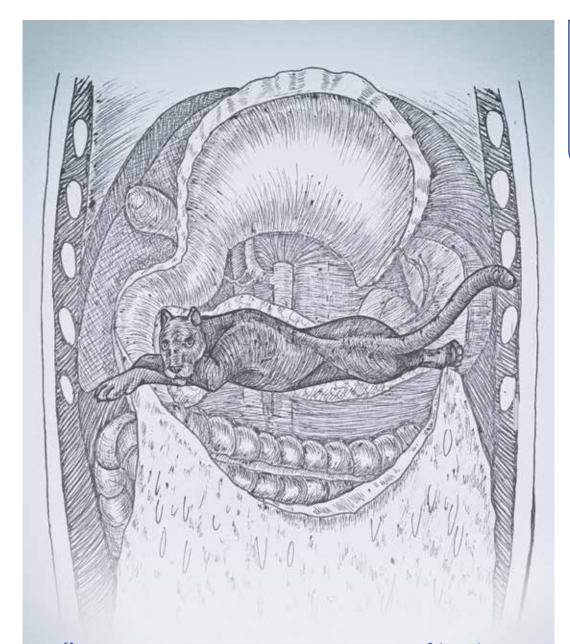
DECTHIK

№3 (32) АВГУСТ 2016

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ



«Как нежащаяся пантера, уложила она голову в изгиб двенадцатиперстной кишки, распластала тонкое тело на аорте, убаюкивающей ее мерными движениями, а чуть изогнутый хвост беспечно отклонила в ворота селезенки — затаившийся красивый хищник, который неожиданно при болезни может нанести непоправимый вред: так и поджелудочная железа — прекрасна, как ангел небесный, как демон, коварна и зла».

А. А. Голубев



ЕВРОПЕЙСКИЙ МАСТЕР-КУРС «ПАНКРЕАТОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ»

Н. Б. Губергриц

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: TERRA INCOGNITA СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Я. С. Циммерман

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks

СПІЛЬНІ ЕТІОПАТОГЕНЕ-ТИЧНІ АСПЕКТИ АСКАРИДОЗУ І ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ: ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Л. С. Бабінець, Ю. В. Дроняк



Белый Уголь®



Белиссимо! Сверхвысокодисперсно!

Белый Уголь®— непревзойденная сорбция сверхвысокодисперсного диоксида кремния в таблетированной форме



- Оригинальное действующее вещество сверхвысокодисперсный диоксид кремния ТМ Aerosil®, Evonik-Degussa, Германия
- Особая технология таблетирования с предварительной грануляцией
- IV поколение энтеросорбентов с площадью активной поверхности 400 м²/г

OMNIFARMA

натуральные средства с доказанной эффективностью

02095, Киев, ул. Княжий Затон, 21, офис 12 тел/факс: 044 577-57-37 (38,39)



УКРАИНСКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN PANCREATIC CLUB

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ HERALD OF PANCREATIC CLUB

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Протокол №8 от 01.06.2016 г.

ОСНОВАТЕЛИ:

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

Свидетельство о государственной регистрации КВ №15708 - 4180P 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. Семьи Стешенко, 1, оф. 2 03148, г. Киев, Украина. тел/факс +38 044 500 87 03 e-mail: redmed.dir@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45 моб. 050 500 67 03 e-mail: redmed.dm@gmail.com

www.redmed.com

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов ответственный секретарь В. В. Аржаев проф., д. мед. н. Э. И. Архий проф., д. мед. н. О. Я. Бабак ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая проф., д. мед. н. М. М. Каримов проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко зам. главного редактора проф., д. мед. н. А. П. Кошель проф., д. мед. н. Ю. В. Линевский зам. главного редактора проф., д. мед. н. В. Г. Передерий проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова О.П. Ревко проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеенко проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов проф., д. мед. н. И. В. Хомяк проф., д. мед. н. Т. Н. Христич проф., д. мед. н. С. С. Чубенко проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин

доц., к. мед. н. О. В. Швец

Материалы рекламного характера обозначаются знаком ®. Ответственность за их содержание несет рекламодатель. Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации необходимых ссылок, предусмотренных законодательством. Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение. Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности. Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

НА ОБЛОЖКЕ



Поджелудочную железу с чёрной пантерой сравнивал не только профессор-хирург А. А. Голубев, но и выдающийся российский патолог проф. А. И. Абрикосов. Такое сравнение основано как на анатомической ассоциации (головка, тело, хвост железы), так и на особенностях течения заболеваний поджелудочной железы (упорное, иногда с тяжёлыми осложнениями), на сложности лечения (часто резистентность к лечению и даже неуправляемость).





СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
НОВОСТИ КЛУБА
Европейский мастер-курс «Панкреатология: прошлое, настоящее и будущее. Диагностика и лечение» Н.Б.Губергриц
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии Я. С. Циммерман 8
Рапстеаs divisum — особенность или аномалия? Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко
0Б30РЫ
Острый панкреатит P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks
Современные представления об этиологии хронического панкреатита А. Н. Казюлин
Спільні етіопатогенетичні аспекти аскаридозу і хронічного панкреатиту: оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря Л. С. Бабінець, Ю. В. Дроняк
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов
Особливості клінічного перебігу та хірургічного лікування хронічного панкреатиту з ознаками біліарної гіпертензії В. І. Пилипчук
Морфологічні зміни судин підшлункової залози при гострому некротичному панкреатиті в похилому і старечому віці І. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко
Оцінка ефективності застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу К. В. Ферфецька

Н. Б. Губергриц

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

Дорогие коллеги!

Вот остался позади Европейский мастер-курс по панкреатологии, который мы провели в Киеве в конце мая. С удовлетворением могу сказать, что он удался. Все наши зарубежные коллеги выполнили свое обещание и приехали к нам, прочитали лекции, причем многие читали по 2–3 лекции. Были освещены основные вопросы панкреатологии — на высоком современном уровне.

Некоторые слушатели не совсем поняли все детали в лекциях проф. Алексея Тепикина (Великобритания) и проф. Маттиаса Лёра (Швеция), которые были прочитаны в рамках секции «Базисная панкреатология для клиницистов». Но я считала и считаю обязательным, чтобы врачи постепенно знакомились с основами физиологии и патофизиологии заболеваний поджелудочной железы. Ведь именно из них возникают идеи и направления диагностики и лечения. Этому и была посвящена лекция проф. Маттиаса Лёра о таргетной терапии аденокарциномы поджелудочной железы — это и есть связь между теорией и практикой, с которой связаны «рывок» и надежды в лечении все еще фатального рака поджелудочной железы. А лекция Алексея Тепикина еще ждет, чтобы из нее «проросли зерна» практики.

Конечно, были и недостатки. Но они носили исключительно технический характер. Наиболее значительным недостатком считаю то, что во второй день мастер-курса возникла необходимость в перестановке лекций из-за особенностей наших украинских лекторов. Я не смогла быть слишком твердой и пошла навстречу коллегам, которые аргументировали перестановку своими делами. А в результате пострадали врачи, которые хотели послушать конкретные лекции. За рубежом такие изменения были бы невозможны. Нам нужно учиться дисциплине и уважению к аудитории. Нужно не стесняться задавать лекторам вопросы. Они были, но на конгрессах европейского уровня вопросов больше. Уверена, что врачи стеснялись и не решались вступать в дискуссии.

Более 400 врачей получили европейские сертификаты. Особенно было приятно встретить наших чле-



нов Клуба из Молдовы, Беларуси, Грузии, Казахстана. Надеюсь, что в следующий раз слушателей будет больше. Полагаю, что за настоящие «неконъюнктурные» знания нужно платить. Оплата была небольшой, но наши врачи к этому не привыкли. Кроме того, мастер-курс совпал со съездом онкологов Украины (это получилось по объективным причинам). Кстати, горжусь, что названия препаратов не произносились. Да и вообще — все было максимально объективно и не «заангажировано».

Благодарю всех, кто помогал в организации: компанию Worldservice, главного диетолога МЗ Украины доц., канд. мед. наук О. В. Швеца, наших коллегхирургов из Национального института хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины, студентов-волонтеров из Национального медициского университета им. А. А. Богомольца (особенно Александра Соколенко), всех членов Украинского Клуба панкреатологов за техническую и моральную поддержку. Большую помощь в организации оказал Asst. Prof. Stephan Нааѕ из Каролинского университета (Швеция). Конечно, благодарю спонсоров и всех, кто поддержал идею проведения мастер-курса.

Наши гости остались очень довольны теплым приемом. Мы сумели показать, что Украина — это Европа. Пусть у нас еще есть особенности, но мы хотим и можем проводить настоящие европейские мероприятия. Я надеюсь и верю, что когда-нибудь мы проведем мастер-курс и в моем родном украинском Донецке, и мои ученики смогут принять в нем участие.

А пока для тех членов Клуба, кто не смог приехать, сообщаю, что лекции будут размещены на сайте нашего Клуба www.pancreatology.com.ua.

Все будет хорошо, если мы все вместе будем для этого работать!

616.37:001.83/.92(4)+616.37-07-08

Европейский мастер-курс «Панкреатология: прошлое, настоящее и будущее. Диагностика и лечение»

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: панкреатология, острый и хронический панкреатит, кистозные образования поджелудочной железы, опухоли поджелудочной железы, диагностика, лечение

26–27 мая в Киеве в Украинском доме состоялся обучающий курс для терапевтов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, семейных врачей по диагностике и лечению основных заболеваний поджелудочной железы: острого и хронического панкреатита, кистозных образований, нейроэндокринных опухолей и аденокарциномы.

Мастер-курс проводился под эгидой Европейского Клуба панкреатологов и Каролинского университета (Стокгольм, Швеция). Главным организатором выступил Украинский Клуб панкреатологов.

В открытии мастер-курса приняли участие ученый секретарь Европейского Клуба панкреатологов проф. Реter Hegyi (Венгрия), президент Украинского Клуба панкреатологов проф. Н. Б. Губергриц, главный гастроэнтеролог МЗ Украины чл.-кор. НАМНУ, проф. Н. В. Харченко, главный хирург МЗ Украины проф. А. Ю. Усенко, президент Украинской гастроэнтерологической ассоциации проф. О. Я. Бабак, первый проректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького проф. П. Г. Кондратенко.

С вступительной лекцией мастер-класса «Панкреатология: история и перспективы» выступила проф. Н. Б. Губергриц. Она рассказала об основных вехах в истории изучения анатомии, физиологии, патологии поджелудочной железы, о развитии диагностики, терапевтического и хирургического лечения основных заболеваний. Особо была отмечена роль украинских ученых: врача из Харькова А. Я. Данилевского, академика А. А. Шалимова, академика М. М. Губергрица, проф. А. Я. Губергрица.

Подробный доклад об эпидемиологии заболеваний поджелудочной железы в Украине сделал проф. Ю. М. Степанов. В своем докладе он обратил внимание на то, что основной мировой тенденцией является использование ферментных препаратов в форме минимикросфер, что позволяет максимально прибли-

зить пищеварение к физиологическому. О факторах риска и профилактике заболеваний поджелудочной железы доложила проф. Г. Д. Фадеенко, о коморбидных заболеваниях и лечении — проф. О. Я. Бабак.

Специальная секция была посвящена визуализации при заболеваниях поджелудочной железы. С докладами выступили проф. Stephan Haas (Швеция), проф. А. А. Литвин (Беларусь), доц. С. В. Музыка (Украина). Особое внимание было уделено диагностическим возможностям эндосонографии в Украине. Обратил на себя внимание слушателей доклад доц. С. В. Музыки, который был сделан совместно с проф. Н. Б. Губергриц. Докладывались клинические случаи, когда была необходимость в эндосонографии, затем результаты исследования и лечебные действия в соответствии с этими результатами.

Большая сессия была посвящена хроническому панкреатиту: разбирались вопросы диетологии (проф. Н. В. Харченко), лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (проф. Stephan Haas, Швеция и проф. Matthias Lohr, Швеция). Докладчики обосновали необходимость применения «золотого стандарта» современной заместительной терапии — минимикросферического ферментного препарата с энтеросолюбильной оболочкой Креона в дозе 40–50 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи и 20–25 тыс. ЕД липазы на промежуточный прием пищи в течение длительного времени (обычно пожизненно). Важным пунктом, на который отдельно обратил внимание проф. Matthias Lohr, является размер частиц используемого ферментного препарата. Препараты в минимикросферах позволяют обеспечить более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами. Такие особенности связаны, в первую очередь, с более равномерным смешиванием с химусом и большей площадью контакта с ним у ферментного препарата в форме минимикросфер. Подробные рекомендации по лечению хронического панкреатита представил проф. Akos Szuks (Венгрия). Специальная лекция была посвящена купированию панкреатической боли (проф. Stephan Haas, Швеция). Значению генетического тестирования у детей и взрослых с панкреатитом уделили внимание в своих лекциях проф. Joachim Mossner (Германия) и Alexandra Demcsak (Венгрия). В последние годы показано, что роль генетических особенностей в этиологии и патогенезе панкреатитов очень велика, и сведения, изложенные в лекциях, крайне важны для диагностики и лечения пациентов в Украине.

Подробно о методах хирургического лечения хронического панкреатита доложили проф. Guralp Ceyhan (Германия) и проф. А. Ю. Усенко (Украина).

Параллельно 26 мая во втором зале проходило заседание по эндокринным аспектам панкреатологии, посвященное панкреатогенному сахарному диабету, патологии поджелудочной железы на фоне ожирения и метаболического синдрома (выступили проф. И. Н. Скрыпник, проф. Л. Н. Журавлева, доц. Н. Н. Жердева, Украина). Разбирались нерешенные вопросы хирургии поджелудочной железы (доклады проф. В. И. Егорова, Россия, проф. В. Н. Клименко, Украина). Интересной была лекция проф. Н. В. Драгомирецкой о реабилитации и санаторно-курортном лечении больных с патологией поджелудочной железы.

Второй день мастер-класса был преимущественно посвящен диагностике и лечению опухолей поджелудочной железы. Своим опытом в этом отношении поделились проф. Tobias Keck (Германия), проф. Guralp Ceyhan (Германия), проф. В. М. Копчак и д-р мед. наук К. В. Копчак (Украина). О диагностике и лечении кистозных опухолей поджелудочной железы доложил проф. Marco del Chiaro (Швеция).

Отдельная сессия была посвящена теоретическим основам панкреатологии для клиницистов. О перспективах таргетной терапии аденокарциномы поджелудочной железы доложил проф. Matthias Lohr (Швеция), о ранних механизмах развития острого панкреатита и рака поджелудочной железы доложил проф. Alexey Tepikin (Великобритания).

Особое внимание привлекла секция, в которой были представлены международные и европейские рекомендации по диагностике и лечению острого панкреатита (проф. Peter Hegyi, Венгрия), хронического панкреатита (проф. Matthias Lohr, Швеция), кистозных опухолей поджелудочной железы (проф. Marco del Chiaro, Швеция), аденокарциномы поджелудочной железы (д-р мед. наук К. В. Копчак, Украина).

Ученый секретарь Европейского Клуба панкреатологов проф. Реter Hegyi в рамках специальной сессии вместе со своими коллегами из Венгрии подробно рассказал о протоколах исследований по панкреатологии в Центральной и Восточной Европе (по острому панкреатиту у взрослых и детей) и пригласил украинских врачей участвовать в этой работе. Интересным было сообщение доктора Grigoriy Lapshin (Германия), который рассказал о реестре пациентов с заболеваниями поджелудочной железы в Германии и предложил вносить в этот реестр больных из Украины с последующей возможностью анализировать данные и участвовать в публикациях.

Во втором зале 27 мая разбирались вопросы диагностики и лечения острого панкреатита (доклады проф. А. И. Дронова, проф. П. Г. Кондратенко, проф. Я. М. Сусака, проф. И. В. Хомяка, Украина). Современные подходы к питанию при остром панкреатите изложил главный диетолог МЗ Украины доц. О. В. Швец. Особое внимание привлек доклад Dr. Philip Abraham (Индия), посвященный новому ингибитору ферментов Улинастатину (в ближайшее время поступит на фармацевтический рынок Украины) для лечения острого панкреатита.

Все лекции и доклады мастер-курса были основаны на результатах доказательных исследований.

Слушатели мастер-курса (более 400 врачей) получили европейские сертификаты.

Гости (16 лекторов) остались довольны теплым приемом, организацией, культурной программой.

На сайте Украинского Клуба панкреатологов (pancreatology.com.ua) в ближайшее время будет размещено видео основных докладов.

Дорогие коллеги! Мы не оставляем надежды проведения в Украине встречи Европейского Клуба панкреатологов, которая откладывается из-за ситуации в нашей стране, и делаем все для достижения нашей цели. Гости убедились, что Украина — процветающая европейская страна с большими перспективами.

