнения средних значений показателей во второй и третьей группах трансплантатов печени кроликов после 8-часовой консервации

Показатель	Среднее значение показателя в группе		Уровень значимости различий (p)
	2-я	3-я	
Билирубин общий, мкмоль/л	5,44	6,31	0,000000
АсАТ, Ед/л	322,82	1040,15	0,000000
АлАТ, Ед/л	277,60	978,10	0,000000
Протромбиновый индекс, %	74,70	39,60	0,000000
АЧТВ, с	45,35	56,55	0,000000
Фибриноген, г/л	2,32	1,39	0,000000

С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями сравнивались средние значения показателей в разных группах и разных замерах. Основные результаты дисперсионного анализа при оценке среднего значения общего билирубина представлены на рис. 1.

Дисперсионный анализ показал, что произошли статистически значимые изменения в среднем значе-

нии показателей в различных группах до и после консервации трансплантатов печени кроликов ($p=0,00001$). Причем если до консервации трансплантата в третьей группе наблюдался самый низкий уровень билирубина, то после 8-часовой консервации трансплантатов печени кроликов наиболее низкий уровень наблюдается во второй группе, в то время как самый высокий уровень билирубина — у

трансплантатов печени кроликов третьей группы. Основные результаты дисперсионного анализа при оценке среднего значения АсАТ до и после 8-часовой консервации представлены на рис. 2.

Дисперсионный анализ показал, что на исследуемый показатель влияет взаимосвязь факторов ($p=0,00001$): имеются статистически значимые различия в средних значениях показателя до и после 8-часовой консервации трансплантатов печени кроликов в зависимости от группы. Так, если до кон-

сервации средние значения АсАТ в трех группах различались незначимо, то после консервации отмечаются статистически значимые различия: наиболее низкий уровень АсАТ наблюдается во второй группе, в то время как в первой и третьей группах уровень АсАТ был статистически значимо выше. Основные результаты дисперсионного анализа при оценке среднего значения АлАТ в группах до и после 8-часовой консервации представлены на рис. 3.

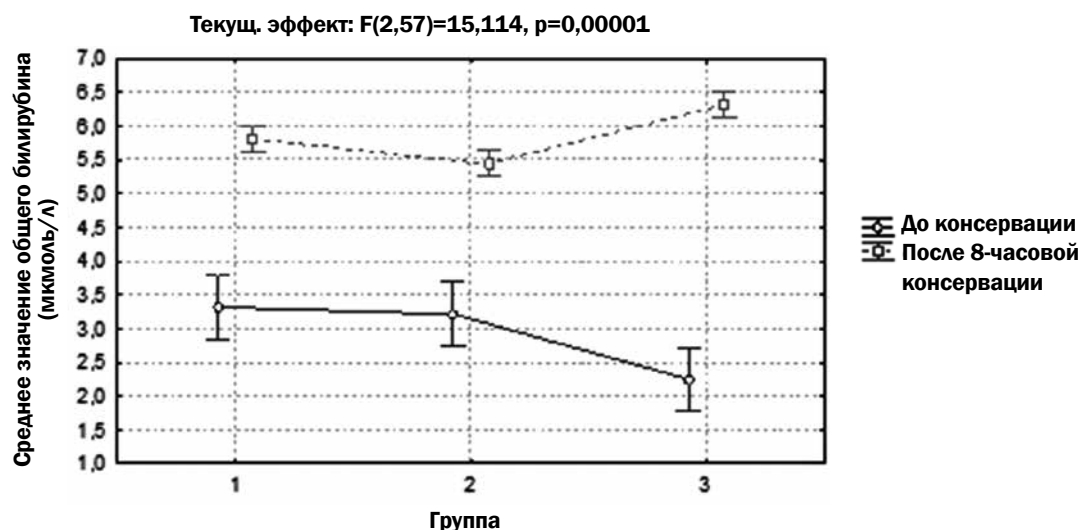
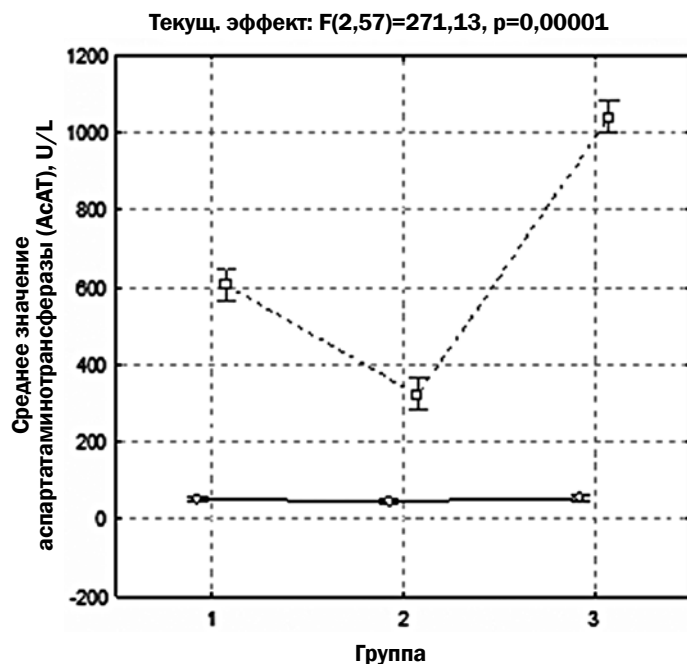
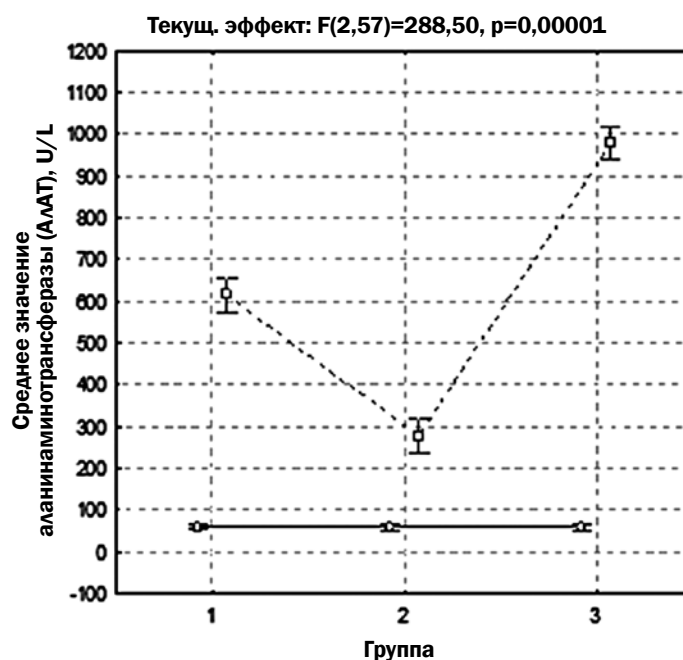


Рис. 1. График средних значений общего билирубина (мкмоль/л) в трех группах до и после консервации.



До консервации
После 8-часовой
консервации

Рис. 2. График средних значений АсАТ, Ед/л в трех группах до и после 8-часовой консервации.



До консервации
После 8-часовой
консервации

Рис. 3. График средних значений АлАТ в трех группах до и после 8-часовой консервации.

Дисперсионный анализ показал, что выявлены статистически значимые изменения в средних значениях показателя, произошедшие до и после 8-часовой консервации в разных группах ($p=0,00001$). Причем если до консервации трансплантатов печени кроликов средние значения АЛАТ в трех группах различались незначимо, то после 8-часовой консервации трансплантатов наиболее низкий уровень наблюдается во второй группе, а самый высокий — в третьей группе.

Обсуждение результатов

Исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что по всем показателям статистически значимых различий в средних значениях показателей в сравниваемых группах до консервации не выявлено. После консервации трансплантатов печени кроликов отмечаются статистически значимые различия в группах в зависимости от консервирующего раствора.