Добро пожаловать в мир панкреатологии!



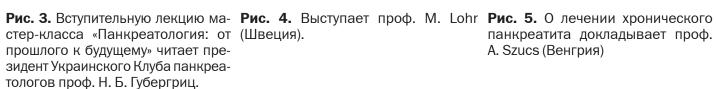
Рис. 1. 26 мая 8:00. Начинается регистрация.



Рис. 2. Открытие мастер-курса.

НОВОСТИ КЛУБА









панкреатита докладывает проф. A. Szucs (Венгрия)



читает лекцию о генетической пред- (Украина). расположенности к панкреатиту.





Рис. 6. Проф. J. Mossner (Германия) **Рис. 7.** Выступает проф. А. Ю. Усенко **Рис. 8.** Врачи «впитывают» знания.

616.37:001.83/.92(4)+616.37-07-08

«Панкреатология: прошлое, настоящее и будущее. Диагностика и лечение»

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: панкреатология, острый и хронический панкреатит, кистозные образования поджелудочной железы, опухоли поджелудочной железы, диагностика, лечение

В статье представлен отчет о мастер-курсе «Панкреатология: прошлое, настоящее и будущее. Диагностика и лечение», проведенном в Киеве 26–27 мая 2016 г. Кратко представлена программа курса, основные направления диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы, а также перспективы панкреатологии в мире и в Украине.

616.37:001.83/.92(4)+616.37-07-08

Свропейський майстер-курс «Панкреатологія: минуле, теперішнє і майбутнє. Діагностика та лікування»

Н. Б. Губергріц

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: панкреатологія, гострий і хронічний панкреатит, кістозні утворення підшлункової залози, пухлини підшлункової залози, діагностика, лікування

У статті представлений звіт про майстер-курс «Панкреатологія: минуле, теперішнє і майбутнє. Діагностика та лікування», проведений у Києві 26–27 травня 2016 р. Стисло викладена програма курсу, основні напрямки діагностики та лікування захворювань підшлункової залози, а також перспективи панкреатології в світі та в Україні.

EN European Master Course "Pancreatology: past, present and future. Diagnosis and therapy"

N. B. Gubergrits

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

Key words: pancreatology, acute and chronic pancreatitis, pancreatic cysts, pancreatic cancer, diagnosis, treatment

The article presents a report on the Master Course "Pancreatology: past, present and future. Diagnosis and treatment" conducted in Kiev on May 26–27, 2016. The program of the Course and main directions of diagnostics and treatment of pancreatic diseases are summarized, as well as prospects of pancreatology in the world and in Ukraine.

УДК 616.37-006.04

Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, классификация, факторы риска, клиника, диагностика, лечение

Дефиниция. Рак поджелудочной железы (ПЖ) — это злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальной ткани различных отделов ПЖ. Преобладает рак ПЖ, локализованный в ее головке (63,8%), реже поражаются тело (23,1%) и хвост ПЖ (7,1%) [3,8,12,35].

Гистологически рак ПЖ представляет собой чаще всего аденокарциному (80%), развившуюся из протокового эпителия, с различной степенью клеточной дифференцировки; реже встречается ацинарно-клеточный рак ПЖ, локализованный преимущественно в теле и хвосте ПЖ [2, 14, 36].

Распространенность. Эпидемиологические исследования указывают на то, что рак ПЖ занимает в разных странах 7–10-е место среди онкологических процессов различной локализации и 0,7% среди злокачественных опухолей пищеварительной системы [27]. Рак ПЖ несколько чаще диагностируют у мужчин (в соотношении 1,2–1,3:1), преимущественно в возрасте 60–80 лет. Особенно часто он распространен в индустриально развитых странах Европы (чаще в скандинавских государствах) и Северной Америки [27, 49].

Особенностями рака ПЖ являются: 1) длительное скрытое течение; 2) неспецифичность поздно манифестирующих клинических симптомов, имитирующих хронический панкреатит (ХП); 3) появление уже на ранних стадиях опухолевого процесса отдаленных метастазов; 4) склонность к мультицентрическому росту опухоли; 5) низкая чувствительность к химиолучевой терапии; 6) ограниченные возможности морфологической диагностики (биопсия).

Эти особенности рака ПЖ объясняют тот факт, что к моменту его диагностики отдаленные метастазы рака уже имеются у 40% больных, в связи с чем продолжительность их жизни после установления диагноза не превышает 6 месяцев, а 30% из них умирают в течение первого месяца. Выживаемость больных раком ПЖ в

течение первого года после его диагностики составляет не более 8%, а в течение 2-5 лет -1,5-5%.

Раннюю стадию рака ПЖ удается установить не чаще, чем в 3,8% случаев [1, 15, 16, 39].

Заболеваемость раком ПЖ в разных странах варьирует от 2,2–4 до 11–12,5 случаев на 100 тыс. населения, в том числе у мужчин — 9,7, а у женщин — 7,7 на 100 тыс. В США ежегодно диагностируют 37 тыс. случаев рака ПЖ; из них 33 тыс. больных умирают в течение года; в Европе ежегодная летальность составляет 40 тыс. [35]. В России частота рака ПЖ достигает 8,8 случая на 100 тыс. популяции.

Возможно, имеет значение и этнический фактор. Так, например, в США заболеваемость раком ПЖ у афроамериканцев в 2 раза выше, чем у европеоидов [49].

Важно подчеркнуть, что за последние 50 лет заболеваемость раком ПЖ неуклонно растет (в Англии за этот период она выросла в три раза), а летальность не имеет тенденции к снижению.

Таким образом, рак ПЖ остается одной из нерешенных проблем гастроэнтерологии [11, 49]. Не случайно Н. А. Скуя назвал его «коварной невидимкой» [16]. Мы же предлагаем именовать рак ПЖ «terra incognita современной гастроэнтерологии».

Этиология и патогенез рака ПЖ до сих пор не установлены, поэтому обсуждают обычно не этиологические факторы, а факторы риска (ФР), увеличивающие вероятность его развития [49].

Одним из наиболее доказанных ФР рака ПЖ является **хронический панкреатим** (ХП), который с определенным основанием можно рассматривать как предраковое заболевание [17, 46, 63].

В клинических исследованиях, выполненных методами доказательной медицины, было установлено, что в 17% случаев рак ПЖ развивается у больных, длительно страдающих ХП [5, 48, 71]. При многолетнем течении ХП риск развития рака ПЖ возрастает в 20 раз, а при такой его форме, как *наследственный* ХП, — в 60 раз [17]. Анализ анамнестических данных у больных раком ПЖ показал, что в значительной части случаев ему предшествовал ХП. Так, из 1552 длительно наблюдавшихся больных ХП в течение 10 лет рак ПЖ развился у 29 (16,5%), что значительно выше (в 15–16 раз), чем в общей популяции [2, 3, 12, 39].

Особого внимания заслуживают больные *наследственным XII* с аутосомно-доминантным типом наследования, который был впервые описан в 1957 году.

Эта форма XП характеризуется тем, что развивается, как правило, в молодом возрасте, и уже в 55-60 лет в 40-53% случаев происходит его трансформация в рак ПЖ. Было высказано предположение, что этому способствуют раннее начало клинической манифестации XП и продолжительность воспалительного процесса в ПЖ [9, 10, 31, 40, 52].

Еще одна форма XП, склонная к опухолевой прогрессии, — *тропический панкреатит* (квашиоркор), развивающийся у детей в тропической зоне Африки и в Индии при хроническом белковом голодании, который также имеет наследственные корни. Тропический XП часто протекает с экзокринной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом (СД). Как было установлено, длительно протекающий СД повышает риск развития рака ПЖ на 50–100%, хотя механизм этого процесса не ясен [66]. Клиническая манифестация СД обычно предшествует развитию рака ПЖ на 5 лет и более [12].

Муковисцидоз (МВ) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором поражение ПЖ происходит внутриутробно за счет мутации гена МВ, который был изолирован в 1989 году; в последующие годы была расшифрована и его структура [7, 19]. При МВ происходит мутация гена *CFTR*, являющегося регулятором трансмембранной проводимости, что приводит к изменениям кальций-зависимого регуляторного белка с нарушением транспорта жидкости в белковый субстрат панкреатического сока, в результате чего образуется аномальный секрет — густой и вязкий, что затрудняет его продвижение по панкреатическим протокам и приводит к их обструкции; происходит деструкция протокового, а затем и ацинарного эпителия с их замещением фиброзной тканью; развивается фиброзный кистоз ПЖ [7, 25]. МВ протекает с экзокринной недостаточностью ПЖ с момента рождения.

При МВ риск развития рака ПЖ увеличивается в 5-10 раз, причем диагностируют его уже в 40-45-летнем возрасте [2, 5, 39, 71].

При всех перечисленных клинических формах ХП, предшествующих развитию рака ПЖ, можно отметить *наличие наследственной детерминированности* [25, 50, 60].

Так, при наследственном XП наблюдается мутация гена PRSS1, кодирующего катионный трипсиноген; указывают также на мутацию гена BRCA2, увеличивающего предрасположенность к раку ПЖ [3, 10]. При тропическом XП отмечен полиморфизм гена катепсина В ($cathepsin\ B$), а при MB — мутация гена CFTR, о котором уже упоминалось, и R334W-reHa [19, 24].

О роли наследственности в развитии рака ПЖ свидетельствует также тот факт, что у кровных родственников больных раком ПЖ (первой степени родства) риск его развития повышен в 3–18 раз, в связи с чем его рекомендуют именовать «семейным раком ПЖ» (familial pancreatic cancer), при этом, как удалось установить, локус восприимчивости к раку ПЖ расположен на хромосоме 4Q32-34 [41, 67].

В канцерогенезе при раке ПЖ принимают участие гены *опухолевой супрессии* (*tumor suppression gene*): *K-ras*, *p53* и др. [51, 55, 56]. При их онкогенной

мутации утрачивается присущая им регулирующая роль в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Важными ФР развития рака ПЖ являются *дли- тельность воспалительного процесса в ПЖ* (ХП) [40, 52] и *оксидативный стресс*, повреждающий клеточный геном с развитием точечных мутаций, способствующих онкогенной трансформации ХП [4, 54].

Представлено описание *гистологических призна-ков предраковых изменений* (малигнизации) в ПЖ, которые получили наименование «*панкреатической интраэпителиальной неоплазии*» — *PanIN*. Их принято подразделять на три группы: *PanIN-h*, при которой наблюдается интраэпителиальная протоковая гиперплазия; *PanIN-2* — дисплазия низкой степени и *PanIN-3* — выраженная дисплазия протокового эпителия и/или аденокарцинома [5, 71].

Недавно были опубликованы данные о возможной роли в развитии рака ПЖ вирусного гепатита В. Было показано, что хроническое носительство HBsAg+ и реже — HBV повышает риск рака ПЖ, прежде всего в тех случаях, когда в анамнезе у больных имеется СД. Был отмечен синергизм между носительством HBsAg+ и развитием рака ПЖ, особенно у страдающих одновременно СД.

Основанием для этого предположения послужили сведения о том, что ДНК вируса гепатита В и его антигены могут локализоваться (репликация) в ткани ПЖ, способствуя развитию ХП. Таким образом, хронический гепатит В и неактивное носительство HBsAg+могут рассматриваться в качестве ФР рака ПЖ, а наличие СД оказывает синергическое влияние на этот процесс [10, 44].

Среди внешнесредовых ФР развития рака ПЖ на первом месте находится **курение**, при котором частота рака ПЖ возрастает в 2–3 раза и зависит от количества выкуриваемых сигарет и длительности курения. Отказ злостного курильщика от табакокурения снижает этот риск на 30%. Считают, что до 25–33% случаев рака ПЖ связано с курением [1, 3, 16, 22].

Еще одним ФР является избыточное употребление в пищу животных жиров и мясных продуктов, особенно в жареном и копченом виде, которые содержат канцерогены (тетрациклические амины и полициклические ароматические гидрокарбоны). Некоторые авторы причисляют к ФР рака ПЖ систематическое употребление крепкого кофе и концентрированных алкогольных напитков, но доказательств их канцерогенного действия пока недостаточно [17]. Вместе с тем необходимо учитывать, что многолетнее злоупотребление алкоголем является одним из ведущих этиологических факторов ХП, который признан предраковым заболеванием, поэтому приема алкоголя следует избегать.

В качестве ФР рака ПЖ могут выступать также **не-которые химические соединения** (бензидин, хлоргидрин, акриламид и др.), являющиеся химическими канцерогенами. Поэтому рабочие химических производств, длительно контактирующие с ними, подвергаются опасности развития рака ПЖ [2, 3, 8, 12, 14, 35].

Клиника. На ранних стадиях развития рака ПЖ характерно бессимптомное (латентное) течение

заболевания. Появление (манифестация) клинической симптоматики указывает обычно на уже распространенный опухолевый процесс с наличием регионарных, а в части случаев и отдаленных метастазов.

Специфических (патогномоничных) симптомов рака ПЖ нет. Его клинические симптомы первоначально неотличимы от симптомов активного ХП. Больных беспокоит болевой синдром в верхней части живота с иррадиацией чаще всего кзади — в сторону поясницы; реже боль распространяется влево в виде левостороннего полупояса, еще реже приобретает опоясывающий характер. Боль, как правило, сохраняется круглосуточно, усиливается в ночные часы. Одновременно появляются диспепсические явления: снижается аппетит, вплоть до анорексии (В. Х. Василенко назвал ее anorexia pancreatica) [1]: за 2–3 мес. больной теряет 10–20 кг; появляются тошнота и рвота, не приносящие облегчения, и др.

Важным этапом, указывающим на прогрессирование патологического процесса, является появление желтухи, которая имеет механический (обтурационный) характер, сопровождается мучительным кожным зудом, потемнением цвета мочи (цвет пива) и обесцвечиванием кала. Появление желтухи указывает на поражение опухолевым процессом головки ПЖ, через которую проходит дистальная часть общего желчного протока [1, 3, 5, 15, 35, 36].

Безжелтушная форма рака ПЖ встречается в 10–40% случаев.

У части больных раком ПЖ удается прощупать плотную неподвижную опухоль в проекции ПЖ на переднюю брюшную стенку. При наличии метастазов рака в печень можно пропальпировать увеличенную (гепатомегалия) плотную и бугристую печень. В дальнейшем появляется асцит, обусловленный развивающейся портальной гипертензией и/или связанный с метастазами раковой опухоли по брюшине [1, 8, 14, 16].

При пальпации желчного пузыря (ЖП) определяется симптом Курвуазье — Терье: увеличенный безболезненный ЖП за счет блокады оттока желчи в двенадцатиперстную кишку и переполнения ею ЖП.

В части случаев механическая желтуха осложняется холангитом; появлением признаков общей интоксикации и печеночной недостаточности, которые сопровождаются болевым синдромом в правом подреберье. Быстро прогрессируют признаки экзокринной недостаточности ПЖ, нарушаются процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке (синдромы мальдигестии и мальабсорбции), появляется диарея с выделением большого количества неоформленных каловых масс серого цвета, содержащих значительное количество нерасщепленного жира, с резко зловонным запахом («панкреатический стул») [1, 4, 16]. Могут появиться признаки СД.

В терминальной стадии рака ПЖ желтуха приобретает темный желто-зеленый, почти черный цвет (melas icterus) и наблюдается кахексия.

Диагностика. В связи с важностью распознавания рака ПЖ на ранних стадиях его развития необходимо использовать для этой цели весь арсенал современных лабораторных и инструментальных диагностических методов.

Лабораторные методы диагностики. В общем анализе крови при раке ПЖ наблюдается лейкоцитоз с ядерным сдвигом влево, увеличение СОЭ.

В биохимическом анализе крови определяется диспротеинемия с увеличением α - и γ -глобулиновых фракций сывороточных белков; раннее повышение уровня ферментов холестаза (Щ Φ , γ -ГТП и ЛАП), умеренное увеличение ферментов цитолиза (АлАТ, AcAT).

При исследовании экзокринной функции ПЖ (проба с эластазой 1) отмечается ее нарастающее снижение; появляется феномен «уклонения панкреатических ферментов в кровь» с повышением уровня амилазы, липазы и трипсина в сыворотке крови (обтурационный тип секреции ПЖ) и увеличением их мочевой экскреции [3, 4, 16, 18].

Биомаркерами рака ПЖ могут служить онкогенные мутации генов опухолевой супрессии *K-ras*, *p53*, *p16*, *DPC4*, а также повышенная активность теломеразы, являющейся РНК-зависимой ДНК-полимеразой [9, 25, 51, 57, 58]. Их онкогенные мутации потенцируют опухолевый процесс в ПЖ, «растормаживая» механизм канцерогенеза [57].

Мутации гена *K-ras* происходят в кодоне 12; при раке ПЖ их обнаруживают в панкреатическом соке и в желчи больных. Полагают, что ген *K-ras* кодирует белок, гомологичный трансформирующему фактору роста (TGF). Описаны онкогенные мутации *K-ras* в кодонах 13 и 61 гаs-белка, которые считают специфичными для рака ПЖ.

Однако онкогенные мутации *K-гаs* можно обнаружить не только при раке ПЖ, но (значительно реже) и при ХП. Так, мутации гена *K-гаs* определяются при ХП в 13%, а при раке ПЖ — в 80–90%, в связи с чем его считают «генетическим маркером рака ПЖ» [51, 55, 56]. Этот факт некоторые авторы рассматривают как подтверждение наличия патогенетической связи между ХП и развитием рака ПЖ [51, 56].

Онкогенные мутации генов опухолевой супрессии *p53*, *p16* и *DPC4* также могут быть использованы в диагностике рака ПЖ.

Ген р53 именуют «стражем генома», но и он подвержен онкогенной мутации, вследствие чего угнетаются процессы апоптоза, а генетически измененные клетки начинают бесконтрольно размножаться, их дифференцировка нарушается, что повышает вероятность развития рака ПЖ. Таким образом, ген р53, являющийся опухолевым супрессором, становится «ахиллесовой пятой» противоопухолевой защиты. При раке ПЖ его мутация встречается в 70% случаев [25, 41, 58].

Ген DPC4 (deleted in pancreatic cancer, «уничтожающий рак»), локализуется в 18-й хромосоме; является медиатором трансформирующего фактора роста ТGF-β и гена p16. Его онкогенная мутация на 40% увеличивает риск рака ПЖ, но возможна и при раке другой локализации (колоректальный рак, рак желудка), в связи с чем его нередко именуют «семейным раковым маркером» [4, 17, 25, 41]. Мутации гена p16 ассоциируются с раком ПЖ в 40% случаев [57].

Ген MMR (mismatch repair gene) несет ответственность за репликацию ДНК. Его мутации (дефекты) приводят к накоплению ошибок ДНК в геноме,

прежде всего в тех генах, которые преобразуют рецепторы трансформирующих факторов роста (TGF- α и TGF- β) [61].

При раке ПЖ наблюдается **повышение активности теломеразы** в клетках раковой опухоли и в панкреатическом соке, где ее уровень, как правило, увеличивается. Однако, по мнению большинства авторов, определение теломеразы для диагностики рака ПЖ пока нецелесообразно [61, 65].

Определенное значение в канцерогенезе при раке ПЖ отводится *белковым молекулам*, *секретируемым звездчатыми клетками ПЖ*, CD10 и CD271, которые могут выступать в качестве «мишени» для клеточно-специфической терапии при раке ПЖ [28, 34, 45, 62].

Для диагностики рака ПЖ используют также определение в сыворотке крови опухолевых маркеров СА 19-9 (карбогидратный антиген) и РЭА (раково-эмбриональный антиген) методами РИА и ИФА. Верхняя граница нормы для СА 19-9 — 37—40 ЕД/мл, а для РЭА — 10—15 нг/мл. При раке ПЖ уровень СА 19-9 повышается до (556±13,4) ЕД/мл, а при наличии отдаленных метастазов — до 1000 ЕД/мл и более (чувствительность его определения — 90%, но его специфичность значительно ниже, так как он повышается и при других локализациях рака).

Содержание РЭА при раке ПЖ повышается (в 10 раз и более) у 64% больных, но его специфичность еще ниже, чем у СА 19-9. Повышение уровня РЭА считается более характерным для колоректального рака, чем для рака ПЖ [6, 26, 70].

В последнее время ведется поиск более надежных биомаркеров для диагностики рака ПЖ, которые могли бы помочь в распознавании опухолевого процесса на ранних стадиях его развития.

Так, было показано, что при раке ПЖ увеличивается экспрессия генов семейства *\$100* и *MUC* [68, 69].

Белки семейства \$100 относятся к малым Ca^{2+} -связанным белкам, оказывающим влияние на течение внутри- и внеклеточных процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка клеток и внутриклеточная сигнализация.

Было установлено, что при раке ПЖ уже на ранних этапах его развития наблюдается повышенная экскреция белков S100 (особенно часто — белка S100P), которые могут быть количественно и качественно определены [68, 69].

Белки семейства МИС представляют собой гликопротеины с высокой молекулярной массой. При раке ПЖ происходит избыточная экспрессия белков МИС1 и МИС6 в ткани опухоли. Материал для исследования получают при прицельной аспирационной биопсии ткани ПЖ в зоне предполагаемого развития опухоли (под контролем ультразвукового исследования (УЗИ)). Пока еще не разработана методика их количественного определения [29, 65, 69]. Эти исследования вселяют надежду на возможность ранней (своевременной) диагностики рака ПЖ в ближайшем будущем.

Инструментальная диагностика. Для распознавания рака ПЖ в настоящее время используют УЗИ, включая эндоскопическую ультрасонографию

(ЭУС); компьютерную томографию (КТ); магнитнорезонансную томографию; фиброгастродуоденоскопию; ангиографию (целиакографию и возвратную мезентерикопортографию); эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию; тонкоигольную аспирационную биопсию ПЖ (под контролем ЭУС) и др.

Цель исследования — визуализация опухоли, определение ее локализации, размеров, протяженности поражения, степени дифференцировки, наличия метастазов (регионарных и отдаленных), морфологическая верификация опухоли и определение ее стадии.

При УЗИ (особенно при ЭУС) можно установить размеры раковой опухоли в ПЖ, вовлечение в опухолевый процесс сосудов, питающих ПЖ (артерий и вен), а также соседних органов (печень, ЖП, двенадцатиперстная кишка) [2, 8, 12, 13, 35, 37, 38].

Некоторые авторы рекомендуют проведение интраоперационного УЗИ с использованием специальных датчиков, работающих в режиме реального времени [15], которое позволяет уточнить диагноз и определить резектабельность опухоли.

С целью дифференциальной диагностики рака ПЖ и псевдотуморозного («головочного») ХП используют методику трехмерной реконструкции ультразвукового изображения ПЖ в режиме 3D. Этот метод позволяет визуализировать даже мелкие образования в ткани ПЖ, установить соотношение раковой опухоли с соседними органами и сосудами с детальным исследованием кровотока в артериях и венах, питающих ПЖ, благодаря трехмерному изображению сосудистой сети [13].

КТ, сочетанная с контрастированием, позволяет уточнить размеры (1 см и более) и форму опухоли в ПЖ, ее топографо-анатомическое расположение, структуру и толщину, детально рассмотреть головку ПЖ, ее тело и хвост. Особенно информативна магнитно-резонансная томография при низкодифференцированном раке ПЖ, когда с ее помощью можно установить ухудшение перфузии ПЖ, ее контрастирования и наличие контрастного ободка [59].

Некоторые авторы пользуются для ранней диагностики рака ПЖ *позитронно-эмиссионной томографией* (*evaluation of positron emission tomography*), регистрирующей энергию двух противоположно направленных γ-лучей, которые в результате *аннигиляции* (взаимодействия положительно и отрицательно заряженных частиц и их качественного превращения в фотон) позволяют визуализировать начальные признаки рака ПЖ. Исследование проводят с изотопом глюкозы, которая, как известно, накапливается в опухолевой ткани (чувствительность — 96%, специфичность — 100%) [15].

В последнее время была разработана и внедрена в клиническую практику **методика контрастной мультисрезовой КТ**. Сканирование ПЖ выполняют в артериальную и венозную фазы, что позволяет рассмотреть чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию, а также портальную, селезеночную и мезентериальную вены, установить наличие метастазов в печени.

Еще одна разновидность КТ — $\it zudpo-KT$, при которой для улучшения визуализации ПЖ вводят в

желудок 1–1,5 л воды, вызывая его растяжение, а гипотонию желудка обеспечивают предварительным назначением бускопана [42].

Основными признаками рака ПЖ при его визуализации с помощью УЗИ и КТ является наличие объемного образования в структуре ткани ПЖ (определяют его локализацию, размеры, распространенность опухолевого процесса и др.).

При раке ПЖ часто определяется увеличение его головки, приобретающей округлую форму; в ней плохо накапливается контраст, а вокруг опухоли образуется контрастный ободок. Определяется опухолевая инвазия в прилежащие артерии и вены; проникновение в соседние органы; поражаются регионарные и отдаленные лимфоузлы [2, 12, 14, 15].

ЭРХПГ является дополнительным инвазивным методом диагностики рака ПЖ. Используется преимущественно при поражении головки ПЖ и ее протоковой системы. Поскольку через головку ПЖ проходит дистальная часть холедоха, ЭРХПГ позволяет установить его обструкцию; можно также сделать биопсию стенки двенадцатиперстной кишки, прилежащей к головке ПЖ.

Проведение ЭРХПГ в части случаев (5–15%) может вызвать серьезные осложнения вплоть до острого панкреатита, поэтому в последние годы отдают предпочтение неинвазивному и безопасному методу диагностики — магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, которую можно рассматривать, как «метод выбора» [4, 12].

Чрескожная чреспеченочная холангиография тоже используется главным образом при поражении раком головки ПЖ. Данный метод позволяет определить уровень механической обструкции холедоха, полноту его блокады опухолью, исходящей из ПЖ. Определяемая при этом культя холедоха имеет форму конуса и неровные края.

Пробная (диагностическая) лапароскопия и лапаротомия не позволяют рассмотреть ПЖ, но могут быть полезны, так как дают возможность увидеть даже мелкие метастазы рака ПЖ на брюшине и взять для исследования асцитическую жидкость. Этот метод не безразличен для больного, поэтому его можно использовать только по строгим показаниям.

Тонкоигольная аспирационная биопсия пораженной раком ПЖ (диаметр иглы 25 G) проводится под контролем УЗИ (ЭУС). Она обеспечивает морфологическую верификацию диагноза рака ПЖ и позволяет установить его гистологическую форму.

В соответствии с **морфологической классификацией** рака ПЖ (E. Solcia et al., 1997) различают [47] следующие виды.

- І. Экзокринный рак ПЖ.
- 1. Протоковая аденокарцинома ПЖ (пять микроскопических форм).
 - 2. Гигантоклеточный рак ПЖ.
 - 3. Серозная цитоаденокарцинома.
 - 4. Муцинозная цитоаденокарцинома.
- 5. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная аденокарцинома.
 - 6. Ацинарно-клеточный рак ПЖ.
 - 7. Панкреабластома.

- 8. Солидный псевдопапиллярный рак ПЖ.
- 9. Рак ПЖ смешанного типа.
- II. Эндокринные опухоли ПЖ.
- 1. Инсулинома.
- 2. Гастринома.
- 3. Випома.
- 4. Глюкагонома.
- 5. Соматостатинома и др.
- III. Низкодифференцированный (мелкоклеточный) рак ПЖ [4].

Для предоперационной оценки стадии рака ПЖ целесообразно воспользоваться классификацией TNM (T-tumor, N-nodus, M-metastasis) [71]:

- Тх первичная опухоль не может быть оценена;
- T0 нет доказательств наличия первичной опуоли:
 - Tis cancer in situ;
 - T1 опухоль в пределах ПЖ диаметром < 2 см;
 - T2 опухоль в пределах ПЖ диаметром > 2 см;
- T3- опухоль прорастает за пределы ПЖ; ее диаметр > 2 см;
- $\bar{T}4$ опухоль прорастает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию;
 - Nx лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N0- метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют;
 - N имеются метастазы в регионарные лимфоузлы;
 - M0 отдаленных метастазов нет;
 - $\mathrm{M1}-$ имеются отдаленные метастазы.

При определении операбельности рака ПЖ используют систему UICC.

стадия 0 (Tis, N0, M0) — карцинома *in situ* (операбельная);

стадия 1A (Т1, N0, M0) — локальная операбельная опухоль;

стадия 1В (Т2, N0, M0) — локальная операбельная опухоль;

стадия 2A (Т3, N0, M0) — локальная инвазивная операбельная опухоль;

стадия 2В (Т3, N1, M0) — локально-инвазивная, относительно операбельная опухоль;

стадия 3 (Т4, N1, M0) — локально-распространенная, относительно операбельная опухоль; неоперабельная;

стадия 4 (T4, N1, M1) — неоперабельная опухоль (паллиативное лечение) [42].

Лечение. Единственным эффективным методом лечения рака ПЖ является радикальное хирургическое удаление опухоли и ее метастазов. Однако уже на момент его клинической манифестации операбельность не превышает 15-16% [8, 14, 35].

Принято различать операбельный, относительно операбельный, неоперабельный и метастатический рак ПЖ [11].

Международная исследовательская группа хи-рургии (ISGPS) рекомендует при мультицентрическом поражении раком ПЖ производить полную (тотальную) панкреатодуоденэктомию и стандартную лимфаденэктомию [32, 33].

Вовлечение в опухолевый процесс чревного ствола, верхней мезентериальной и печеночной артерий указывает на неоперабельность рака ПЖ.

Для улучшения отдаленных результатов у больных, перенесших панкреатэктомию, может быть проведена сосудистая или мультивисцеральная резекция артерий в специализированных хирургических центрах [23, 30].

Наличие метастазов раковой опухоли в регионарные лимфоузлы ухудшает прогноз и является показанием для проведения стандартной лимфаденэктомии [33].

Некоторые хирурги при распространенном раке ПЖ выполняют комбинированную резекцию ПЖ в сочетании с резекцией холедоха и дистального отдела желудка [29].

Послеоперационная летальность составляет 15–30%, а больные, выжившие после операции, живут в среднем 17–20 мес.

При наличии механической желтухи необходимо сначала восстановить отток желчи (провести декомпрессию желчевыводящих путей) и добиться снижения уровня билирубина в крови до 70 мкмоль/л, и только затем проводить радикальную операцию по поводу рака ПЖ.

В случаях, когда проведение радикальной операции невозможно, выполняются различные *паллиативные оперативные вмешательства*. Так, при наличии механической желтухи осуществляют наложение билидигестивного анастомоза; чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков; эндопротезирование желчных путей; эндоскопическую папиллосфинктеротомию и др.

После операции, а также в случае неоперабельного рака ПЖ назначают **адъювантную терапию**, выполняющую важную вспомогательную роль.

Европейская исследовательская группа по изу**чению рака ПЖ** (ESPAC) рекомендует в качестве наиболее эффективного средства адъювантного лечения рака ПЖ монотерапию гемцитобином (*gemcitobine*). Назначают его в виде внутривенных инфузий в дозе $500-2500 \text{ мг/м}^2$ медленно (в течение 60-80 мин). Противоопухолевый эффект гемцитобина обусловлен его цитостатическим действием, связанным с ингибированием синтеза ДНК в опухолевых клетках. Внутриклеточные метаболиты гемцитобина встраиваются в цепь ДНК, вызывая полную блокаду синтеза ДНК и запрограммированную гибель раковых клеток [47, 53, 64]. При использовании гемцитобина отмечено значительное повышение показателя выживаемости и снижение числа рецидивов опухолевого процесса после операции.

Из *традиционных* лекарственных средств адъювантной терапии рака ПЖ используют 5-фторурацил (5-ФУ) в сочетании с препаратами фолиевой кислоты (лейковерин). **5-ФУ** вводят внутривенно медленно по 5 мл 5% раствора (250 мг) ежедневно в течение 5 дней, а лейковерин — внутривенно из расчета 20 мг/м² с последующим переходом на прием внутрь (таблетки по 1 мг) длительно (до 6 мес.). Эффективность комбинированного лечения 5-ФУ и фолиевой кислотой сопоставима с эффектом гемцитобина, но они более токсичны. 5-ФУ можно также сочетать с препаратом платины — цисплатином в дозе 20 мг/м² в течение четырех дней в первую и

пятую недели курса лечения. Кроме того, в качестве противоопухолевых препаратов используют *стрентозотоцин*, который вводят внутриартериально по 1,5 г/м² (в сочетании с 5-ФУ); *доксорубицин* (по 30 мг/м² внутривенно ежедневно в течение трех дней), а также *иммуномодулятор* галавит (по 100 мг/сут) в течение пяти дней до и пяти дней после оперативного вмешательства.

При местнораспространенном раке ПЖ проводят *дистанционную лучевую терапию*, которая способствует уменьшению размеров опухоли, но она более токсична и менее эффективна, чем монотерапия гемцитобином. Поэтому чаще используют комбинированную химиолучевую и иммунохимиолучевую терапию.

К сожалению, стандартные режимы химио- и лучевой терапии до сих пор не разработаны, а их эффективность не превышает 15–28% [20, 21, 43, 53, 64].

Проблемы своевременной диагностики рака ПЖ и его эффективного лечения еще ждут своего решения.