При сравнении с помощью критерия Манна — Уитни в группе с комбинированным консервантом после 8-часовой консервации трансплантатов печени кролика по сравнению с первой и третьей группами статистически значимо ниже уровень общего билирубина ($p_{1-2}=0,002086$, $p_{2-3}=0,000000$), а наиболее высокий уровень билирубина отмечается в третьей группе. Аналогичная ситуация с уровнем свободного и связанного билирубина.

При сравнении с помощью критерия Манна — Уитни во второй группе (комбинированный консервант) после 8-часовой консервации трансплантатов печени кролика по сравнению с первой и третьей группами статистически значимо ниже уровень АСАТ и АЛАТ — синдром цитолиза: (АСАТ $p_{1-2}=0,000000$, $p_{2-3}=0,000000$; АЛАТ $p_{1-2}=0,000000$, $p_{2-3}=0,000000$), а наиболее высокий уровень АСАТ и АЛАТ отмечается в третьей группе.

При сравнении с помощью критерия Манна — Уитни во второй группе после 8-часовой консервации трансплантатов печени кролика по сравнению с первой и третьей группами статистически значимо выше уровень гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс, АЧТВ), то есть показатели наиболее приближены к норме: (фибриноген $p_{1-2}=0,000006$, $p_{2-3}=0,000000$; протромбиновый индекс $p_{1-2}=0,000000$, $p_{2-3}=0,000000$, АЧТВ $p_{1-2}=0,000000$, $p_{2-3}=0,000000$), а проявления наиболее тяжелой гипокоагуляции отмечаются в третьей группе.

По результатам исследования применение перфторорганической эмульсии как самостоятельного консерванта невозможно по следующим причинам: не предотвращает отек клетки (осмолярность — 280–310 мОсм/л; рН — 7,2–7,8); не влияет на калий-натриевый насос ввиду концентрации ионов натрия и калия, приближенных к плазме крови; невозможность поддержания гомеостаза и рН клетки ввиду отсутствия в составе буферной системы. Перфторорганическая эмульсия не влияет на внутриклеточный метаболизм и тем самым не поддерживает внутриклеточный гомеостаз во время холодовой ишемии. Применение перфторорганической эмульсии заклю-

чается в акцепции АФК и отсутствии влияния на клеточный метаболизм в условиях ишемии [4].

Применение раствора НТК позволяет в условиях гипотермии инактивировать функции клеток органа путем удаления внеклеточного натрия и кальция, а также интенсивной буферизации внеклеточного пространства с помощью гистидина, чтобы продлить период холодовой ишемии. Состав раствора НТК аналогичен внеклеточной жидкости с высокой буферной системой и пониженной по сравнению с плазмой крови концентрацией ионов натрия и калия, что позволяет предотвратить клеточный отек и задержать клеточную деструкцию, служит буфером для поддержания надлежащего гомеостаза. В то же время консервация органа в растворе НТК лимитирована во времени ввиду образования АФК и повреждения клеточной стенки [12, 14, 15].

Основным преимуществом неоксигенированной перфторуглеродной эмульсии является ее интактность к тканям и органам, то есть препарат не метаболизируется в клетках (гепатоцитах) в отличие от других антигипоксантов. Уникальная тропность перфторорганической эмульсии к кислороду и послужила основанием для применения комбинированного консерванта с целью акцепции и нейтрализации АФК, а следовательно, снижения свободнорадикального окисления и ИРП в органах и тканях [2, 4].

Применение комбинированного консерванта позволяет профилактировать ИРП в печеночном трансплантате путем поглощения АФК молекулами перфторорганической эмульсии и тем самым предотвращать повреждение органов и тканей. В нашем исследовании мы показали, что комбинированный консервант статистически значимо уменьшает ИРП печеночного трансплантата, со значительным снижением уровня АЛАТ и АСАТ по сравнению с другими группами. Таким образом, в группе с комбинированным консервантом отмечается статистически значимое снижение ИРП после 8-часовой консервации печеночного трансплантата кролика.

Выводы

Современное представление об ИРП печеночного трансплантата остается краеугольным камнем в клинической практике. Тем не менее, терапевтические подходы, такие как фармакологическая интервенция, смогут способствовать предотвращению или ограничению ИРП. Применение комбинированного консерванта — новой терапевтической концепции для профилактики ИРП печеночного трансплантата — позволяет получить трансплантат лучшего качества за счет инактивации АФК и уменьшения перекисного окисления липидов.

Литература:

1. Готье С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII регистра Российского трансплантологического общества) / С. В. Готье, Я. Г. Мойсюк, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2015. — Т. 17, № 2. — С. 7–22.

2. Перфторан — перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией: пособие для врачей / В. П. Сухоруков, А. А. Рагимов, С. Ю. Пушкин [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва, 2008. — 79 с.
3. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 384 с.
4. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства перфторан в клинической практике / С. Ф. Багненко, И. В. Шлык, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Вестник службы крови России. — 2005. — № 2. — С. 46–51.
5. Цой Д. Л. Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени — возможный путь к расширению донорского пула / Д. Л. Цой, Я. Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2013. — Т. 15, № 3. — С. 102–114.
6. Adam A. N. I. Some mechanisms of the protective effect of ischemic preconditioning on rat liver ischemia-reperfusion injury / A. N. I. Adam. — International journal of general medicine. — 2014. — Vol. 7. — P. 483–489.
7. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation / S. Weiss, K. Kotsch, M. Francuski [et al.] // Am. J. Transplant. — 2007. — Vol. 7. — P. 1584–1593.
8. Caldwell C. C. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury / C. C. Caldwell, J. Tschoep, A. B. Lentsch // J. Leukoc. Biol. — 2007. — Vol. 82. — P. 457–464.
9. Inflammatory responses in a new mouse model of prolonged hepatic cold ischemia followed by arterialized orthotopic liver transplantation / X. D. Shen, F. Gao, B. Ke [et al.] // Liver Transpl. — 2005. — Vol. 11. — P. 1273–1281.
10. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation — from bench to bedside / Y. Zhai, H. Petrowsky, R. W. Busuttil [et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 2. — P. 79–89.
11. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks — a review / M. Abu-Amara, S. Y. Yang, N. Tapuria [et al.] // Liver Transpl. — 2010. — Vol. 16. — P. 1016–1032.
12. Liver protection strategies in liver transplantation / J. J. Jia, J. H. Li, L. Jiang [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2015. — Vol. 14, No 1. — P. 34–42.
13. Quesnelle K. M. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver / K. M. Quesnelle, P. V. Bystrom, L. H. Toledo Pereyra // Arch. Toxicol. — 2015. — Vol. 2. — P. 103–109.
14. Solutions to the discrepancies in the extent of liver damage following ischemia/reperfusion in standard mouse models / R. F. Golen, M. J. Reiniers, M. Heger [et al.] // Journal of Hepatology. — 2015. — Vol. 14. — P. 88–90.
15. Zhai Y. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation / Y. Zhai, R. W. Busuttil, J. W. Kupiec-Weglinski // Am. J. Transplant. — 2011. — Vol. 11. — P. 1563–1569.

УДК 2.616.36–089.843

RU Применение комбинированного способа консервации печеночного трансплантата в эксперименте

А. С. Сохарев, К. А. Краснов, А. В. Будаев, О. А. Краснов, Е. Ю. Плотникова
Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия
Городская клиническая больница № 3
им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: трансплантация печени, ишемически-реперфузионное повреждение, гипотермия, антиоксидантная терапия, перфторан

Статья посвящена одной из проблем трансплантации печени и способам ее решения. Частота осложнений после трансплантации печени напрямую зависит от ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. В связи с глобальным дефицитом донорских органов применяются различные технологии для сохранения и функционирования трансплантата. В данной статье рассмотрены основные звенья патогенеза и предложена новая методика для профилактики ишемически-реперфузионного повреждения печени.