Литература:

- 1. Василенко В. Х. О диагностике рака поджелудочной железы / В. Х. Василенко, З. А. Лемешко // Клин. мед. 1984. 10. С. 131–137.
- 2. Гарин А. М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А. М. Гарин, И. С. Базин. М., 2003.
- 3. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. Донецк, 2000.
- 4. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, С. В. Скопиченко. — Донецк, 2007.
- 5. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит как предраковое заболевание / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова // Вестник клуба панкреатологов. 2009. N° 4. С. 36–41.
- 6. Калинин А. В. Исследование опухолевых маркеров / А. В. Калинин // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М., 2010. С. 125–129.
- 7. Капранов Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2000. № 1. С. 62–66.
- 8. Кубышкин В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. М., 2003.
- 9. Маев И. В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты ассоциации хронического панкреатита и рака поджелудочной железы / И. В. Маев // Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2005. \mathbb{N}^2 2. C. 12–17.
- 10. «Панкреатический омнибус» (наследственный панкреатит) / Т. Н. Христич, Т. Е. Кендзерская, В. П. Пишак, Н. Б. Губергриц // Вестник клуба панкреатологов. 2009. N° 3. C. 40-47.
- 11. Патютко Ю. И. Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1997. \mathbb{N}° 5. C. 67–72. 12. Попович А. Ю. Рак поджелудочной железы / А. Ю. Попович // Вестник клуба панкреатологов. 2009. \mathbb{N}° 3. C. 31–39.

- 13. Применение режима трехмерной реконструкции ультразвукового изображения в дифференциальной диагностике заболеваний головки поджелудочной железы / И. В. Маев, А. А. Рязанцев, Е. С. Вьючнова // Клин. мед. 2009. \mathbb{N}^2 10. С. 67–72.
- 14. Путов Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьев, Н. Ю. Коханенко. М., 2005.
- 15. Рак поджелудочной железы: некоторые вопросы диагностики и лечения / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Е. Б. Миронова, Н. В. Севастьянова // Вестник клуба панкреатологов. 2010. № 2. С. 19–22.
- 16. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы / Н. А. Скуя. М., 1986.
- 17. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы / Л. В. Лазебник, Л. В. Винокурова, Н. И. Яшина [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. 2014. \mathbb{N}° 1. \mathbb{C} . 39-44.
- 18. Циммерман Я. С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2011. N° 6. С. 9–16.
- 19. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состоя-ние проблемы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. 2007. № 1. С. 16–20; Клин. мед. 2007. № 2. С. 9–14.
- 20. Adjuvant 5-fluoro-uracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, S. C. Tudur [et al.] // Brit. J. Cancer. 2009. Vol. 100. P. 246-250.
- 21. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial / J. Neoptolemos, J. Dunn, D. Stocken [et al.] // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 1576–1585.
- 22. Alcohol, tobacco and coffee consumption and the risk of pancreatic cancer: results from the Canadian Enhanced Surveillance System case-control project / P. J. Villeneuve, K. C. Johnson, A. J. Hanley, Y. Mao // Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group // Eur. J. Cancer Prev. 2000. Vol. 9. P. 49–58.
- 23. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis / N. Mollberg, N. N. Rahbari, M. Koch [et al.] // Ann. Surg. 2011. Vol. 254. P. 882–893.
- 24. Association of cathepsin B-gene polymorphisms with tropical calcific pancreatitis / S. Mahurkar, M. M. Idris, D. N. Reddy [et al.] // Gut. 2006. 55. C. 1270-1275.
- 25. Bardeesy N., DePinho R. A. Pancreatic cancer biology and genetics / N. Bardeesy, R. A. DePinho // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2, No 12. P. 897–909.
- 26. CA 19-9 in potentially resectable pancreatic cancer. Perspective to adjust surgical and perioperative therapy / W. Hartwig, O. Strobel, U. Hinz [et al.] // Ann. Surg. Oncol. 2013. Vol. 20. P. 2188–2196.
- 27. Cancer statistics (2007) / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer. J. Clin. 2007. Vol. 57, No 1. P. 131–137.
- 28. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer / N. Ikenaga,

- K. Ohuchida, K. Mizumoto [et al.] // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. P. 1041-1051.
- 29. Chang K. J. State of the art lecture: endoscopic ultrasound (EUS) and FNA in pancreatico-biliary tumors / K. J. Chang // Endoscopy. 2006. Vol. 38, Suppl. 1. P. 556–560.
- 30. Chua T. C. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review / T. C. Chua, A. Saxena // J. Gastroenterol. Surg. 2010. Vol. 14. P. 1442–1452.
- 31. Clinical and genetic characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // Am. J. Med. 2001. Vol. 111, No 8. P. 622–626.
- 32. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent / S. C. Mayo, H. Nathan, J. L. Cameron [et al.] // Cancer. 2012. Vol. 118. P. 2674–2681.
- 33. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / J. A. Tol, D. J. Gouma, C. Bassi [et al.] // Surgery. 2014. Vol. 156, No 3. P. 591–600.
- 34. Desmoplastic reaction of pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells / M. V. Apte, S. Park, A. Phillips [et al.] // Pancreas. 2004. Vol. 29. P. 179–187. 35. Diseases of the pancreas / M. W. Bьchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. Basel-Freiburg-Paris: Karger, 2004.
- 36. Ductal neoplasia of the pancreas nosologic, clinicopathologic and biologic aspects / N. Y. Adsay, O. Basturk, J. D. Cheng [et al.] // Semin. Radiat. Oncol. 2005. Vol. 15, No 4. P. 254–264.
- 37. Endoscopic ultrasound for vascular invasion in the staging of cancer of the head of pancreas. A blind reevalution of videotopes / O. Keriven-Souquet, J. C. Souquet, T. Ponchon [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. 2000. Vol. 52, No 4. P. 158–162. 38. EUS-FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer / A. Khalid, J. Dewitt, N. P. Ohori [et al.] // Pancreatology. 2011. Vol. 11. P. 482–486.
- 39. Exocrine pancreas cancer: The European Pancreatic Cancer Research Cooperative (EPS-RC) / T. M. Gress, J. P. Neoptolemos, N. R. Lemoine [et al.]. Hannover; Felsenstein, 2005.
- 40. Farrow B. Inflammation and the development of pancreatic cancer / B. Farrow, B. M. Evers // Surg. Oncol. 2002. Vol. 10. P. 153–169.
- 41. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic cancerogenesis / Y. Delpu, N. Hanoun, H. Lulka [et al.] // Curr. Genomics. 2011. Vol. 12. P. 15–24.
- 42. Hartwig W. Pancreatic cancer: current options for diagnosis, staging and therapeutic management / W. Hartwig, M. W. Bьchler // Gastrointest. Tumors. 2014. Vol. 1. P. 41–52.
- 43. Heinemann V. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer / V. Heinemann, S. Boeck, A. Hinke // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. P. 82–85.

- 44. Hepatitis B virus status and risk of pancreatic ductal adenocarcinoma / Q. Ben, Z. Li, C. Liu [et al.] // Pancreas. 2012. Vol. 41, No 3. P. 435–440. 45. Identification of pancreatic stem cells / C. Li, D. G. Heidt, P. Dalerba [et al.] // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 1030–1037.
- 46. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis / G. Rocca, E. Gaja, R. Luliano [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. $1987. N^{\circ} 9. C. 175-179.$
- 47. Isaji S. Classification of pancreatic cancer: comparison of Japanese and ULCC classifications / S. Isaji, Y. Kawarada, S. Uemoto // Pancreas. 2004. Vol. 28. P. 231–234.
- 48. Johnson P. T. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis. C. Dynamic MR imaging / P. T. Johnson, E. K. Outwater // Radiology. 1999. Vol. 212, No 1. P. 213–218.
- 49. Krejs G. J. Pancreatic cancer epidemiology and risk factors / G. J. Krejs // Dig. Dis. 2010. Vol. 28, No 2. P. 355-358.
- 50. Lilley M. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience / M. Lilley, D. Gilchrist // Can. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 18, No 1. P. 17–21.
- 51. Low sensetivity of the K-ras polymerase chain reaction for diagnosing pancreatic cancer from pancreatic juice and bile: a multicenter prospective trial / L. Trumper, M. Menges, H. Daus [et al.] // J. Clin. Oncol. 2002. 20. P. 4331–4337.
- 52. McKay C. J. Chronic inflammation and pancreatic cancer / C. J. McKay, P. Glen, D. C. McMillan // Clin. Gastroenterology. 2008. Vol. 22, No 1. P. 65–71.
- 53. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer / D. D. Stocken, M. W. Büchler, C. Dervenis [et al.] // Brit. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 1372–1381.
- 54. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis / M. Bloomston, W. L. Frankel, F. Petrocca [et al.] // JAMA. 2007. Vol. 297. P. 1901-1908.
- 55. Molecular pathology of pancreatic cancer / R. H. Hruban, C. Lacobuzio-Donobue, R. E. Wilentz [et al.] // Cancer J. (Sudbury Mass). 2001. Vol. 7, No 4. P. 251-258.
- 56. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant K-ras genes / C. Almoguera, D. Shibata, K. Forrester [et al.] // Cell. 1988. Vol. 53. C. 549-544.
- 57. p16 (INK4a) alterations in chronic pancreatitis-indicator for high-risk lesions for pancreatic cancer / B. Gerdes, A. Ramaswamy, M. Kersting [et al.] // Surgery. 2001. Vol. 129. P. 490–497.
- 58. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions / M. S. Redston, C. Caldas, A. B. Seymour [et al.] // Cancer Res. 1994. Vol. 54. C. 3025-3033.
- 59. Pancreatic adenocarcinoma tumor grade determination using contrast enhanced magnetic resonance imaging / T. C. Lauenstein, D. R. Martin,

- J. M. Sarmiento [et al.] // Pancreas. 2010. Vol. 39, No 1. P. 71–75.
- 60. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Aetiology incidence and early detection / S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate [et al.] // Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24, No 3. P. 349—358. 61. Pancreatic cancer: clinical significance of biomarkers / K. Ohuchida, T. Ohtsuka, K. Mizumoto [et al.] // Gastrointest. Tumors. 2014. Vol. 1. P. 33—40.
- 62. Pancreatic stellate cells role in pancreas cancer / M. G. Bachem, S. Zhou, K. Buck [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. 2008. Vol. 393. P. 891–900.
- 63. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437. 64. Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer / D. Cunningham, I. Chau, D. D. Stocken [et al.] // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 5513–5518. 65. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas / W. Hartwig, L. Schneider, M. K. Diener [et al.] // Brit. J. Surg. 2009. Vol. 96. P. 5–20.
- 66. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes melitus / Y. Ogawa, M. Tanaka, K. Inoue [et al.] // Cancer. 2002. Vol. 94, No 9. P. 2344–2349. 67. Rieder H. Familial pancreatic cancer / H. Rieder, D. K. Bartsch // Fam. Cancer. 2004. Vol. 3, No 1. P. 69–74.
- 68. S100P is an early developmental marker of pancreatic carcinogenesis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, T. Egami [et al.] // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. P. 5411–5416.
- 69. S100P promotes pancreatic cancer growth survival, and invasion / T. Arumugam, D. M. Simeone, K. Van Golen, C. D. Logsdon // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 5356-5364.
- 70. The prognostic and predictive value of serum CA 19-9 in pancreatic cancer / J. L. Humphris, D. K. Chang, A. L. Johns [et al.] // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. P. 1713–1722.
- 71. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer / G. M. Cavastro, C. Giuseppe, A. Nouvenne [et al.] // JOP. 2003. Vol. 4, No 5. P. 165–168. 72. TNM classification of Malignant Tumors / Eds. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. N.Y.: Wiley-Blackwell, 2009.

УДК 616.37-006.04



RU Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, классификация, факторы риска, клиника, диагностика, лечение

Представлены дефиниция рака поджелудочной железы (ПЖ), эпидемиологические данные о его распространенности, факторы риска его развития (хронический панкреатит, вирусный гепатит В, курение и др.), клиническая симптоматика. Всесторонне рассмотрены современные лабораторные и инструментальные методы диагностики и дифференциальной диагностики рака ПЖ, морфологическая классификация, определение стадии опухолевого процесса, представлены хирургические методы лечения и адъювантная терапия рака ПЖ.

УДК 616.37-006.04



UA Рак підшлункової залози: terra incognita сучасної гастроентерології

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: рак підшлункової залози, класифікація, фактори ризику, клініка, діагностика, лікування

Наведені дефініція раку підшлункової залози (ПЗ), епідеміологічні дані щодо його розповсюдженості, фактори ризику його розвитку (хронічний панкреатит, вірусний гепатит В, паління та ін.), клінічна симптоматика. Розглянуто сучасні лабораторні та інструментальні методи діагностики та диференціальної діагностики раку ПЗ, морфологічну класифікацію, визначення стадій пухлинного процесу, представлено хірургічні методи лікування і ад'ювантну терапію раку ПЗ.

Pancreatic cancer: terra incognita in modern gastroenterology

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: pancreatic cancer, classification, risk factors, clinical features, diagnostics, treatment

The author presents definition of pancreatic cancer, epidemiological data on its prevalence, risk factors (chronic pancreatitis, viral hepatitis B, smoking, etc.), and clinical symptoms. Modern laboratory and instrumental differential diagnostic methods are discussed. Morphological classification and stages of the neoplastic process are considered with special reference to the methods of its surgical treatment and adjuvant therapy.

Pancreas divisum — особенность или аномалия?

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

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Любую странность можно считать аномалией, если обращать на нее особое внимание. Неизвестный автор

Ключевые слова: pancreas divisum, острый рецидивирующий панкреатит, хронический панкреатит, диагностика, лечение

Рапстеаs divisum — одна из самых частых аномалий поджелудочной железы (ПЖ). Данные о ее диагностике в общей популяции различны. По результатам аутопсии эту аномалию обнаруживают в 4-14% случаев, при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) она выявляется в 3-8%, при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) — в 9% случаев [10]. Интересно, что у европеоидов рапстеаs divisum встречается в 7% случаев, а у африканцев и азиатов реже — в 1-2% случаев [8].

В норме дорсальный и вентральный протоки в эмбриогенезе объединяются, причем диаметр вентрального (вирсунгианова) протока существенно больше, и дренирование секрета ПЖ осуществляется преимущественно через него (рис. 1А). Иногда в литературе применяют термин «аномалия ПЖ с доминирующей дорсальной протоковой системой» [8]. Первое официальное описание pancreas divisum сделано в 1865 г. Joseph Hyrtl, хотя на эту аномалию анатомы указывали и раньше [16].

Развитие pancreas divisum связывают с тем, что в эмбриональном периоде вентральная и дорсальная протоковые системы ПЖ не сливаются, поэтому отток секрета происходит в основном через добавочный (санториниев) проток. Выделяют три варианта pancreas divisum (рис. 1):

- \bullet полная pancreas divisum (рис. 1Б, 2A), когда дорсальный и вентральный протоки ПЖ полностью изолированы друг от друга, причем доминирует дорсальный проток;
- неполная pancreas divisum (рис. 1В, 2Б), когда вентральный и дорсальный протоки связаны между собой хотя бы небольшой веточкой; частота такого варианта 15% от всех случаев pancreas divisum [8];
- «обратная» pancreas divisum, когда изолированный дорсальный проток дренируется через малый

дуоденальный сосочек и не связан с вентральным протоком (рис. 1Е); в этих случаях патология малого сосочка или вклинение в него конкремента вызывают более тяжелый панкреатит.

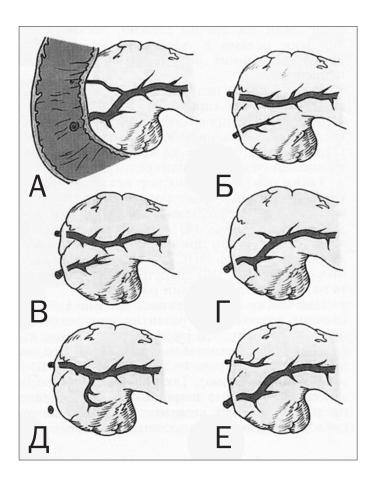


Рис. 1. Варианты анатомии протоков ПЖ (по М. В. Feldman et al., 1998 [8]):

А — наиболее часто встречающиеся (нормальный) анатомический вариант с функционирующими главным (вирсунгиановым, вентральным) и добавочным (санториниевым, дорсальным) протоками, с наличием большого и малого дуоденальных сосочков;

Б — полная pancreas divisum;

В — неполная pancreas divisum;

Г — отсутствие добавочного протока и малого дуоденального сосочка:

Д — вся протоковая система ПЖ дренируется через малый дуоденальный сосочек;

E — обратная pancreas divisum, когда дорсальный и вентральный протоки изолированы друг от друга, но в отличие от полной pancreas divisum доминирует вентральный проток.

Клиническое значение pancreas divisum определяется тем, что из-за малых диаметра и длины главного (вирсунгианова) протока секрет ПЖ дренируется в основном через добавочный (санториниев) проток. Такое дренирование не может быть полноценным и свободным. В результате развиваются рецидивирующий острый панкреатит (ОП) или обструктивный хронический панкреатит ($X\Pi$). Так, pancreas divisum является причиной идиопатического ОП в 9,5–26,0% случаев [9]. У 25,6 % больных с идиопатическим ХП при ЭРХПГ выявляют pancreas divisum [5]. Развитие ХП связано с длительным повышением давления в добавочном протоке, т. е. ХП развивается по обструктивному типу. Этим объясняется прогрессирующая атрофия паренхимы дорсальной части железы с формированием ее функциональной недостаточности (рис. 3). Однако pancreas divisum является причиной развития ХП значительно реже, чем причиной развития $O\Pi$ — только в 0,1 % случаев всех $X\Pi$ [2].

У подавляющей части людей с pancreas divisum нет никаких клинических проявлений. Действительно, при анализе 6324 протоколов ЭРХПГ больных с билиопанкреатическими жалобами частота pancreas divisum была невысокой и сходной при ХП (6,4%), ОП (7,5%) и при отсутствии патологии ПЖ [6]. Подобные результаты опубликованы и другими авторами [13, 14]. Эти данные противоречат результатам Р. В. Cotton [5]. Хотя, безусловно, авторы обследовали разные группы пациентов с различной целью, что затрудняет сравнение полученных результатов.

Напротив, в пользу определенного значения рапстеаs divisum в развитии панкреатитов свидетельствует эффективность эндоскопической или оперативной декомпрессии, стентирования протоковой системы ПЖ у больных с абдоминальной болью и наличием этой аномалии [13, 14].

Вероятно, более справедливой является промежуточная точка зрения о том, что риск панкреатита при наличии pancreas divisum повышен при действии провоцирующих факторов, например, алкоголя. Кроме того, вероятность развития панкреатита определяется соотношением между небольшим диаметром малого дуоденального сосочка и степенью протоковой гипертензии в санториниевом протоке [15].

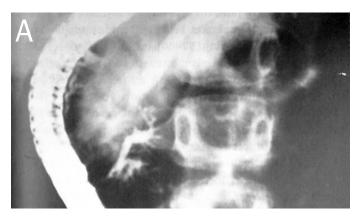
Следует учесть, что билиарный панкреатит при наличии рапстеаѕ divisum развивается значительно реже, чем алкогольный, что связано с низкой вероятностью блокады желчным конкрементом дополнительного протока, исходя из анатомического соотношения общего желчного и санториниева протоков.

Диагностика pancreas divisum основана на результатах ЭРХПГ (рис. 2) и МРХПГ. Определенное значение имеют также данные компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии (рис. 4).

Следует обратить внимание на возможность развития санториницеле — мешковидного расширения дополнительного протока в его терминальной части (рис. 5). Для выявления санториницеле и стеноза малого сосочка особенно информативна МРХПГ с секретином.

Когда следует подозревать наличие pancreas divisum и применять специальные методы (например, ЭРХПГ,

МРХПГ с секретином) для ее верификации? В случае отсутствия затруднений при селективной канюляции общего желчного протока в сочетании с невозможностью канюляции панкреатического протока; при затруднении поступления контраста, введенного через большой сосочек, дальше головки ПЖ; при невозможности ввести проводник через большой сосочек.



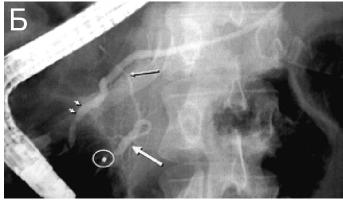


Рис. 2. ЭРХПГ: А — полная pancreas divisum; Б — неполная pancreas divisum.

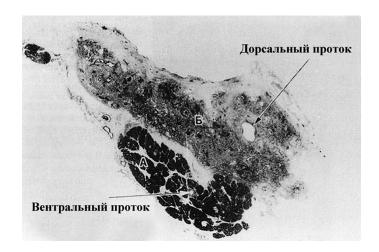


Рис. 3. Поперечный разрез в области удаленной головки ПЖ (панкреатодуоденэктомия). В вентральной части ПЖ (А) паренхима имеет нормальную структуру, проток — нормальный диаметр. В дорсальной части ПЖ (Б) — ХП с атрофией, фиброзом паренхимы, значительно расширенным протоком (по А. J. Blair III et al., 1984 [1]).

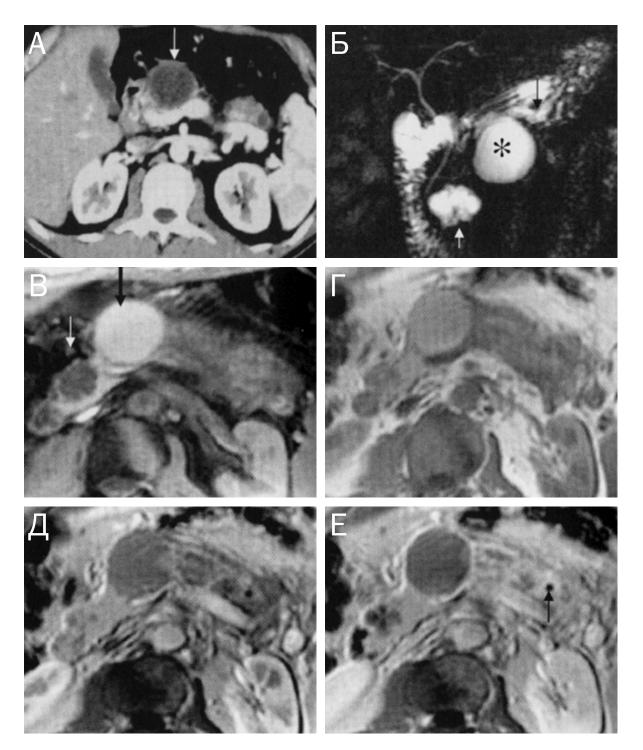


Рис. 4. КТ, МРХПГ, динамическая MPT у пациента 34 лет с pancreas divisum и тяжелым XП (по J. E. Dominguez-Munoz, 2005 [4]):

А — венозная фаза КТ с внутривенным контрастированием — псевдокиста в шейке ПЖ (стрелка);

Б — МРХПГ. Дорсальный проток входит в малый дуоденальный сосочек, псевдокиста в теле ПЖ (звездочка), расширение протока в хвосте ПЖ (черная стрелка), псевдокиста в крючковидном отростке (белая стрелка);

В — МРТ. Аксиальное Т1-взвешенное изображение с подавлением жира. Фокальное увеличение и значительное снижение сигнала паренхимы ПЖ в теле и хвосте по сравнению с нормальным размером и интенсивностью сигнала паренхимы головки ПЖ. Высокая интенсивность сигнала в области псевдокисты в шейке ПЖ (черная стрелка) из-за наличия в ней детрита и белкового содержимого (подтверждено при операции) по сравнению с гипоинтенсивностью сигнала в области псевдокисты в крючковидном отростке (белая стрелка); Г–Е — динамическая МРТ:

Г — аксиальное Т1-взвешенное изображение (без контраста) демонстрирует разницу в интенсивности сигнала между головкой и телом, хвостом ПЖ;

Д — артериальная фаза динамической MPT с контрастом. Дорсальная часть ПЖ гетерогенна и контрастирована менее интенсивно, чем неизмененная головка ПЖ;

Е — в отсроченной фазе динамической МРТ дорсальная часть ПЖ контрастирована более интенсивно, гетерогенна из-за воспаления и фиброза. Определяется мелкое кистозное образование (стрелка).

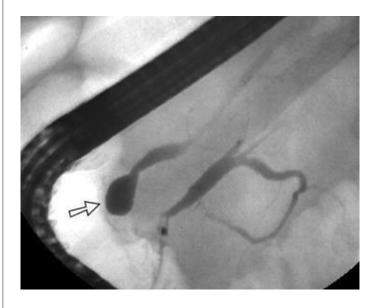


Рис. 5. ЭРХПГ. Санториницеле (стрелка).

Лечение показано только при наличии клинических проявлений: при частых атаках легкого ОП, тяжелом ОП, санториницеле в случаях отсутствия ХП, злоупотребления алкоголем, мутации *CFTR*. Принцип

лечения состоит в эндоскопической или оперативной декомпрессии протоковой системы ПЖ. Первыми методами являются эндоскопические: сфинктеротомия (чаще малого сосочка), стентирование протоков [11]. Выполняют также папиллэктомию, дилатацию отверстия малого сосочка. В частности, при эндоскопическом лечении больных с частыми рецидивами ОП на фоне рапстеаѕ divisum после сфинктеротомии малого сосочка или стентирования дорсального протока при длительном наблюдении отмечено существенное снижение частоты рецидивов. Следует заметить, что количество пациентов с хронической абдоминальной болью уменьшилось несущественно [12].

При недостаточной эффективности эндоскопического лечения прибегают к хирургии, в частности, выполняют трансдуоденальную сфинктеропластику малого сосочка, холецистэктомию и сфинктеропластику большого сосочка. В проспективном исследовании А. L. Warshaw et al. обследованы 88 больных, которым выполнена сфинктеропластика. Период наблюдения составил 29 месяцев. Лечение оказалось эффективным в 74% случаев. Частота рестеноза малого сосочка составила 8% [7].

Пример успешного оперативного лечения $X\Pi$ у пациентки с pancreas divisum представлен на рис. 6.

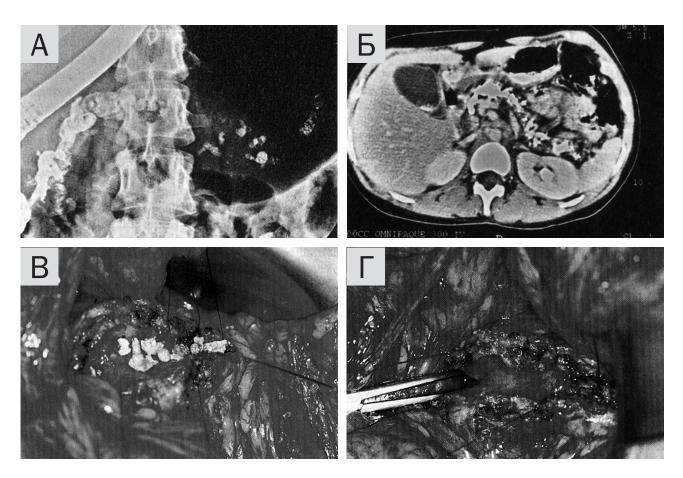


Рис. 6. Пациентка 34 лет с XП и pancreas divisum (по М. W. Buchler et al., 2002 [3]):

А — вначале пациентке проводили эндоскопическое дренирование панкреатического протока. После 8-кратной замены стентов (через малый сосочек) в течение двух лет она была направлена на хирургическое лечение, т. к. множественные камни панкреатического протока затрудняли отток секрета;

Б — для определения хирургической стратегии выполнено КТ;

B, Γ — после извлечения всех конкрементов выполнена панкреатоеюностомия. Пациентка выписана через семь дней при полном отсутствии абдоминальной боли.

Так все-таки, pancreas divisum — странность или аномалия? Кажется, мы так и не можем ответить четко на этот вопрос. Прежде всего, нужно понять, что такое норма. Это понятие тоже неопределенное. В конце статьи напрашиваются слова Зигмунда Фрейда: «Каждый человек нормален лишь отчасти». Над этим стоит подумать...

Литература:

- 1. Blair III A. J. Resection for pancreatitis in patients with pancreas divisum / A. J. Blair III, C. G. Russell, P. B. Cotton // Ann. Surg. 1984. Vol. 200. P. 590–594.
- 2. Bradley E. L. 3rd. Accessory duct sphincteroplasty is preffered for long-term prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with pancreas divisum / E. L. Bradley 3rd., R. N. Stephan // J. Am. Coll. Surg. 1996. Vol. 183. P. 65–70.
- 3. Chronic pancreatitis: novel concepts in biology and therapy / Ed. M. W. Buchler [et al.]. Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. 614 p.
- 4. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed.: J. E. Dominguez-Munoz. Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005. 535 p.
- 5. Cotton P. B. Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis / P. B. Cotton // Gut. 1980. Vol. 21. P. 105–114. 6. Delhaye M. Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography / M. Delhaye, L. Engelholm, M. Cremer // Gastroenterology. 1985. Vol. 89. P. 951–958.
- 7. Evaluation and treatment of the dominant dorsal duct syndrome (pancreas divisum redefined) / A. L. Warshaw, J. F. Simeone, R. H. Schapiro, B. Flavin-Warshaw // Am. J. Surg. 1990. Vol. 159, No 1. P. 59–64.
- 8. Gastroenterology and hepatology: the comprehensive visual reference pancreas, with MEDLINE-linked references / Eds. M. B. Feldman, P. P. Toskes. Electronic Press Ltd., 1998.
- 9. Idiopathic recurrent pancreatitis: an approach to diagnosis and treatment / R. P. Venu, J. E. Greenen, W. Hogan [et al.] // Dig. Dis. Sci. 1989. Vol. 234. P. 56–60.
- 10. Lehman G. A. Diagnosis and therapy of pancreas divisum / G. A. Lehman, S. Sherman // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 1998. Vol. 8, No 1. P. 55–77. 11. Lehman G. A. Endoscopic management of recurrent and chronic pancreatitis / G. A. Lehman, S. Sherman, R. H. Hawes // Scand. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 208. P. 81–89.
- 12. Long-term results of endoscopic management of pancreas divisum with recurrent acute pancreatitis / L. Heyries, M. Barthet, C. Delvasto [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 55. P. 376–381.
- 13. Pancreas divisum: is it a normal anatomic variant? / C. Sugawa, A. J. Walt, D. C. Nunez, H. Masuyama // Am. J. Surg. 1987. Vol. 153. P. 62–67.
- 14. Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? / P. Burtin, B. Person, J. Charneau, J. Boyer // Endoscopy. 1991. Vol. 23. P. 55–58.

- 15. Quest L. Pancreas divisum: opinio divisa / L. Quest, M. Lombard // Gut. 2000. Vol. 47, No 3. P. 317-319.
- 16. Stern C. A historical perspective on the discovery of the accessory duct of the pancreas, the ampula "of Vater" and pancreas divisum / C. Stern // Gut. 1986. Vol. 27. P. 203–212.

УДК 616.373/.375-007-053.1

RU Pancreas divisum — особенность или аномалия?

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

Ключевые слова: pancreas divisum, острый рецидивирующий панкреатит, хронический панкреатит, диагностика, лечение

В статье проанализированы данные литературы об эмбриологии, частоте, клинических проявлениях pancreas divisum. Особое внимание авторы уделили диагностике и лечению панкреатитов у пациентов с pancreas divisum.

УДК 616.373/.375-007-053.1

UA Pancreas divisum — особливість чи аномалія?

Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, П. Г. Фоменко Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: pancreas divisum, гострий рецидивуючий панкреатит, хронічний панкреатит, діагностика, лікування

У статті проаналізовані дані літератури щодо ембріології, частоти, клінічних проявів pancreas divisum. Особливу увагу автори приділили діагностиці та лікуванню панкреатитів у пацієнтів з pancreas divisum.

Pancreas divisum — peculiarity or anomaly?

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

Key words: pancreas divisum, acute recurrent pancreatitis, chronic pancreatitis, diagnostics, treatment

The article analyzes the literature on embryology, prevalence, clinical manifestations of pancreas divisum. Special attention is paid to the diagnostics and treatment of pancreatitis in patients with pancreas divisum.

УДК 616.32-002-036.11

Острый панкреатит

P. G. Lankisch¹, M. Apte^{2,3}, P. A. Banks⁴

¹Отделение общей внутренней медицины и гастроэнтерологии, Клинический центр Люнебурга, Люнебург, Германия

²Панкреатическая исследовательская группа, Клиническая школа Юго-Западного Сиднея, факультет медицины Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

³Институт прикладных медицинских исследований Ингама, Госпиталь Ливерпуля, Ливерпуль, Новый Южный Уэльс, Австралия

⁴Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и эндоскопии, Медицинская школа Гарварда и Женская больница Бригхэма в Бостоне, штат Массачусетс, США

Статья опубликована в The Lancet. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

Ключевые слова: острый панкреатит, диагностика, осложнения, лечение, профилактика

Стратегия поиска и критерии отбора

Мы осуществили поиск в PubMed для термина «острый панкреатит», вместе с «этиология», «патогенез», «прогностические параметры», «осложнения», «смерть», «лечение» или «прогноз». Мы включили статьи на английском, французском, немецком и испанском языках за период с 1 января 2009 года по 31 декабря 2013 года наряду с более ранними публикациями с высоким индексом цитирования, которые были необходимыми для полного понимания. Кроме того, мы включили несколько наборов рекомендаций, два из которых охватывают практически весь спектр острого панкреатита (ОП), а именно рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии [6] и Международной ассоциациии панкреатологии и Американской панкреатической ассоциации [6, 133].