УДК 2.616.36–089.843

UA Застосування комбінованого способу консервації печінкового трансплантата в експерименті

А. С. Сохарев, К. А. Краснов, О. В. Будаєв, О. А. Краснов, К. Ю. Плотнікова
Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія
Міська клінічна лікарня № 3
ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія

Ключові слова: трансплантація печінки, ішемічно-реперфузійне ушкодження, гіпотермія, антиоксидантна терапія, перфторан

Стаття присвячена одній з проблем трансплантації печінки і способам її вирішення. Частота ускладнень після трансплантації печінки безпосередньо залежить від ішемічно-реперфузійного ушкодження трансплантата. У зв'язку з глобальним дефіцитом донорських органів застосовуються різні технології для збереження і функціонування трансплантата. У даній статті розглянуто основні ланки патогенезу і запропонована нова методика для профілактики ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки.

EN The use of the combined method of preservation of liver transplant in the experiment

A. S. Sokharev, K. A. Krasnov, A. V. Budaev, O. A. Krasnov, E. Y. Plotnikova
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia
City clinical hospital No 3 n. a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

Key words: liver transplantation, ischemia-reperfusion injury, hypothermia, antioxidant therapy, perftoran
This article is dedicated to one of the problems of liver transplantation and how to solve it. The incidence of complications after liver transplantation depends on ischemia-reperfusion injury of the graft. The global shortage of donor organs causes usage of different techniques of graft conservation and functioning. This article describes the basic links of pathogenesis and offers a new technique for the prevention of ischemia-reperfusion injury of the liver.

Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром — что общего?

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: кишечная микрофлора, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, пробиотики

Микробы кишечника могут манипулировать пищевым поведением хозяина. J. Alcock и соавт. [4] указывают, что микробы могут серьезно влиять на формирование пищевого поведения через ось микробиом — кишка — мозг. Микробы производят разнообразные нейрохимические продукты — точные аналоги гормонов млекопитающих, которые участвуют в настроении и поведении [29, 44, 56]. Более 50% допамина и подавляющее большинство серотонина в организме имеют «кишечный» источник [40, 73]. Гормоны, регулирующие аппетит — еще одно потенциальное средство кишечной микрофлоры для манипуляции пищевым поведением млекопитающих, в том числе человека. Эволюционный конфликт между кишечным микробиомом и хозяином, возможно, стал важным фактором в эпидемии ожирения.

В 1947 г. J. Vague впервые предложил оценивать фенотип андроида ожирения, как общий признак метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями [84]. Много лет спустя международные организации и группы экспертов [1, 3] определили основные компоненты метаболических расстройств, которые обычно связаны с ожирением, и назвали их метаболическим синдромом. Хотя эти симптомы отличаются с точки зрения количества и типа критериев, определение метаболического синдрома включает ожирение, нарушения гомеостаза глюкозы (например, сахарный диабет 2-го типа, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность), нарушения липидного гомеостаза и высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Заболевания, связанные с ожирением, такие как атеросклероз, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени и некоторые виды рака являются ведущими причинами предотвратимой смерти во всем мире. Все больше накапливается доказательств участия кишечной микробиоты в формировании этой серьезной патологии. Функция микробиоты важна так же, как и функция метаболических

«органов», которые влияют на энергетический гомеостаз и контролируют массу тела. Более того, изменения кишечного микробиотического пейзажа приводят к повышенной кишечной проницаемости, эндотоксемии, что играет определенную роль в развитии хронического воспаления в организме хозяина, способствуя развитию ожирения и связанных с ним хронических болезней обмена веществ, например, неалкогольной жировой болезни печени. В результате мы находимся в разгаре смены парадигмы в нашем подходе в борьбе с эпидемией ожирения. В данной статье мы постараемся проиллюстрировать патофизиологию ожирения и метаболического синдрома, их связь с кишечным микробиомом и предложить варианты потенциального вмешательства для лечения.

Мы связаны с микробами в окружающей среде, и каждый человек имеет уникальный набор микроорганизмов (микрофлору) [6]. Наиболее изученные бактерии находятся в дистальной части ободочной кишки человека, где плотность микрофлоры достигает 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г. Общее количество бактерий в кишечнике человека превышает количество соматических клеток в организме на порядок, биомасса микрофлоры кишечника может достигать 1,5 кг [33]. Таким образом, можно рассматривать кишечную флору как многоклеточный орган, аналогичный по размеру и метаболическим возможностям печени [57]. Кроме того, объединенные бактериальные геномы кишечника содержат в 100 раз больше генов, чем закодировано в геноме человека [49], и эти гены вносят существенный вклад в наши физиологические процессы, в том числе и метаболизм [72, 83].

Много лет считалось, что микрофлора кишечника младенца должна напоминать таковую матери, потому что большинство видов бактерий приобретаются в процессе родов [45]. Однако эта парадигма была поставлена под сомнение в результате недавних доказательств, полученных с помощью молекулярных методов, которые показали, что образцы детского кала напоминают фекалии своих родителей не более чем фекалии других взрослых [15]. Микробный пейзаж кишечника остается на удивление постоянным после преобразования во взрослый тип микрофлоры. Однако временные изменения могут произойти, и, как недавно показали R. E. Ley и соавт., диетические факторы могут привести к долгосрочным изменениям микробиома [52]. Эта общая стабильность определяется формированием кишечной иммунной системы посредством младенческой микробиоты, которая очень индивидуальна [59]. При этом микрофлора кишечника одного человека может заметно отличаться от

таковой другого; большее разнообразие проявляется также в слизистой (эпителиальной) оболочке кишечника [18]. Сравнительные исследования взрослых с разной степенью родства показали, что генотип хозяина важнее диеты, возраста и образа жизни при определении состава микрофлоры кишечника [32, 77].

Применение современных молекулярных методов исследования микробиома показало, что в желудочно-кишечном тракте человека преобладают анаэробные бактерии трех бактериальных отделов: грамположительные *Firmicutes* и *Actinobacteria* и грамотрицательные *Bacteroidetes*. *Firmicutes* является крупнейшим бактериальным отделом, включающим в себя более 200 родов, в том числе таких видов, как *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* и *Clostridium*. Отделы *Bacteroidetes* (содержит более 20 родов бактерий) и *Actinobacteria* также принадлежат к доминирующей микрофлоре кишечника [31].

Увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* у пациентов с ожирением остается предметом дискуссий. Исследования с участием людей показали, что снижение количества *Bacteroidetes* (до 90%) и увеличение *Firmicutes* (до 20%) напрямую связано с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [12]. Снижение количества *Bifidobacterium* наблюдается у пациентов с избыточной массой тела, ожирением или сахарным диабетом 2-го типа [53]. Еще одним видом, численность которого сокращается при сахарном диабете 2-го типа, является *Faecalibacterium prausnitzii* [17]. Интересно, что уровень *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* коррелирует с противовоспалительными эффектами [8]. Более того, последующие исследования показали, что состав микроорганизмов в детстве может предсказать формирование метаболического синдрома [19]. Авторы идентифицировали более высокий уровень золотистого стафилококка и более низкий уровень бифидобактерий в образцах фекалий детей, которые набирали избыточную массу тела. В недавнем исследовании A. Vrieze и соавт. показали, что пересадка микрофлоры из кишечника худощавого здорового донора временно улучшает чувствительность к инсулину у лиц с метаболическим синдромом [82]. Эти исследования демонстрируют, что состав и функциональность микрофлоры кишечника изменяются при ожирении и диабете 2-го типа. Перед исследователями стоит следующий вопрос: связаны ли изменения микрофлоры кишечника с диетой или с патологией самого ожирения? Следует также отметить, что соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* является очень несовершенным, потому что в него входят большие патогенные группы бактериальных таксонов, такие как *Clostridium botulinum* и *Listeria*, а также такие виды, как *Eubacterium rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii*, которые, как известно, производят бутират, являясь полезными для хозяина. Поэтому необходимы более стандартизированные исследования, а также таксономически подробное описание измененного микробного статуса.