Введение

В этом Семинаре мы представляем комплексный и сбалансированный анализ достижений с момента Семинара по ОП в 2008 году в журнале *The Lancet* [58], выделяем противоречия или международные различия в практике и описываем концепции, лежащие в основе этого заболевания. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 на 100 000 человек [136]. У пациентов, получавших лечение в больницах в США в

2009 году, ОП был самым частым основным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени [18]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30% выше, чем в 2000 году. ОП являлся второй по частоте причиной госпитализации, внося наибольший вклад в общие затраты и являясь пятой по значимости причиной смерти в стационаре, что демонстрирует важность точных данных по данному заболеванию.

Причины

Желчные камни и злоупотребление алкоголем являются основными факторами риска развития ОП. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомными желчными камнями риск билиарного панкреатита вряд ли будет больше, чем 2% [80], а для алкогольного панкреатита этот показатель вряд ли превысит 2–3% при выраженном злоупотреблении [78]. Вероятно, играют определенную роль другие факторы, возможно генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [39].

Курение может увеличить риск ОП [23, 100, 116]. Отсутствует связь между курением и билиарным панкреатитом, но риск небилиарного ОП выше более чем в два раза (относительный риск 2,29, 95% ДИ 1,6-3,22) у тех, кто в настоящее время курит от 20 или более пачек-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у «злостных» курильщиков потреблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск увеличивается более чем в четыре раза (4-12, 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Выгодно бросить курить, но только через два десятилетия риск ОП становится таким же, как и у некурящих. Эти выводы [23] могли бы показать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие факторы и недостающие данные потребления алкоголя являются ограничениями исследования.

В четырех крупных ретроспективных исследованиях показано, что диабет 2-го типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [67, 68, 76, 91]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с диабетом (показатель заболеваемости — 5,26 у лиц моложе 45 лет [95% ДИ 4.31–6.42]; 2,44 у лиц старше 45 лет [2.23–2.66]) [67], и повышенный риск был снижен при помощи противодиабетических препаратов [76]. Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [32, 86].

Неизвестно, имеет ли нарушение слияния дорсального и вентрального панкреатических зачатков в эмбриональном периоде какие-либо клинические или патологические результаты в отношении развития ОП. В группе больных с ОП и хроническим панкреатитом (ХП) распространенность pancreas divisum была сходной среди пациентов с и без идиопатического

(7,5%) и алкогольного (7%) панкреатита. Это указывает на то, что pancreas divisum сама по себе не вызывает заболевание [88]. Тем не менее, наблюдались ассоциации между pancreas divisum и мутациями регулятора кистозного фиброза (*CFTR*) в 47%, сериновым ингибитором протеаз Казаля типа 1 (SPINK 1) в 16%, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод

не является простым и ясным, ассоциация не обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с pancreas divisum и мутациями *CFTR* должны быть направлены на генетическое консультирование; эндоскопическое или хирургическое лечение должно быть выполнено в том случае, если рандомизированные исследования показывают их преимущество [36].

Панель 1: Лекарственные препараты, которые определённо или вероятно связаны с ОП (до 2011 года) Определённо

Acetaminophen, asparaginase, azathioprine, bortezomib, capecitabine, carbomazepine, cimetidine, cisplatin, cytarabine, didanosine, enalapril, erythromycin, oestrogens, furosemide, hydrochlorothiazide, interferon alfa, itraconazole, lamivudine, mercaptopurine, mesalazine, olsalazine, methyldopa, metronidazole, octreotide, olanzapine, opiates, oxyphenbutazone, pentamidine, pentavalent antimony compounds, penformin, simvastatin, steroids, sulfasalazine, co-trimoxazole

Вероятно

Atorvastatine, carboplatin, docetaxel, ceftriaxon, cyclopenthiazide, didanosine, doxycycline, enalapril, famotidine, ifosfamide, imatinib, liraglutide, maprotiline, mesalazine, orlistat, oxaliplatine, rifampin, secnidazole, sitagliptine, sorafenib, tigecyclin, vildagliptine, sulindac, tamoxifen, tetracycline, valproate

Модифицировано с разрешения на основании библиографической ссылки 39.

Таблица 1
Независимые факторы риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50]

Факторы риска, связанные с пациентом	Скорректированные отношения шансов (95% ДИ)	Суммарная частота ПЭП (пациент с фактором риска и без такового)
Определённые факторы риска		
Подозрение на дисфункциию сфинктера Одди	4,09 (3,37-4,96)	10,3% против 3,9%
Женский пол	2,23 (1,75-2,84)	4,0% против 2,1%
Эпизод панкреатита в анамнезе	2,46 (1,93-3,12)	6,7% против 3,8%
Вероятные факторы риска	,	
Молодой возраст	1,09-2,87 (диапазон 1,09-6,68)	6,1% против 2,4%
Нерасширенные внепеченочные желчные протоки	Не сообщалось	6,5% против 6,7%
Отсутствие ХП	1,87 (1,00-3,48)	4,0% против 3,1%
Нормальный уровень билирубина	1,89 (1,22-2,93)	10,0% против 4,2%
Факторы риска, связанные	с манипуляцией (ретроградной хол	ангиопанкреатографией)
Определенные факторы риска		
Предварительная сфинктеротомия	2,71 (2,02-3,63)	5,3% против 3,1%
Панкреатическая инъекция	2,2 (1,60-3,01)	3,3% против 1,7%
Вероятные факторы риска		
Большое количество попыток канюляции	2,40-3,41 (диапазон 1,07-5,67)	3,7% против 2,3%
Панкреатическая сфинктеротомия	3,07 (1.64-5,75)	2,6% против 2,3%
Билиарная баллонная дилатация сфинктера	4,51 (1,51–13,46)	9,3% против 1,9%
Невозможность провести экстрак- цию камней желчного протока	3,35 (1,33-9,10)	1,7% против 1,6 %

ПЭП — панкреатит после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии; ХП — хронический панкреатит

Панкреатит является наиболее частым осложнением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [50]. Он имеет легкое или умеренное течение в 90% случаев. Независимые факторы риска, связанные с пациентом и процедурой, в отношении панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии действуют синергически (табл. 1).

Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, изза повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связок. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% — с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [29, 79]. Крупные проспективные исследования необходимы для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами.

Патогенез

Механизмы клеточного повреждения

Обструкция панкреатического протока независимо от механизма приводит к восходящему торможению секреции ПЖ, что в свою очередь препятствует экзоцитозу зимогенных гранул (содержащих пищеварительные ферменты) из ацинарных клеток. Следовательно, зимогенные гранулы сливаются внутриклеточными лизосомами с образованием конденсационной или аутофагической вакуолесодержащей примеси пищеварительных и лизосомальных ферментов. Лизосомальный фермент катепсин В может активировать превращение трипсиногена в трипсин. Результаты исследований показывают, что при панкреатите развиваются лизосомальные дисфункции и дисбаланс между трипсиноген-активирующей изоформой катепсина В и трипсин-деградирующей изоформой катепсина L [65]. Возникающее накопление активного трипсина в вакуоли может активировать каскад активации пищеварительных ферментов, приводящий к аутолизу (концепция, впервые предложенная Hans Chiari [21]). Блокада нормального апикального экзоцитоза зимогенных гранул может привести к базолатеральному экзоцитозу из ацинарной клетки, высвобождению активных зимогенов в интерстициальное пространство (а не ацинарный просвет), с последующим протеаз-индуцированным повреждением клеточных мембран [119]. Доказательства, подтверждающие роль преждевременной активации трипсиногена и аутолиза при ОП, связаны с обнаружением у больных с наследственным панкреатитом мутации в гене трипсиногена, которая приводит к образованию активного трипсина, устойчивого к деградации [63]. Мыши с отсутствием 7 гена трипсиногена (генная инженерия) защищены от сверхмаксимальной церулин-индуцированной ацинарной травмы. Это является поддержкой изложенной выше теории [63].

Ацинарная травма вследствие процессов самопереваривания стимулирует воспалительную реакцию (инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами, высвобождение цитокинового фактора некроза опухоли альфа и интерлейкинов 1, 6 и 8) в пределах па-

ренхимы ПЖ. Тем не менее, паренхиматозное воспаление также было обнаружено у трипсиноген-нулевых мышей после церулиновой гиперстимуляции [73], т. е. воспалительная инфильтрация может происходить независимо от активации трипсиногена. Каким бы ни был стимул для воспаления, в некоторых случаях реакция бывает тяжелой, с полиорганной недостаточностью и сепсисом; считается, что сепсис является результатом повышенной предрасположенности к бактериальной транслокации из просвета кишечника в кровоток [110].

Токсическое воздействие самой желчной кислоты на ацинарные клетки привлекло внимание в качестве возможного патогенетического фактора при билиарном панкреатите. Желчные кислоты могут поглощаться ацинарными клетками с помощью транспортеров желчных кислот, расположенных на апикальной и базолатеральной плазматической мембране [129] или с помощью рецептора для желчных кислот, сцепленного с G-белком (Gpbar1) [15]. После попадания внутрь клетки желчные кислоты повышают внутриацинарную концентрацию кальция путем ингибирования саркоэндоплазматической Са²⁺-АТФазы и активации сигнальных путей, включая МАРК и РІЗК и факторы транскрипции, такие как NF-KB, индуцируя таким образом синтез провоспалительных медиаторов [53]. Тем не менее, являются ли клинически значимыми эти процессы, остается неясными, так как клинические доказательства роли билиопанкреатического рефлюкса малочисленны.

Алкогольный панкреатит

Алкоголь, как известно, оказывает прямое токсическое воздействие на поджелудочную железу, но для инициирования ОП необходимы дополнительные триггеры или кофакторы. Ранние исследования фокусируются на воздействии алкоголя на сфинктер Одди в качестве возможного механизма обструкции протока, приводящей к развитию панкреатита (аналогично билиарному панкреатиту). Тем не менее, результаты были спорными; опубликованы сообщения и о повышении, и о снижении тонуса сфинктера Одди [10]. Существует еще более убедительное доказательство, что воздействие алкоголя на небольшие панкреатические протоки и ацинарные клетки само играет определенную роль в алкогольном повреждении ПЖ [10]. Алкоголь увеличивает склонность к преципитации секрета ПЖ и образованию белковых пробок внутри панкреатических протоков вследствие изменений литостатинов и гликопротеина 2 — двух непищеварительных ферментных компонентов панкреатического сока со свойствами самоагрегации; и увеличивает вязкость панкреатического секрета из-за дисфункции CFTR [10, 112]. Белковые пробки способствуют формированию и увеличению конкрементов, вызывая изъязвление прилегающего эпителия протоков, рубцевание, дальнейшую обструкцию и, в конечном счете, ацинарную атрофию и фиброз [112].

Экспериментальные исследования показали, что алкоголь увеличивает содержание пищеварительных и лизосомальных ферментов внутри ацинарных клеток и дестабилизирует органеллы, которые содержат эти ферменты [46], тем самым увеличивая потенциал для

контакта между пищеварительными и лизосомальными ферментами, способствуя преждевременной внутриклеточной активации пищеварительных ферментов. Эти эффекты алкоголя, вероятно, являются результатом внутриклеточного метаболизма алкоголя, приводящего к образованию токсичных продуктов (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот и активные формы кислорода) и изменению во внутриклеточном процессе окисления-восстановления (рис. 1).

Алкоголь оказывает токсическое действие на панкреатические звездчатые клетки (клетки-резиденты ПЖ, которые регулируют обмен внеклеточного матрикса) [10]. Звездчатые панкреатические клетки активируются алкоголем, его метаболитами и окислительным стрессом, преобразуются в миофибробластоподобный фенотип, синтезирующий цитокины, которые могут внести свой вклад в воспалительный процесс во время ОП (рис. 1).

Несмотря на известные отрицательные влияния алкоголя и его метаболитов на ПЖ, только у небольшого количества употребляющих алкоголь развивается явное заболевание. Это побуждает к поиску дополнительных механизмов повреждения, необходимых для развития панкреатита. К сожалению, ни один из исследованных на сегодняшний момент тригеррных факторов-кандидатов (диета, количество и тип потребляемого алкоголя, режим потребления алкоголя, наличие гиперлипидемии, курение и наследственные факторы) не показал наличия четкой роли. Роль курения при алкогольном ОП является наиболее противоречивой [12, 74], поскольку несмотря на то, что исследования на животных показали вредное воздействие экстракта сигаретного дыма, никотина и нитрозаминового кетона, полученного из никотина, на протоковые или ацинарные клетки [5, 22, 127], клиническое значение этих результатов сглаживается за счет очень тесной связи между интенсивным курением и употреблением алкоголя, что затрудняет выяснение связи ОП у человека с курением как таковым. Тем не менее, существует общее мнение, что курение ускоряет прогрессирование алкогольного панкреатита [117]. Бактериальная эндотоксинемия является еще одним возможным пусковым фактором, так как экспериментальные доказательства показали, что воздействие эндотоксина у крыс, получавших алкоголь, приводит к ОП, в то время как только потребление алкоголя не вызывает каких-либо повреждений [13]. Поскольку алкоголь, как известно, увеличивает проницаемость кишечника, неспособность нейтрализовать циркулирующий эндотоксин может сделать лиц, употребляющих алкоголь, склонными к заболеванию.

Генетические факторы, связанные с пищеварительными ферментами, ингибиторами трипсина, цитокинами, CFTR, антигенами гистосовместимости, алкоголь-метаболизирующими ферментами, белками, связанными с окислительным стрессом, и детоксикационеными ферментами, не показали ассоциации с алкогольным панкреатитом. Исследователи ассоциации по всему геному выявили связь между избыточной экспрессией клаудина 2 (белка плотных контактов) и повышенным риском развития алкогольного панкреатита, с белком, который сверхэкспрессируется на базолатеральной мембране ацинарных клеток у этих пациентов [26]. Тем не менее, функциональное значение этой находки остается неясным.

Последний аспект патогенеза включает множество сигнальных путей и молекул, которые искажаются внутри ацинарных клеток при воздействии повреждающих агентов, но накопленные данные указывают на аномальную подачу сигнала внутриклеточного кальция в качестве конечного общего механизма ацинарного повреждения [57, 120].

Классификация

Классификация Атланта [17] является общепринятой классификацией тяжести ОП. В недавно опубликованной пересмотренной классификации [24] приводят определения клинической тяжести ОП и тяжести по данным радиологических исследований. Клиническая тяжесть ОП подразделяется на три категории: легкая, среднетяжелая и тяжелая (табл. 2).

Пациенты с легким ОП (без органной недостаточности или системных и местных осложнений) обычно не нуждаются в визуализации ПЖ и часто выписываются в течение 3–7 дней от начала болезни.

Умеренно тяжелый ОП характеризуется одним или несколькими эпизодами транзиторной полиорганной недостаточности (определяется как полиорганная недостаточность длительностью <48 ч), системными или местными осложнениями. Органная недостаточность включает в себя дыхательную, сердечно-сосудистую и почечную недостаточность с использованием тех же критериев, что в классификации Атланта 1992 года [17]. Пересмотренная классификация рекомендует модифицированную систему подсчета баллов Маршалла для характеристики тяжести недостаточности этих трех систем. Системные осложнения определяются как обострение ранее существовавших сопутствующих заболеваний, в том числе застойной сердечной недостаточности, хронических заболеваний печени и хронических заболеваний легких. Локальные осложнения включают интерстициальный панкреатит (перипанкреатическое скопление жидкости и псевдокисты ПЖ) и некротический панкреатит (острые некротические скопления и изолированный некроз; панель 2). Пациенты, которые имеют умеренно тяжелый ОП, возможно будут требовать более длительного пребывания в стационаре и имеют более высокую смертность по сравнению с пациентами с легким ОП.

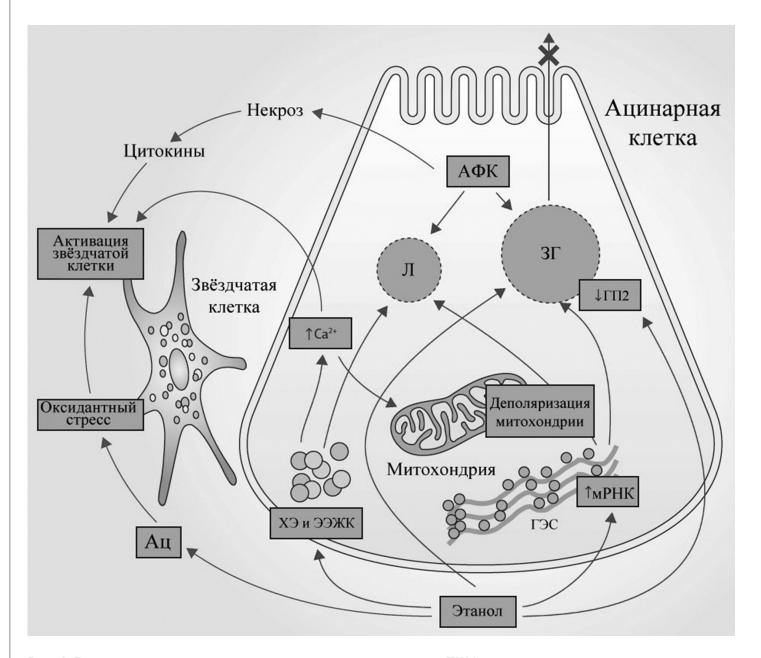


Рис. 1. Влияние алкоголя на ацинарные и звездчатые клетки ПЖ (на основе экспериментального опыта in vitro и in vivo).