В 2005 г. F. Bäckhed и его коллеги исследовали роль кишечного микробиома у стерильных мышей [76] и установили, что его изменение на таковой мышей с генетически детерминированным ожирением

привело к увеличению накопления у животных жира на 60%, а также к развитию резистентности к инсулину в течение двух недель, по сравнению со стерильными мышами, у которых микробиом был неизменным. Впоследствии, в 2006 году P. J. Turnbaugh и соавт. подтвердили эти результаты и, кроме того, обнаружили, что этот признак может передаваться по наследству [5].

Состав и метаболические эффекты микробиоты играют важную роль в энергетической составляющей пищевого рациона. В 2011 г. R. Jumpertz и соавт. выявили роль микробиоты в регулировании усвоения питательных веществ путем пирокселирования бактериальных генов в фекалиях у 12 худощавых и у 9 лиц, страдающих ожирением [25]. Исследователи установили, что изменение питательной ценности принятой пищи на фоне изменений микробиоты увеличивалось примерно на 150 ккал, т. е. микрофлора может играть существенную роль в регуляции усвоения питательных веществ. Этот феномен впоследствии был назван «бережливым генотипом хозяина».

Представляют интерес результаты исследования д-ра мед. наук С. К. Панюшина и соавт. Он утверждает, что основными «энергетически значимыми» метаболитами нормальной кишечной микрофлоры являются жирные кислоты (лактат, ацетат, пропионат, бутират, сукцинат), спирты, газы (водород, углекислый газ, метан). Например, летучие жирные кислоты являются энергетическими субстратами для эукариотических клеток (колоноцитов слизистой оболочки кишечника и т. п.) и других микроорганизмов. Так бифидобактерии (как типовые бактерии доминирующей микрофлоры микробиома) обладают гетероферментативным молочнокислым типом брожения и образуют 3 моля ацетата и 2 моля лактата (средняя энергетическая ценность органических кислот 3 ккал/г) из 2 молей утилизированного углевода (энергетическая ценность 4 ккал/г). Следовательно, при утилизации 1 г пребиотика и других субстратов микрофлора использует в среднем на собственные нужды около 1 ккал (25%) и выделяет для «общего пользования» в форме метаболитов около 3 ккал энергии. Таким образом, микрофлора пищеварительного тракта в сутки только за счет этих «неучитываемых» источников создает энергоресурсов порядка 2000 ккал. Кроме того, следует добавить, что микрофлора может производить другие виды энергии — дополнительное включение метаболитных газов и воды в цикл обмена активных форм кислорода; энергию разности потенциалов между общей водой и пограничной мембранной водой; излучение тепла (для согревания внутренних органов), митогенетическое излучение и др.

Также микроорганизмы нормофлоры человека (кишечника, кожи, слизистых оболочек) участвуют в обеспечении различных потребностей макроорганизма — в синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации огромного спектра физиологически важных и сигнальных молекул (витаминов, гормонов, аминокислот, стероидов, иммуноглобулинов и др.); работают для инактивации и удаления токсинов; для полноценного пищеварения, для высвобождения и

активации растительных биологически активных веществ, т. е. выполняют специфические функции, которые не в состоянии выполнить системы организма человека. Следовательно, эта «незаменимая» работа микрофлоры за счет «неучтенных» источников энергии также должна идти в зачет создания ею энергетического вклада в суммарную энергетику макроорганизма. Однако данные опосредованные каскадные энергетические функции микробиоценоза сложно оценить количественно [26].

Многие из питательных веществ в рационе человека подвергаются ферментативной обработке и всасываются в тонкой кишке. Тем не менее, кишечная микрофлора играет центральную роль в метаболизме пищевых волокон, которые не расщепляются человеческими ферментами. Сравнительные исследования микрофлоры кишечника у млекопитающих показали, что некоторые виды бактерий у них являются общими и поэтому их присутствие зависит от диеты и образа жизни [16]. Травоядные млекопитающие имеют более разнообразную микробиоту, чем плотоядные, так как метаболизм растительных полисахаридов является более сложным и требовательным, что также отражается в удлинении кишечного тракта и увеличении транзитного времени у травоядных. Метагеномное секвенирование микрофлоры кишечника показало, что травоядные имеют больше генов ассимиляции азота в белки по сравнению с хищниками, так как аминокислоты значительно реже присутствуют в рационе травоядных [16]. Точно так же кишечная микрофлора у вегетарианцев и веганов не в состоянии усваивать карнитин, который присутствует в красном мясе [38]. У человека микробы по-разному реагируют на компоненты рациона питания, а долгосрочные привычки питания связаны с обилием микробных родов: *Bacteroides* положительно коррелируют с богатой белком диетой, в то время как *Prevotella* связаны с диетой, богатой клетчаткой [43]. Таким образом, микрофлора кишечника является необходимой для нормального метаболизма, при этом диета может изменить кишечное микробное сообщество организма [43].

Метаболиты полисахаридов пищевого рациона, а именно моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), производятся микрофлорой кишечника путем гидролиза и ферментации. Эти метаболиты всасываются в кишечнике, являясь источником энергии для хозяина. В 2012 г. Н. Lin и соавт. оценили влияние введения КЖК мышам, утверждая, что эти КЖК регулируют выработку гормонов в кишечнике через рецепторы свободной жирной кислоты 2 (FFAR2) и 3 (FFAR3), защищая от индуцированного диетой ожирения и развития резистентности к инсулину [9]. Они обнаружили, что КЖК (а именно бутират и пропионат) стимулируют выработку кишечных гормонов и сокращают общее насыщение независимо от FFAR3. Авторы пришли к выводу, что стимуляция кишечных гормонов и уменьшение извлечения энергии из пищевого рациона с помощью бутирата и пропионата может быть новым механизмом, с помощью которого микробиота будет регулировать метаболизм хозяина.

Микробная ферментация является сложным процессом производств КЖК. Метаногены в кишечнике, как полагают, играют ключевую роль в процессе брожения и, в конечном счете, являются поставщиками КЖК, которые приводят к увеличению массы тела за счет повышения энергоемкости пищи [71]. В 2006 г. В. S. Samuel и J. I. Gordon оценили степень влияния на получение хозяином энергии через бактериальный синтез полисахаридов и КЖК [68].

L. Conterno и соавт. проанализировали активность брожения микрофлоры кишечника и обнаружили, что она увеличивается при ожирении [58]. Впоследствии А. Schwiertz и его коллеги изучили количественно фекальные КЖК у добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ=18,5–24,9 кг/м²; n = 30), у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ=25–30 кг/м²; n=35) и у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²; n = 33) [53]. Исследователи установили, что концентрация фекальных КЖК была значительно выше у пациентов, страдающих ожирением, — (103,9±34,3) ммоль/л, по сравнению с пациентами с избыточной массой тела — (98,7±33,9) ммоль/л и нормальной массой тела — (84,6±22,9) ммоль/л. Полученные данные показывают, что синтез в кишечнике КЖК выше у лиц с ожирением и избыточной массой тела.

Липопротеинлипазы (ЛПЛ) играют ключевую роль в гидролизе триглицеридов и освобождении жирных кислот для их транспортировки в адипоциты. После входа в адипоциты эти жирные кислоты повторно этерифицируются в триглицериды и хранятся в виде жира. Секретируемый жировой тканью, кишечником и печенью 4-ангиопоэтинподобный антагонист активности ЛПЛ (FIAF) предотвращает накопление и хранение триглицеридов в виде жира. F. Bäckhead и соавт. продемонстрировали увеличение активности ЛПЛ в жировой ткани на 122% и одновременное снижение экспрессии FIAF с высокой статистической значимостью, что приводило к увеличению содержания жира у стерильных мышей [76]. Впоследствии F. Bäckhead и соавт. оценили влияние FIAF на предельный катаболизм, сравнивая восприимчивость стерильных FIAF-дефицитных мышей со стерильными мышами дикого типа [38]. У стерильных FIAF-дефицитных мышей не было устойчивости к западной диете, индуцирующей ожирение, по сравнению со стерильными мышами дикого типа. Исследователи смогли продемонстрировать модель, в которой микрофлора кишечника подавляет экспрессию FIAF в ответ на избыточное питание, тем самым увеличивая активность ЛПЛ и отложение жира в адипоцитах.

Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМРК) является ферментом, который играет активную роль в энергетическом гомеостазе. Это выражается, прежде всего, в ответе мозга, печени и скелетных мышц на изменения соотношения АМФ (аденозинмонофосфат) / АТФ (аденозинтрифосфат) или НАД (никотинамидадениндинуклеотид) / НАД-Н (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный), которые определяют метаболический стресс. В результате повышается активность АМРК, с целью компенсации энергодефицитного состояния стимулируются окисление жирных кислот, кетогенез,

поглощение глюкозы и секреция инсулина и в то же время ингибируется синтез холестерина, триглицеридов, а также липогенез [48]. Измененный микробиом хозяина подавляет активность АМПК, влияя на окисление жирных кислот, и является предрасполагающим фактором формирования ожирения и резистентности к инсулину [85].

Как обсуждалось ранее, в результате ферментации углеводов образуются КЖК, что в конечном счете приводит к регуляции кишечных гормонов, таких как глюкагонподобный пептид (GLP) и пептид YY (PYY). Эти кишечные гормоны отвечают за наступление сытости путем регуляции синтеза пищеварительных ферментов [58]. Фармакологические и генетические исследования показали, что Y-2 рецептор осуществляет аноректические эффекты PYY3-36 [62] на уровне гипоталамуса, ствола мозга и блуждающего нерва [61]. PYY3-36 модулирует активность нейронов в гипоталамусе и стволовых отделах мозга, которые участвуют в насыщении. Таким образом, переизбыток может являться следствием изменения состава микрофлоры и ингибирования секреции PYY3-36. Некоторые данные позволяют предположить, что низкие концентрации циркулирующего PYY предрасполагают к развитию и поддержанию тучности [39], а быстрое насыщение и циркулирующий уровень PYY отрицательно коррелируют с маркерами ожирения. Кроме того, мыши, лишенные PYY, являются гиперфагиками и становятся тучными. И, наоборот, при длительном приеме PYY3-36 у тучных грызунов снижается степень ожирения. Трансгенные мыши с увеличением циркулирующего PYY устойчивы к вызванному диетой ожирению. Чувствительность тучных субъектов к воздействию PYY-36 показывает, что введение PYY с целью изменения микробиома может обусловить новую терапевтическую стратегию лечения ожирения.

Сигнальные каскады КЖК опосредованы G-белками, а именно FFAR2 и FFAR3. Пропионат, бутират и ацетатпроизводные КЖК имеют высокое сродство к FFAR2-рецепторам [13]. Роль FFAR2 заключается в преимущественном сохранении энергии за счет стимуляции липогенеза, ингибирования липолиза и уменьшения расхода энергии [71]. В толстой кишке FFAR2 и FFAR3 работают в тандеме, регулируя перистальтику кишечника и насыщение через GLP-1 (глюкагонподобный пептид 1) [12]. M. Bjursell и коллеги отметили, что FFAR2-дефицитные мыши (Grp41^{-/-}), которых кормили пищей с высоким содержанием жиров, имели значительно меньшее содержание жира, низкую массу тела, увеличение мышечной массы, большую чувствительность к инсулину, более низкие уровни триглицеридов и холестерина, чем их собратья дикого типа [36]. Исследователи отметили снижение содержания липидов в бурой жировой ткани при гистологическом исследовании FFAR2-дефицитных мышей, что и приводило к увеличению расхода энергии и более высокой температуре тела. Таким образом, уменьшение FFAR2 имеет защитный эффект в отношении ожирения и дислипидемии в связи с увеличением расхода энергии. B. S. Samuel и соавт. оценили влияние микрофлоры

кишечника на ожирение, сравнивая FFAR3-дефицитных мышей с мышами дикого типа (Grp41^{+/+}) [22]. Исследователи отметили, что FFAR3-дефицитные мыши имели значительно более низкую жировую массу тела и увеличение мышечной массы тела по сравнению с мышами дикого типа; такой эффект исследователи приписывают снижению экспрессии PYY у FFAR3-дефицитных мышей. Результатом этого являлось стимулирование подвижности кишечника и увеличение расхода энергии в сочетании с уменьшенным потреблением пищи, тем самым создавался двойной эффект в отношении энергетического баланса. Это привело исследователей к выводу, что FFAR3 является регулятором энергетического гомеостаза, обусловленным индивидуальным микробиомом хозяина.

Конвенционализация стерильных мышей приводит к резкому увеличению печеночного липогенеза — процесса, при котором избыток глюкозы превращается в жир [71]. У стерильных мышей повышенное потребление глюкозы активирует белок, связывающий углеводчувствительный элемент (ChREBP), ацетил-CoA-карбоксилазу (Acc1), синтазу жирных кислот (FAS) и белок-1-связывающий энхансерный элемент стерол-регулируемых генов (SREBP-1), который, в свою очередь, увеличивает липогенез и концентрацию инсулина [58]. Важно в дальнейшем выделить те пути, которые приведут к угнетению липогенеза и отрицательному балансу калорий, как потенциал для терапии.

Неоднозначно влияют на формирование метаболического синдрома и врожденные нарушения иммунитета. Toll-подобные рецепторы (TLRs) представляют собой класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. TLRs вовлечены в патогенный процесс формирования сахарного диабета за счет повышения уровня сахара в крови и неэтерифицированных свободных жирных кислот, высвобождения цитокинов и активных форм кислорода, в результате чего формируется провоспалительное состояние, которое приводит к сахарному диабету [14]. Toll-подобный рецептор 5 (TLR5) представляет собой белок, который играет ключевую роль в активации врожденного иммунитета путем распознавания возбудителя через микроб-ассоциированные молекулярные модели (MAMPs) бактерий, вирусов и грибов [78]. Патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMPs) через TLR5 приводит к индукции воспалительных каскадов путем транскрипции различных воспалительных цитокинов и медиаторов. Таким образом, взаимодействие между микрофлорой и TLR5 играет жизненно важную роль для кишечного гомеостаза.

Большинство кишечных эпителиальных клеточных линий реагируют на флагеллин (бактериальный белок, который способен самоорганизовываться в полые цилиндрические структуры, образующие филаменты бактериальных жгутиков, и представлен в больших количествах у всех жгутиковых бактерий), к которому TLR5 имеет высокое сродство. В ответ на

флагеллин TLR5 включает воспалительный каскад через ряд факторов транскрипции, в первую очередь транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа с целью повышения иммунной защиты и улучшения выживаемости [66]. М. Vijay-Kumar и соавт. показали, что TLR5-дефицитные мыши (TLR5 -/-) были склонны к развитию метаболического синдрома, в том числе к инсулинрезистентности, артериальной гипертензии и гиперлипидемии [51]. Кроме того, у TLR5-дефицитных мышей наблюдалась гиперфагия, в результате которой увеличивалось ожирение. Пересадка микрофлоры от TLR5-дефицитных мышей к их стерильным сородичам дикого типа привела к фенотипическим проявлениям метаболического синдрома. Интересно отметить, что ограничение питания у TLR5-дефицитных мышей предотвращало ожирение, однако резистентность к инсулину оставалась без изменений. Исследователи пришли к выводу, что микрофлора кишечника способствует развитию метаболического синдрома за счет врожденного нарушения системы и может дополнительно стимулировать его развитие.

Последние исследования показали, что кишечные бактерии могут инициировать ожирение и инсулинорезистентность благодаря активности липополисахаридов (ЛПС), которые могут вызывать воспалительный процесс путем образования комплекса CD14 с TLR-4 (CD14 — мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего ЛПС на поверхности врожденных иммунных клеток). Актуальность обусловленного TLR-4 обмена веществ была подтверждена находками, что снижение количества TLR-4 уменьшает ожирение, вызванное инсулинорезистентностью [80].