Панкреатические ацинарные клетки метаболизируют алкоголь через окислительные и неокислительные пути; в клетках происходят изменения, которые предрасполагают их к повреждению при самопереваривании, некротическому воспалению и гибели. Эти изменения включают в себя дестабилизацию лизосом и зимогенных гранул (опосредованно за счет окислительного стресса — АФК, ХЭ, ЭЭЖК и снижения содержания ГП2, основного структурного компонента зимогенных мембран); увеличение содержания пищеварительных и лизосомальных ферментов (из-за повышенного синтеза — повышение мРНК — и нарушения секреции); увеличение активации факторов транскрипции (NF-КВ и АР-1), которые регулируют экспрессию цитокинов; и устойчивый рост уровня цитоплазматического Ca²⁺ и перегрузку митохондрий Ca²⁺, что приводит к митохондриальной деполяризации. Панкреатические звездчатые клетки обладают способностью окислять алкоголь в ацетальдегид, который связан с генерацией АФК, что приводит к оокислительному стрессу. Панкреатические звездчатые клетки активируются под воздействием алкоголя в миофибробластоподобный фенотип, стимулируя синтез провоспалительных медиаторов и цитокинов клетками. Это сенсибилизирует ПЖ таким образом, что в присутствии соответствующего триггера или кофактора инициируется явное повреждене. Влияние этанола на ацинарные клетки представлено красными стрелками, а на звездчатые клетки — зелеными стрелками. Са²⁺ — кальций; Ац — ацетальдегид; ХЭ — холестериновые эфиры; ЭЭЖК — этиловые эфиры жирных кислот; ГП2 — гликопротеин 2; Л — лизосома; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; АФК — активные формы кислорода; ЗГ — зимогенные гранулы. Воспроизводится с разрешения из библиографической ссылки 30 [15].

Таблица 2 Определение степени тяжести при ОП

	Классификация Атланта 1992 года [17]	Пересмотренная классификация Атланта 2012 года [24]	Классификация на основе главных факторов (детерминант) 2012 года [34]
Легкий	Отсутствует недостаточность органов и нет локальных осложнений	Отсутствует полиорганная недостаточность и локальные или системные осложнения	Отсутствует (пери) панкреонекроз и органная недостаточность
Умеренно тяжелый		Транзиторная органная недостаточность (<48 ч) и/или местные или системные осложнения без персистирующей органной недостаточности (>48 ч)	Стерильный (пери) панкреонекроз и/или транзиторная полиорганная недостаточность (<48 ч)
Тяжелый	Локальные осложнения и/или органная недостаточность: PaO ₂ ≤60% или креатинин ≥152,6 пмоль/л или шок (систолическое артериальное давление ≤60 мм рт. ст.) или желудочно-кишечное кровотечение (>500 мл/24 ч)	Перисистирующая органная недостаточность (>48 ч) * недостаточность одного органа или полиорганная недостаточность	Инфекционный (пери) панкреонекроз или персистирующая органная недостаточность (> 48 ч)
Критический			Инфекционный (пери) панкреонекроз или персистирующая органная недостаточность

Ни одна из классификаций Атланта не имеет четвертой критической группы; эта группа исключительно присутствует в классификации на основе главных факторов (детерминант),

Тяжелый ОП характеризуется наличием персистирующей недостаточности одного органа или полиорганной недостаточностью (определяется как полиорганная недостаточность, которая присутствует в течение ≥48 ч). Большинство пациентов, у которых развивается персистирующая органная недостаточность, имеют панкреонекроз и смертность не менее 30%.

Была предложена альтернативная стратификация степени тяжести ОП, которая включает в себя четыре категории, а не три (табл. 2) [34]. Она включает легкий (отсутствие некроза или органной недостаточности), умеренно тяжелый (стерильный некроз и/или транзиторная органная недостаточность), тяжелый (инфицированный некроз или персистирующая органная недостаточность) и критический (инфицированный некроз и персистирующая органная недостаточность) ОП. Потребуются исследования, чтобы выяснить, имеется ли клиническая значимость в стратификации пациентов в эти три или четыре категории тяжести.

В отношении тяжести ОП по радиологическим данным пересмотренная классификация Атланта содержит подробные определения особенностей визуализации. Острые перипанкреатические скопления

жидкости возникают в течение первых нескольких дней интерстициального панкреатита. Они являются однородными по внешнему виду, как правило, остаются стерильными и чаще всего спонтанно разрешаются. Острое перипанкреатическое скопление жидкости, которое не разрешается, может превратиться в псевдокисту, которая содержит четкую воспалительную стенку. Существует очень малое количество или вообще отсутствует плотный (солидный) материал в жидкости псевдокисты.

Особое значение имеет радиологическое определение острых некротических скоплений и изолированного некроза. Ранее считалось, что местом острых некротических скоплений при некротизирующем панкреатите является паренхима ПЖ и перипанкреатические ткани или, в редких случаях, только паренхима ПЖ. В настоящее время признано, что острое некротическое скопление может включать в себя только перипанкреатические ткани. У пациентов с перипанкреатическим некрозом отмечается повышенное количество осложнений и смертность по сравнению с пациентами с интерстициальным панкреатитом. Острые некротические скопления при некротическом панкреатите могут быть стерильными или инфицированными. Естественное течение острых некротических скоплений

^{*} Персистирующая органная недостаточность теперь определяется по модифицированной шкале Маршалла [83].

является вариабельным. Они могут стать меньше и, в редких случаях, полностью исчезают. Чаще всего вокруг острых некротических скоплений образуется чёткая воспалительная стенка, окружающая различные количества жидкости и секвестров — изолированный некроз, который может быть стерильным или инфицированным.

Пересмотренная классификация Атланта должна быть проверена на практике, чтобы оценить ее клиническую полезность, и, вероятно, она будет подвергаться дальнейшему пересмотру в будущем. В приложении перечислены клинические проявления и данные физикального обследования, а также существенные абдоминальные и системные осложнения ОП.

Панель 2: Пересмотренные определения морфологических характеристик ОП Интерстициальный отечный панкреатит

Острое воспаление паренхимы ПЖ и перипанкреатических тканей, но без некроза ткани Критерии КТ с контрастированием:

- Усиление паренхимы ПЖ при внутривенном введении контрастного вещества.
- Отсутствие перипанкреатического некроза.

Некротизирующий панкреатит

Воспаление, связанное с некрозом паренхимы ПЖ и/или перипанкреатическим некрозом. Критерии КТ с контрастированием:

- Отсутствие усиления паренхимы ПЖ при внутривенном введении контрастного вещества.
- Наличие перипанкреатического некроза.

Скопление жидкости при ОП

Перипанкреатическая жидкость, связанная с интерстициальным отечным панкреатитом без сопутствующего перипанкреатической некроза. Относится только к областям перипанкреатической жидкости, наблюдаемой в течение первых 4 недель после начала интерстициального отечного панкреатита и без признаков псевдокисты. Критерии КТ с контрастированием:

- Возникает при установлении интерстициального отечного панкреатита.
- Однородное скопление с плотностью жидкости.
- Ограничение нормальными перипанкреатическими фасциями.
- Отсутствие определяемой стенки, инкапсулирующей скопление.
- Прилегает к ПЖ (без интрапанкреатического распространения).

Псевжокиста поджелудочной железы

Инкапсулированное скопление жидкости с хорошо определяемой воспалительной стенкой, обычно за пределами ПЖ, практически без некроза. Обычно возникает более чем через 4 недели после начала интерстициального отечного панкреатита.

Критерии КТ с контрастированием:

- Хорошо очерченная; правильная округлая или овальная форма.
- Однородная плотность жидкости.
- Отсутствие нежидкостного компонента.
- Полностью инкапсулированное образование, стенка с четкими контурами.
- Созревание обычно требует >4 недель после начала ОП; возникает после интерстициального отечного панкреатита.

Острое некротическое скопление

Скопление, содержащее различные количества жидкости и некротизированных тканей, связанное с некротизирующим панкреатитом; этот некроз может включать в себя паренхиму ПЖ и/или перипанкреатическую ткань.

Критерии КТ с контрастированием:

- Развивается только в условиях острого панкреонекроза.
- Неоднородная и нежидкостная плотность различной степени в разных местах (некоторые кажутся однородными в начале своего течения).
- Отсутствие определяемой стенки, инкапсулирующей скопление.
- Находится интрапанкреатически и/или экстрапанкреатически.

Изолированный некроз

Зрелое, инкапсулированное скопление панкреатического и/или перипанкреатического некроза, которое имеет чётко определяемую воспалительную стенку. Обычно возникает в течение >4 недель после начала панкреонекроза.

Критерии КТ с контрастированием:

- Неоднородность жидкостной и нежидкостной плотности с различными локализациями (некоторые могут показаться однородными).
- Четкая стенка, которая полностью инкапсулирует некроз.
- Располагается интрапанкреатически и/или экстрапанкреатически.
- Созревание обычно требует 4 недель после начала острого панкреонекроза.

Воспроизводится с разрешения — библиографическая ссылка 24.

Диагноз

Основные диагностические методы

Клиницисты заинтересованы в подтверждении диагноза и проведении дифференциальной диагностики. В соответствии с пересмотренной классификацией Атланта ОП может быть диагностирован при соответствии не менее трем следующим критериям: боль в животе (острое начало персистирующей и выраженной боли в эпигастральной области с частой иррадиацией в спину); уровень сывороточной липазы (или амилазы) выше верхней границы нормы не менее чем в три раза; или характерные признаки ОП при проведении КТ с контрастированием или, реже, МРТ, или трансабдоминального ультразвукового исследования [24]. Диагностическая визуализация имеет большое значение для пациентов с незначительным повышением уровня ферментов. Важно отметить, что концентрации панкреатических ферментов при поступлении не связаны с тяжестью заболевания [77]. Заболевание может быть серьезным, даже фатальным, хотя активность ферментов при этом может лишь незначительно увеличиваться (< трехкратного превышения нормы).

Лабораторные тесты

В дополнение к уровню амилазы и липазы при поступлении должны быть определены следующие показатели: анализ крови без лейкоцитарной формулы; концентрации электролитов, азота мочевины крови (АМК), креатинина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и сахара крови; состояние свертывающей системы и альбумин. Анализ газов артериальной крови, как правило, показан, когда насыщение кислородом составляет менее 95% или у пациента наблюдается тахипноэ. Частота повторных определений зависит от клинического течения.

ЭКГ и рентгенография

50% или меньше случаев подъема или снижения сегмента ST регистрируются в основном в задней стенке, без инфаркта миокарда. Рентгенография грудной клетки в двух проекциях может показать плевральный выпот и легочные инфильтраты, которые являются признаками тяжести болезни. Обзорная рентгенография брюшной полости (вертикально или на левом боку) может также использоваться для диагностики (например, выявление кишечной непроходимости). Кальцификация ПЖ представляет собой доказательство ХП, то есть, что у пациента случился эпизод ОП на фоне ХП, а не первый эпизод ОП.

КТ

Системы оценки КТ без контрастирования анализируют степень панкреатических и перипанкреатических воспалительных изменений (шкала Бальтазара [2] или индекс размера ПЖ [31]) или перипанкреатические воспалительные изменения и экстрапанкреатические осложнения (инфильтрация брыжейки, наличие перитонеальной жидкости [115], экстрапанкреатическая шкала [114] или шкала экстрапанкреатического воспаления на КТ) [54].

Два балльные системы оценки КТ требуют внутривенного введения контрастного вещества для установления наличия и степени некроза паренхимы ПЖ. КТ-индекс тяжести [3] сочетает в себе объем экстрапанкреатического воспаления с распространением

панкреонекроза, в то время как модифицированный КТ-индекс тяжести [82] оценивает экстрапанкреатические (например, сосудистые, желудочно-кишечные или экстрапанкреатические паренхиматозные) осложнения и наличие плеврального выпота или асцита.

КТ с контрастированием является золотым стандартом диагностической визуализации в установлении тяжести заболевания. Тем не менее, прогностическая точность систем КТ для оценки тяжести ОП похожа на клинические скрининговые системы. Поэтому проведение КТ при поступлении исключительно для оценки тяжести ОП не рекомендуется [27]. Раннее KT — то есть, выполненное в течение первых полных четырех дней после появления симптомов заболевания (дни 0–4) — исключает альтернативный диагноз, помогает с различием интерстициального и некротизирующего панкреатита или представляет доказательства какого-либо осложнения [93]. Поэтому раннюю КТ следует выполнять только при наличии клинических сомнений по поводу диагноза ОП, а также для исключения угрожающих жизни осложнений.

Прогностические параметры

Существующие системы оценки, по-видимому, достигли своей максимальной эффективности при прогнозировании персистирующей органной недостаточности у больных ОП. Сложные комбинации прогнозирующих параметров являются более точными, но громоздкими и, следовательно, имеют ограниченное клиническое применение; поэтому необходимы новые подходы [28].

Одним из таких подходов является шкала неопасного ОП (HAPS), которая позволяет даже неспециалистам идентифицировать легкие случаи ОП (большинство случаев) в течение 30 минут после госпитализации. Два проспективных многоцентровых исследования [62] показали, что легкий ОП может быть прогнозирован с точностью 98% у пациентов без симптома Щеткина — Блюмберга или мышечного дефанса и с нормальными значениями гематокрита и концентрации креатинина сыворотки крови. Исследования в Швеции [131] и Индии [124] подтвердили точность HAPS. Таким образом, эта оценка выделяет большинство пациентов, у которых не развился и не разовьется панкреонекроз или органная недостаточность, и поэтому они не нуждаются в интенсивной терапии. HAPS может использоваться в условиях первичной помощи, при которой лечащий врач может сортировать пациентов, отделять тех, кто нуждаются в раннем направлении в более специализированные центры для более интенсивного ведения и тщательного контроля [124]. Применение шкалы даже позволяет определить возможность адекватного и экономичного лечения в амбулаторных условиях.

Терапия

Ведение пациента начинается в отделении неотложной помощи, где ОП должен быть подтвержден, стратифицирован риск и начата базисная терапия. Эта терапия включает в себя раннюю инфузионную терапию, обезболивание и нутритивную поддержку. Пациенты, получающие инфузионную регидратацию, должны иметь возвышенное изголовье кровати, им должна проводиться непрерывная пульсоксиметрия и

кислородная терапия. Кислородная терапия уменьшает смертность более чем наполовину у пациентов старше 60 лет [66].

При экспериментальном панкреатите у крыс снижается микрососудистая перфузия ПЖ, что усугубляется артериальной гипотензией [35]. Тем не менее, ситуация у человека в этом отношении остается неясной. Ни сравнение протоколов «агрессивной» и «неагрессивной» реанимации (4 л против 3,5 л объёма инфузий в течение первых 24 часов), ни целевая инфузионная терапия (цели включали коррекцию концентрации АМК, центрального венозного давления, гематокрита, частоты сердечных сокращений, артериального давления и диуреза) не дали четких результатов [56]. Исследователи одного ретроспективного исследования показали, что ранняя инфузионная терапия ассоциировалась со снижением частоты развития синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности через 72 часа [42], но слишком малый объём инфузий жидкости является столь же неправильным, как и слишком большой ее объем. В одном исследовании быстрая гемодилюция увеличивала как частоту сепсиса в течение 28 дней, так и смертность в стационаре [55]. В другом исследовании введение небольшого количества жидкости не сопровождалось плохим исходом, но наблюдалась потребность в большем количестве жидкости [71].

Что касается того, какие растворы должны вводиться, рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG) и Международной ассоциапанкреатологии (ІАР)/Американской панкреатической ассоциации (АРА) очень сходны: ACG предполагает, что лактат Рингера может быть предпочтителен в отношении изотонический кристаллоидной жидкости [6], в то время как IAP/APA просто утверждают [133], что лактат Рингера не следует вводить пациентам с гиперкальциемией в качестве начальной инфузионной терапии. Два набора рекомендаций различаются по скорости инфузии: ACG рекомендует скорость 250–500 мл/ч и IAP/APA -5-10 мл/кг в час. Если предположить, что рекомендация АСС предназначены для пациента с массой тела 70 кг, то следование рекомендациям IAP/APA приведет к гораздо более высокой скорости инфузии — 50-700 мл/ч. Однако ACG даёт четкую рекомендацию относительно начала инфузии: ранняя «агрессивная» внутривенная гидратация является наиболее полезной в первые 12–24 часа и может оказать мало пользы после этого периода времени [6].