В другом исследовании с участием TLR-2-дефицитных мышей изучалось ожирение, резистентность к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе. Кишечная микрофлора у TLR-2-дефицитных мышей характеризовалась увеличением количества бактерий отдела *Firmicutes* и уменьшением *Actinobacteria* из рода *Bifidobacterium* [56]. Уменьшение количества TLR-2 у мышей приводило к изменениям в их кишечнике состава бактерии, которые обуславливают высокий риск возникновения сахарного диабета. При этом дефицит TLR-2 у диабетических мышей приводит к увеличению развития осложнений диабета, таких как, например, диабетическая нефропатия [41]. Возможно, микробиом кишечника играет решающую роль в регулировании диабетических васкулопатий, и эти выводы могут стать важной областью будущих исследований.

Важную роль в формировании метаболического синдрома играет инсулинорезистентность, о которой мы уже упоминали в статье. Инсулин является важным гормоном для регуляции гомеостаза глюкозы и инициирует свое биологическое действие путем активации рецепторов инсулина [55], что приводит к транспорту глюкозы в мышечной и жировой тканях,

синтезу гликогена в мышцах и печени, а также к липогенезу в жировой ткани. Этот процесс может быть нарушен по нескольким механизмам. Один из таких важных механизмов связан с активацией JNK (с-Jun-N-терминальная митоген-активируемая протеинкиназа), которая играет важную роль в предотвращении апоптоза при реакции на окислительный стресс. В жировой ткани и печени мышей, которых длительно кормили пищей с высоким содержанием жиров, активность JNK значительно увеличивалась по сравнению с тощими животными [24].

Активность инсулина также может быть снижена при измененной секреции цитокинов и хемокинов. Например, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа циркулирующие Т-клетки продуцируют более высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-17 и фактора некроза опухоли (ФНО)-γ, что приводит к провоспалительным эффектам в организме [23]. Другие цитокины, такие как ФНО-α и ИЛ-6, также связаны с резистентностью к инсулину. Уровень ФНО-α повышен в жировой ткани при ожирении и сахарном диабете, а ингибирование его экспрессии приводит к увеличению периферического поглощения глюкозы. Точно так же модуляция ФНО-α-релизинга на поверхности клетки приводит к нарушению обмена глюкозы и сосудистому воспалению [35]. ИЛ-6 тоже может влиять на секрецию инсулина: его концентрация в плазме крови обратно пропорциональна чувствительности к инсулину [74].

Высокое усвоение жира коррелирует с увеличением грамотрицательного/грамположительного бактериального коэффициента [50]. Эти данные подтверждают вывод, что кишечная микробиота может отвечать за изменения в метаболическом состоянии, а ее нарушения приводят к эндотоксемии и метаболическим заболеваниям. Диета с высоким содержанием жиров в сочетании с антибиотиками у мышей снижала показатели ЛПС плазмы крови, уменьшая появление жировой ткани, воспаления, оксидативного стресса и маркеров макрофагов, а также предотвращала гипертрофию адипоцитов и улучшала метаболические параметры сахарного диабета и ожирения [11]. Таким образом, пищевые жиры могут быть связаны с повышенным поглощением ЛПС, обусловленным изменениями микрофлоры кишечника, которые характеризуются снижением количества грамотрицательных *Bacteroides*-подобных бактерий, представителей группы *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccoides* и бифидобактерий [81].

Хотя принято считать, что нерастворимые волокна зерновых благотворно влияют на последующее брожение в толстой кишке [64], до сих пор неясно, почему при их применении снижается риск формирования сахарного диабета. Исследование М. О. Weiskert и соавт. показало, что в течение первых шести недель диеты с большим содержанием зерновых волокон у пациентов с избыточной массой тела наблюдается увеличение чувствительности к инсулину. Но после 18 недель никаких существенных различий уже не наблюдалось по сравнению с контролем и диетой с высоким содержанием белка [21]. Кроме того, зерновая диета не сопровождалась изменениями в составе

микрофлоры кишечника ни после шести недель, ни после 18 недель соблюдения диеты [10]. Таким образом, за эти эффекты могут быть ответственны другие механизмы.

Уместно также сказать, что большинство результатов с использованием диеты или лекарств, как правило, получают из краткосрочных исследований, что затрудняет формулирование выводов для человека с пищевыми привычками, которые присутствуют на протяжении большей части его жизни. Например, метаболические эффекты потребления гуаровой смолы могут быть полностью противоположными в зависимости от продолжительности ее введения [20]. Кроме того, неясно, могут ли полученные результаты из исследований с использованием животных моделей быть применимы к человеку, так как они представляют различия в отношении состава микрофлоры кишечника и диеты.

Лучшей нехирургической стратегией для реверсирования ожирения у пациентов с метаболическим синдромом должны быть небольшие, но долгосрочные изменения в диете и физической активности, которые создадут отрицательный энергетический баланс [42]. Схемы лечения, которые регулируют энергетический баланс, предполагают, что микроорганизмы могут обладать существенным совокупным эффектом в лечении обсуждаемой патологии. Комплексное использование антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков может привести к неспецифической модуляции микрофлоры кишечника. Применение антибиотиков оправдано при выраженном изменении микробного пейзажа кишечника, особенно в сочетании с синдромом избыточной тонкокишечной бактериальной контаминации (SIBOS). С этой целью рекомендуются антибиотики-энтеросептики широкого спектра действия, к которым относится рифаксимин. Исследования показывают, что рифаксимин высоко эффективен при SIBOS у 80% пациентов [1]. Высокие дозы рифаксимины (1200 или 1600 мг/сут) являются более эффективными, чем стандартные (600 или 800 мг/сут) [30].

После получения обнадеживающих результатов у животных [28, 69], эффекты применения защищенных энтеросолюбильных пробиотиков (живые бактерии, которые могут осуществлять колонизацию толстой кишки) и пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды, такие как инулин и олигофруктоза, которые могут повысить рост полезных синантропных организмов, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) были исследованы в ряде контролируемых испытаний. В рандомизированных контролируемых исследованиях продолжительностью не более 6 месяцев с участием небольшого количества испытуемых (<50 участников) оценивались суррогатные маркеры, а не клинические конечные точки. В этих исследованиях изучались обоснованные механизмы действия пребиотиков и пробиотиков, например, быстрое насыщение и снижение потребления калорий, снижение уровня глюкозы и проявлений системного воспаления [37, 60, 75].

Новое исследование компании Danisco выявило, что пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* (B420) может существенно повысить метаболизм,

противодействуя негативным последствиям диеты с высоким содержанием жиров. Результаты этого исследования показали, что пробиотическое лечение привело к значительному снижению системного воспаления и метаболической эндотоксемии. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание было проведено с участием 87 больных с высоким ИМТ, которые получали *Lactobacillus gasseri* (LG2055) [65]. В этом исследовании пробиотик LG2055 был представлен в качестве дополнительной культуры в йогурте, которая была добавлена к обычным йогуртовым культурам *Streptococcus thermophilus* и *L. Delbrueckii* (подвид *Bulgaricus*); йогурт без LG2055 был использован в качестве плацебо. Результаты этого исследования показали, что применение пробиотического штамма значительно редуцировало абдоминальное ожирение, массу тела, продемонстрировав свое благотворное влияние на метаболические нарушения. В последующем исследовании те же авторы оценивали степень висцерального ожирения и уровень SICAM-1 (солюбибельной молекулы межклеточной адгезии 1) в крови, как воспалительного маркера, который увеличивается при ожирении [34]. Результаты исследования показали, что пробиотический штамм ингибирует увеличение висцеральных адипоцитов и регулирует содержание SICAM-1 в крови.

В следующем исследовании пациентам с ожирением назначались *L. rhamnosus* PL60 и *L. plantarum* PL62 [63]. Через 8 нед. приема *L. rhamnosus* PL60 у испытуемых снижалась масса тела за счет значительного уменьшения белой жировой ткани, при этом пациенты не меняли пищевое поведение. Добавки полифенолов к пробиотикам в рационе также были предложены для похудения [47]. Эти диетические стратегии с пробиотиками и полифенолами могут в будущем использоваться для достижения и поддержания нормальной массы тела у тучных людей.