Эти рекомендации по существу основаны на проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании [75], в котором при реанимационных мероприятиях с инфузией раствора Рингера лактата его объём сократился на 84% в течение первых 24 часов по сравнению с объёмом физиологического раствора. Инфузию начинали болюсом 20 мл/кг массы тела, а затем 3 мл/кг в течение 8–12 часов. Однако решающее значение принадлежит регулированию скорости инфузии в интервалах не более 6 часов в течение, по крайней мере, 24–48 часов. Решающим показателем является АМК, так как исследования показали, что увеличение концентрации АМК при

поступлении и в течение первых 24 часов является независимым фактором риска смерти при ОП [16, 40]. Эта рекомендация была сделана для регулирования инфузионной терапии в течение первых 24 часов на основе того, увеличивается ли концентрация АМК или уменьшается [134].

Лечение боли имеет абсолютный приоритет при поступлении в стационар. К сожалению, выводы систематического обзора показали, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие различные анальгетики, были низкого качества и не показывали явную пользу какого-либо конкретного анальгетика для облегчения боли [90]. До сообщения результатов убедительного исследования должны соблюдаться преобладающие рекомендации по лечению острой боли в периоперационных условиях [7].

У пациентов в крупных центрах (≥118 поступлений в год) отмечается относительный риск смерти на 25% ниже в сравнении с пациентами из небольших центров [4]. Пациенты, которые не реагируют на раннюю реанимацию или имеют персистирующую органную недостаточность либо широко распространенные местные осложнения, должны быть направлены в панкреатический центр (при его наличии) с междисциплинарным подходом, включающим лечебную эндоскопию, интервенционную радиологию и хирургию. Пациенты с персистирующим синдромом системного воспалительного ответа, повышением содержания АМК или креатинина, повышением гематокрита или с сопутствующим заболеванием сердца или легких должны госпитализироваться для мониторинга в отделение интенсивной терапии. Все остальные пациенты, особенно у которых HAPS [62] предсказывает лёгкий ОП, могут лечиться в общей палате.

При легкой форме ОП пероральное питание может быть начато при отсутствии тошноты и рвоты и после купирования боли в животе [6]. Выводы из систематического обзора 15 РКИ [122] показали, что энтеральное или парентеральное питание сопровождается более низким риском смерти, чем голодание. Энтеральное питание сопровождалось более низким риском осложнений, чем парентеральное питание, но не со значительным изменением показателя смертности. Тем не менее, выбор времени начала энтерального питания имеет решающее значение. Систематический обзор 11 РКИ показал, что при начале в течение 48 часов после поступления, но не позднее, энтеральное питание по сравнению с парентеральным значительно снижает риск возникновения полиорганной недостаточности, панкреатических инфекционных осложнений и смертность [92]. Многие исследования предполагают, что энтеральное питание должно вводиться через назодуоденальный, а не назоеюнальный зонд, но пока четкая рекомендация не может быть предоставлена [41, 44, 51, 104]. Первоначальная попытка назодуоденальной интубации представляется целесообразной, но воспаление головки ПЖ при тяжелом ОП может вызвать стеноз двенадцатиперстной кишки, что требует введения зонда под эндоскопическим контролем. Тошнота и рвота из-за сохраняющегося гастропареза, кишечной непроходимости или постпрандиальной боли предполагают парентеральное питание через центральный венозный катетер.

Было обсуждено добавление глутамина в питание пациентам с критическим ОП с преобладанием катаболических процессов. Выводы мета-анализа 12 РКИ [60] показали, что добавление глутамина значительно снижает риск смерти и общих инфекционных осложнений у пациентов, получавших парентеральное, а не энтеральное питание, но не сокращает период госпитализации. Отсутствие положительного эффекта добавления глутамина к энтеральному питанию связано с тем, что глутамин в значительной степени метаболизируется в кишечнике и печени, так что концентрация в плазме крови глутамина ниже после энтерального введения по сравнению с внутривенным. Следует также отметить, что лечение антиоксидантами является неэффективным [9, 103, 111].

Кохрейновский обзор [130] не показал никаких доказательств того, что процедура ранней эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии значительно влияет на смертность и местные или системные осложнения у пациентов с билиарным ОП, независимо от прогнозируемой степени тяжести. Однако результаты поддерживают нынешние рекомендации [130]: необходимсоть ранней эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии следует рассматривать у пациентов с наличием холангита или обструкции желчных путей.

Лечение местных осложнений Некроз

Профилактическое применение антибиотиков не показано [8, 95, 123, 132]. Некрэктомия может быть проведена путем открытой, лапароскопической или поэтапной операции (открытый этапный или закрытый непрерывный лаваж). Эти методы не конкурируют с другими методами, а наоборот, дополняют их. Не существует никаких рекомендаций, но есть мнение, что хирургическое вмешательство при необходимости должно быть выполнено на поздней стадии, по крайней мере, через две недели после развития ОП [97].

Менее инвазивные вмешательства по сравнению с операцией в настоящее время являются преобладающими [20, 72] результате двух пионерских положений. Лечение антибиотиками само по себе эффективинфицированном некрозе [113]. Антибактериальное лечение является эффективным почти у двух третей пациентов с панкреонекрозом, со смертностью 7% [30]. H. Seifert et al. [109] успешно внедрили санацию инфицированного некроза путём фенестрации стенки желудка. Эта форма вмешательства стала широко использоваться, и были разработаны другие пути доступа, но данная процедура должна быть ограничена специализированными центрами. Долгосрочный успех может быть достигнут у двух третей пациентов [128]. Эндоскопическая трансжелудочная некрэктомия выгодно отличается от открытого хирургического вмещательства [48]. Для оценки различных вариантов вмешательства необходимы клинические исследования.

H. C. Van Santvoort et al. [118] сравнивали поэтапное step-up лечение инфицированного некроза (размещение чрескожных катетеров в дополнение к лечению антибиотиками, при необходимости, с последующей минимально инвазивной некрэктомией) с открытой некрэктомией. Данный поэтапный возрастающий подход снижал частоту впервые возникшей полиорганной недостаточности на 29%. Тем не менее исследование являлось слабым для выявления различий в смертности.

У пациентов с ограниченным некрозом врачи должны вмешиваться только в случае симптомов, относящихся к скоплению (постоянная боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота или рвота из-за механических препятствий или вторичной инфекции) [134]. В этом случае в опытных руках возможна прямая эндоскопическая некрэктомия [37].

Псевдокиста

Прогностические факторы для развития псевдокист включают злоупотребление алкоголем и изначально тяжелое заболевание. Спонтанное разрешение происходит у одной трети пациентов с псевдокистами. Прогностические факторы для данного разрешения отсутствуют или включают легкие симптомы, а диаметр псевдокисты составляет не более 4 см [89]. Симптоматические псевдокисты могут быть успешно уменьшены при эндоскопической цистогастротомии под эндоскопическим ультразвуковым контролем [101].

Деструкция протока

Деструкция протока может привести к одностороннему плевриту, панкреатическому асциту или увеличению скопления жидкости. Если повреждение является локальным, размещение мостикового стента в ходе эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии обычно способствует восстановлению протока [94]. При возникновении протоковой деструкции в области распространенного некроза оптимальное лечение требует наличия многопрофильной команды эндоскопистов, радиологов и хирургов [38].

Перипанкреатические сосудистые осложнения

Тромбоз селезеночной вены развивается у 20% пациентов с ОП, у которых проводилась визуализация [85]. Риск кровотечения из варикозных вен желудка составляет менее 5%, и спленэктомия не рекомендуется. Псевдоаневризмы встречаются редко, но вызывают серьезные осложнения в 4–10% случаев [81]. Мезентериальная ангиография с транскатетерной артериальной эмболизацией является лечением первой линии [14].

Лечение экстрапанкреатических осложнений

Экстрапанкреатические инфекции, такие как гематогенные инфекции, пневмонии и инфекции мочевыводящих путей развиваются на раннем этапе у 24% пациентов с ОП и могут удвоить смертность [64, 125]. При подозрении на сепсис разумно начать антибиотикотерапию, не дожидаясь результатов посева крови. Если результаты посева отрицательные, антибиотики следует отменить, чтобы уменьшить риск фунгемии [96] или инфекции *Clostridium difficile* [134].

После лечения

Возобновление питания

Базисная терапия ОП должна быть продолжена до проявления явного клинического улучшения (исчезновение боли, нормализация температуры тела и позитивные результаты исследования брюшной

полости). Не существует конкретной рекомендации для тяжелого ОП; решение принимается на индивидуальной основе. При легкой форме ОП пероральное питание должно быть возобновлено как можно скорее в соответствии с рекомендациями Европейского общества парентерального и энтерального питания [49]. Когда и как это питание должно быть возобновлено, остается неопределенным. Начало возобновления питания, конечно, не зависит от нормализации уровня липазы [87]. Решение, возможно, следует оставить на усмотрение пациентов, то есть, они могут принимать пищу тогда, когда они голодны [45, 87]. Сообщается положительный опыт с возобновлением питания по желанию пациента с использованием широкой вариации диет: неопределенная [43], легкая диета [25] и полный рацион питания [102] или диета без ограничения жира [59]. Однако, к сожалению, возобновление перорального питания может привести к рецидиву боли и, следовательно, более длительному пребыванию в стационаре.

Визуализация

Пациенты с ОП неизвестного происхождения должны подвергаться эндосонографии для исключения камней или сладжа в желчном пузыре или желчных протоках. Эндосонография или магнитно-резонансная холангиопанкреатография могут быть показаны для исключения опухоли. ОП, связанный с опухолью, может показаться излеченным [1].

Преходящая экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ

В период выздоровления может возникать как экзокринная, так и эндокринная преходящая недостаточность ПЖ [47, 52, 121]. Поэтому должна контролироваться функция ПЖ, которая, как правило, нормализуется в течение трех месяцев после эпизода ОП. Заместительная ферментная терапия обычно не требуется, но может быть временно необходима после тяжёлого ОП.

Эндокринную функцию ПЖ следует проверять приблизительно через три месяца (по концентрации глюкозы крови натощак и после еды, возможно путем измерения уровня HbA_{1c}). Тяжелый ОП часто сопровождается сахарным диабетом [61].

Переход в ХП

В исследовании, проведенном в Германии [84], в течение почти 8 лет только у злоупотребляющих алкоголем развился ХП, независимо от тяжести первого эпизода ОП и прекращения потребления алкоголя и курения. Кумулятивный риск развития ХП составил 13% в течение 10 лет и 16% в течение 20 лет. Риск ХП у выживших после второго эпизода ОП составил 38% в течение двух лет. Курение существенно повышает риск. Аналогичные исследования, проведенные в Дании [98] и США [135], показали переход от ОП к ХП у 24,1% пациентов после 3–5 лет и у 32,3% через 3–4 года соответственно. В обоих исследованиях переход также отмечен у больных с неалкогольным панкреатитом.

Рубцевание протоков можно выявить при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, даже после заживления; оно, вне всяких сомнений, приводит к диагностике ХП и необходимости заместительной ферментной терапии [106].

Профилактика

Одно исследование [108] показало, что проведение с шестимесячными интервалами структурированных бесед специально подготовленных медицинских сестёр с пациентами о необходимости отказа от алкоголя значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. Пациентам с легким билиарным ОП перед выпиской должна выполняться холецистэктомия. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомию следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации. Чтобы предотвратить инфекцию [6] у больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которая выполняется с целью достижения свободного прохождения любых камней, до сих пор присутствующих в желчном пузыре [126].

Профилактические стентирование и сфинктеротомия рекомендуются для предотвращения панкреатита после эдоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50]. Выводы из двух мета-анализов [19, 99] показывают, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после эдоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы А, при ОП. Более трех десятилетий назад мы показали, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызвал заметное снижение смертности у крыс [69]. Позднее показано, что применение суппозиториев индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у больных с ОП [70]. Этот благоприятный эффект индометацина был тогда забыт до получения рекомендации ректального введения 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50] на основе выводов из трех мета-анализов [33, 105, 137]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазидима, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина 10, пентоксифиллина, семапимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [50]. Результаты серии мета-анализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в предупреждении панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [107].

Заключение

С патофизиологической точки зрения, воздействие повреждающих агентов (алкоголя или солей желчных кислот) на ацинарные клетки нарушает множество ацинарных функций (экзоцитоз, ферментная активация, лизосомальная функция, продукция цитокинов, митохондриальная функция и аутофагия); тем не менее, результаты исследований свидетельствуют о том, что финальный общий механизм, который опосредует гибель ацинарных клеток (независимо от причины

ОП), может заключаться в аномальном внутриклеточном влиянии кальция [57]. Накапливаются новые доказательства, показывающие, что патогенез ОП не может быть ограничен только нарушениями со стороны ацинарных клеток, но панкреатические звездчатые клетки также могут играть ключевую раннюю роль, возможно, через секрецию медиаторов воспаления при активации такими факторами, как алкоголь и его метаболиты [10, 11].

Что касается лечения ОП, классификация Атланта была пересмотрена [24] и будет выдерживать испытание клиническим применением. Потенциал новых прогностических показателей для оценки тяжести панкреатита кажется исчерпанным. Подает надежды новая HAPS, которая, в отличие от существующих прогностических шкал, идентифицирует пациентов с легким панкреатитом и пациентов, которым не потребуется интенсивное лечение. За последние несколько лет наблюдается особый интерес к методам инфузионной терапии и питанию, лечению инфицированного и стерильного некроза в клинической практике. Наконец, внимание было сосредоточено на предотвращении повторных эпизодов панкреатита путём отказа от алкоголя после алкогольного ОП и с помощью холецистэктомии перед выпиской у пациентов с легким билиарным ОП. Предотвращение панкреатита после эндосокпической ретроградной холангиопанкреатографии возможно с помощью ректальных нестероидных противовоспалительных препаратов или панкреатических стентов.

Вклад авторов

Все авторы приняли участие в литературном поиске, создании рисунков, анализе данных и интерпретации и написании рукописи. Профессор P.G. Lankisch координировал проект.

Конфликт интересов

Отсутствует.

Благодарности

Поддержка грантами проекта из Национального научно-исследовательского Медицинского Совета и Совета рака Нового Южного Уэльса, Австралия.

Перевод Л. А. Ярошенко Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

- 1. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma / V. R. Mujica, J. S. Barkin, V. L. Go; the Study Group Participants // Pancreas. 2000. Vol. 21. P. 329–332.
- 2. Acute pancreatitis: prognostic value of CT / E. J. Balthazar, J. H. Ranson, D. P. Naidich // Radiology. 1985. Vol. 156. P. 767–772.
- 3. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. J. Balthazar, D. L. Robinson, A. J. Megibow, J. H. Ranson // Radiology. 1990. Vol. 174. P. 331–336.
- 4. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis / A. Singla, J. Simons, Y. Li [et al.] // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. P. 1995–2001.

- 5. Akt kinase mediates the prosurvival effect of smoking compounds in pancreatic ductal cells / C. H. Park, I. S. Lee, P. Grippo [et al.] // Pancreas. 2013. Vol. 42. P. 655–662.
- 6. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege; the American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. P. 1400-1416.
- 7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // Anesthesiology. 2012. Vol. 116. 248–273.
- 8. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. P. 705–707. 9. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review / S. S. Mohseni Salehi Monfared, H. Vahidi, A. H. Abdolghaffari [et al.] // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. P. 4481–4490.
- 10. Apte M. V. Mechanisms of alcoholic pancreatitis / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // J. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 25. P. 1816–1826.
- 11. Apte M. V. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // Front. Physiol. 2012. Vol. 3. P. 344.
- 12. Apte M. V. Where there's smoke there's not necessarily fire / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S.Wilson // Gut. 2005. Vol. 54. P. 446–447.
- 13. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model / A. Vonlaufen, Z. Xu, B. Daniel [et al.] // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 1293–1303.
- 14. Balachandra S. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis / S. Balachandra, A. K. Siriwardena // Am. J. Surg. 2005. Vol. 190. P. 489–495.
- 15. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1 / G. Perides, J. M. Laukkarinen, G. Vassileva, M. L. Steer // Gastroenterology. 2010. Vol. 138. P. 715–725.
- 16. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study / B. U. Wu, O. J. Bakker, G. I. Papachristou [et al.] // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171. P. 669–676.
- 17. Bradley E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley 3rd. // Arch. Surg. 1993. Vol. 128. P. 586–590.
- 18. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 1