Таким образом, можно сформулировать эффекты пробиотиков в отношении массы тела, гомеостаза глюкозы, липидного профиля плазмы крови и сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [67]:

- модуляция кишечной микрофлоры;
- индуцирование пролиферации энтероэндокринных L-клеток и модуляция глюкагонподобного пептида 1, пептида YY и грелина;
- уменьшение системного воспаления и метаболической эндотоксемии;
- модуляция системного воспаления у тучных людей;
- значительное уменьшение абдоминального ожирения, массы тела, благотворное влияние на нарушения обмена веществ;
- ингибирование накопления массы тела и висцерального жира;
- предотвращение увеличения массы тела и жировой ткани при диете, вызывающей увеличение массы тела;
- улучшение липидного профиля.

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость бактерий. Как указывалось выше,

пробиотическими свойствами обладают только живые микробы. Более того, целым рядом работ показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 КОЕ [67]. Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Например, добавление бифидобактерий в кефир не гарантирует их сохранности и способности к вегетации; жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения (например, температурный режим). Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору. Доказано, что лишь небольшое количество штаммов лактобактерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* Shirota) и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство же микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [7], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. D. Pochart [46] продемонстрировал, что из 10^8 КОЕ лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 , после приема такого же количества в йогурте — 10^4 КОЕ, а после приема той же дозы в открытом виде в виде порошка микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например, *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363 почти полностью погибают, что может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны бактерий в результате воздействия желчных кислот. Выживание же большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Согласно К. Kailasapathy [70], многие штаммы (например, лактобациллы из кисломолочных продуктов) либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков. Поэтому для коррекции кишечной микрофлоры необходимо выбирать только проверенные качественные пробиотики, которые обладают всеми степенями защиты и «работают» только в тех отделах кишечника, где это необходимо.

Ожирение и связанные с ним осложнения наносят основной ущерб состоянию здоровья человека и имеют значительные экономические последствия в глобальном масштабе. Доказательства, представленные нами, наводят на мысль, что микрофлора кишечника играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, развитии и прогрессировании ожирения и связанных с ним расстройств обмена веществ. Манипуляции с кишечной флорой могут стать средством для потенциальной таргетной терапии метаболического синдрома. Регулярное употребление в пищу сбалансированных комплексов веществ с про- и пре-

биотическими эффектами позволяет восстановить качественно-количественный состав микрофлоры пищеварительного тракта и как следствие — снизить риск ожирения, стабилизировать метаболизм и энергообмен у людей, избыточная масса которых обусловлена кишечным дисбиозом и взаимосвязанными проблемами здоровья.

Литература:

1. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 52–56.
2. Alberti K. G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // Diabet Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539–553.
3. Alberti K. G. The metabolic syndrome: a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
4. Alcock J. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms / J. Alcock, C. C. Maley, C. A. Aktipis // BioEssays. — 2014. — Vol. 36, No 10. — P. 940–949.
5. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 444, No 7122. — P. 1027–1038.
6. Bacterial community variation in human body habitats across space and time / E. K. Costello, C. L. Lauber, M. Hamady [et al.] // Science. — 2009. — Vol. 326. — P. 1694–1697.
7. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut / A. Bezkorovainy // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73, No 2. — P. 399S–405S.
8. Bifidobacterium animalis AH7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo / D. O'Mahony, S. Murphy, T. Boileau [et al.] // BMC Immuno. — 2010. — Vol. 11. — P. 63.
9. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms / H. V. Lin, A. Frassetto, E. J. Kowalik [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, No 4. — P. e35240.
10. Changes in dominant groups of the gut microbiota do not explain cereal-fiber induced improvement of whole-body insulin sensitivity / M. O. Weickert, A. M. Arafat, M. Blaut [et al.] // Nutr. Metab. — 2011. — Vol. 8. — P. 90.
11. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P. D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 1470–1481.
12. Cuche G. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway / G. Cuche, J. C. Cuber, C. H. Malbert // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279, No 5. — P. G925–930.

13. Darzi J. Do SCFA have a role in appetite regulation? / J. Darzi, G. S. Frost, M. Robertson // *Proc. Nutr. Soc.* — 2011. — Vol. 70, No 1. — P. 119–128.
14. Dasu M. R. Toll-like receptors and diabetes: a therapeutic perspective / M. R. Dasu, S. Ramirez, R. R. Isseroff // *Clin. Sci.* — 2012. — Vol. 122, No 5. — P. 203–214.
15. Development of the human infant intestinal microbiota / C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio [et al.] // *PLoS Biol.* — 2007. — Vol. 5. — P. e177.
16. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans / B. D. Muegge, J. Kuczynski, D. Knights [et al.] // *Science.* — 2011. — Vol. 332. — P. 970–974.
17. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J. P. Furet, L. C. Kong, J. Tap [et al.] // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 3049–3057.
18. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein [et al.] // *Science.* — 2005. — Vol. 308. — P. 1635–1638.
19. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, M. C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87. — P. 534–538.
20. Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice / F. Isken, S. Klaus, M. Osterhoff [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2010. — Vol. 21. — P. 278–284.
21. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans / M. O. Weickert, M. Roden, F. Isken, D. Hoffmann [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94. — P. 459–471.
22. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 / B. S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, No 43. — P. 16767–17210.
23. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes / M. Jaganathan-Bogdan, M. E. McDonnell, H. Shin [et al.] // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 186. — P. 1162–1172.
24. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes / U. Ozcan, Q. Cao, E. Yilmaz [et al.] // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P. 457–461.
25. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans / R. Jumpertz, D. S. Le, P. J. Turnbaugh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94, No 1. — P. 58–65.
26. Evolution of mammals and their gut microbes / R. E. Ley, M. Hamady, C. Lozupone [et al.] // *Science.* — 2008. — Vol. 320. — P. 1647–1651.
27. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice / A. M. Caricilli, P. K. Picardi, L. L. de Abreu [et al.] // *PLoS Biol.* 2011. — Vol. 9. — P. e1001212.
28. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice / M. Membrez, F. Blancher, M. Jaquet [et al.] // *FASEB.* — 2008. — Vol. 22. — P. 2416–2426.
29. Gut microbiota: the neglected endocrine organ / G. Clarke, R. M. Stilling, P. J. Kennedy [et al.] // *Mol. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 1. — P. 108.
30. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth / E. Scarpellini, M. Gabrielli, C. E. Lauritano [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, No 7. — P. 781–786.
31. Hill J. O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective / J. O. Hill // *Endocr. Rev.* — 2006. — Vol. 27. — P. 750–761.
32. Hopkins M. J. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles / M. J. Hopkins, R. Sharp, G. T. MacFarlane // *Gut.* — 2001. — Vol. 48. — P. 198–205.
33. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Bäckhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson, J. I. Gordon // *Science.* — 2005. — Vol. 307. — P. 1915–1920.
34. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice / H. Y. Lee, J. H. Park, S. H. Seok [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — Vol. 1761. — P. 736–744.
35. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans / A. Monroy, S. Kamath, A. O. Chavez [et al.] // *Diabetologia.* — 2009. — Vol. 52. — P. 2169–2181.
36. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet / M. Bjursell, T. Admyre, M. Göransson [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 300, No 1. — P. E11–20.
37. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast / A. C. Nilsson, E. M. Ostman, J. J. Holst, I. M. Björck // *J. Nutr.* 2008. — Vol. 138. — P. 732–739.
38. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 576–585.
39. Karra E. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity / E. Karra, K. Chandarana, R. L. Batterham // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 587, Pt 1. — P. 19–25.
40. Kim D. Y. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection / D. Y. Kim, M. Camilleri // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2698–2709.
41. Knockout of toll-like receptor-2 attenuates both the proinflammatory state of diabetes and incipient diabetic nephropathy / S. Devaraj, P. Tobias, B. S. Kasinath, R. Ramsamooj [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31. — P. 1796–804.
42. Korner J. To eat or not to eat — how the gut talks to the brain / J. Korner, R. I. Leibe // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 926–928.
43. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // *Science.* — 2011. — Vol. 334. — P. 105–108.

44. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics / M. Lyte // *BioEssays*. — 2011. — Vol. 33. — P. 574–581.
45. Mackie R. I. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract / R. I. Mackie, A. Sghir, H. R. Gaskins // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 69. — P. 1035S–1045S.
46. Madsen K. I. The use of probiotics in gastrointestinal disease / K. I. Madsen // *Can. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15, No 12. — P. 817–822.
47. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions / H. M. Rashmi, R. Namita [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 16, No 1. — P. 20–27.
48. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice / F. Bäckhed, J. K. Manchester, C. F. Semenkovich, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104, No 3. — P. 979–984.
49. Meta HIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // *Nature*. — 2010. — Vol. 464. — P. 59–65.
50. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1761–1772.
51. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5 / M. Vijay-Kumar, J. D. Aitken, F. A. Carvalho [et al.] // *Science*. — 2010. — Vol. 328, No 5975. — P. 228–3110.
52. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // *Nature*. — 2006. — Vol. 444. — P. 1022–1023.
53. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwartz, D. Taras, K. Schafer [et al.] // *Obesity (SilverSpring)*. — 2010. — Vol. 18. — P. 190–195.
54. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes / X. Wu, C. Ma, L. Han [et al.] // *Curr. Microbiol.* — 2010. — Vol. 61. — P. 69–78.
55. Molecular mechanisms of insulin resistance / S. Schinner, W. A. Scherbaum, S. R. Bornstein, A. Barthel // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 674–682.
56. Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy / M. Baraldi, R. Avallone, L. Corsi [et al.] // *Metab. Brain Dis.* — 2009. — Vol. 24. — P. 81–93.
57. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* — 2006. — Vol. 7. — P. 688–693.
58. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola, K. M. Tuohy // *Genes Nutr.* — 2011. — Vol. 6, No 3. — P. 241–260.
59. Ouwehand A. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood / A. Ouwehand, E. Isolauri, S. Salminen // *Eur. J. Nutr.* — 2002. — Vol. 41. — P. 132–137.
60. Parnell J. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults / J. A. Parnell, R. A. Reimer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 1751–1759.
61. Peripheral neural targets in obesity / A. J. Page, E. Symonds, M. Peiris [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 166, No 5. — P. 1537–5810.
62. PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans / B. C. Field, A. M. Wren, V. Peters [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59, No 7. — P. 1635–1910.
63. Rastmaneh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction / R. Rastmaneh // *Chem. Biol. Interact.* — 2011. — Vol. 189. — P. 1–8.
64. Reduced energy intake at breakfast is not compensated for at lunch if a high-insoluble-fiber cereal replaces a low-fiber cereal / A. Hamedani, T. Akhavan, R. A. Samra, G. H. Anderson // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 1343–1349.
65. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial / Y. Kadooka, M. Sato, K. Imaizumi [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 64. — P. 636–643.
66. Rhee S. H. Basic and translational understandings of microbial recognition by toll-like receptors in the intestine / S. Rhee // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 17, No 1. — P. 28–34.
67. Saavedra J. M. Clinical applications of probiotic agents / J. M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, No 6. — P. 1147S–1151S.
68. Samuel B. S. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism / B. S. Samuel, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103, No 26. — P. 10011–10610.
69. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia / P. D. Cani, A. M. Neyrinck, F. Fava [et al.] // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 2374–2383.
70. Sepsis Associated With Probiotic Therapy *Lactobacillus* / M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 178–181.
71. Shen J. The gut microbiota, obesity and insulin resistance / J. Shen, M. S. Obin, L. Zhao // *Mol. Aspects Med.* — 2013. — Vol. 34, No 1. — P. 39–58.
72. Sommer F. The gut microbiota — masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Bäckhed. // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 227–238.
73. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract / G. Eisenhofer, A. Aneman, P. Friberg, D. Hooper [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3864–3871.
74. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes / J. J. Senn, P. J. Klover, I. A. Nowak [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 13740–13746.
75. The effect of a probiotic on hepatic steatosis / S. F. Solga, G. Buckley, J. M. Clark [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42. — P. 1117–1119.

76. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Bäckhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, No 44. — P. 15718–2310.
77. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract / E. G. Zoetendal, A. D. L. Akkermans, W. M. Akkermans-van Vliet [et al.] // Microb. Ecol. Health Dis. — 2001. — Vol. 13. — P. 129–134.
78. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by toll-like receptor-5 / F. Hayashi, K. D. Smith, A. Ozinsky [et al.] // Nature. — 2001. — Vol. 410, No 6832. — P. 1099–10310.
79. The probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 inhibits enlargement of visceral adipocytes and upregulation of serum soluble adhesion molecule (sICAM-1) in rats / Y. Kadooka, A. Ogawa, K. Ikuyama [et al.] // Int. Dairy J. — 2011. — Vol. 30. — P. 1–5.
80. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // J Clin Invest 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.
81. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells / M. W. Hornef, T. Frisan, A. Vandewalle [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 195. — P. 559–570.
82. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 913–917.
83. Tremaroli V. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism / V. Tremaroli, F. Bäckhed // Nature. — 2012. — Vol. 489. — P. 242–249.
84. Vague J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité / J. Vague // Presse Med. — 1947. — Vol. 30. — P. 339–340.
85. Winder W. W. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes / W. W. Winder, D. G. Hardie // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277, No 1. — P. E1–10.

УДК 1.616.34–008.87

RU Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром — что общего?

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: кишечная микрофлора, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, пробиотики

В статье освещены проблемы взаимоотношений кишечного микробиома человека с проявлениями метаболического синдрома. Изменения бактериальных кишечных пропорций при ожирении захватили внимание

ученых во всем мире, особенно в связи с их влиянием на метаболизм. Увеличение доли *Firmicutes* и *Actinobacteria* и снижение удельного веса *Bacteroidetes* связано с повышением уровня липополисахаридов в сыворотке крови, резистентности к инсулину, увеличением массы тела и других коморбидных проявлений метаболического синдрома. Механизмы, лежащие в основе этой междисциплинарной проблемы, активно изучаются для оптимизации профилактики и лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

УДК 1.616.34–008.87

UA Микробний пейзаж кишечника і метаболічний синдром — що спільного?

К. Ю. Плотнікова

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: кишкова мікрофлора, метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, пробіотики

У статті висвітлено проблеми взаємовідносин кишкового микробиома людини з проявами метаболічного синдрому. Зміни бактеріальних кишкових пропорцій при ожирінні захопили увагу вчених в усьому світі, особливо у зв'язку з їх впливом на метаболізм. Збільшення частки *Firmicutes* і *Actinobacteria* та зниження питомої ваги *Bacteroidetes* пов'язано з підвищенням рівня ліпополісахаридів у сироватці крові, резистентності до інсуліну, збільшенням маси тіла та інших коморбідних проявів метаболічного синдрому. Механізми, що лежать в основі цієї міждисциплінарної проблеми, активно вивчаються для оптимізації профілактики і лікування ожиріння і цукрового діабету 2-го типу.

EN Metabolic syndrome and intestinal microflora: what is in common?

E. Y. Plotnikova

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: intestinal microflora, metabolic syndrome, diabetes, obesity, probiotics

The article highlights the problem of the correlation between human intestinal microbiome and metabolic syndrome. Changes in bacterial intestinal proportions upon obesity captured the attention of scientists around the world, especially in relation to their effect on the metabolism. Increasing proportion of *Firmicutes* and *Actinobacteria* and decrease of *Bacteroidetes* are associated with increased levels of serum lipopolysaccharides, insulin resistance, weight gain, and other co-morbid manifestations of the metabolic syndrome. The mechanisms, underlying this interdisciplinary problem, are actively studied to optimize the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes.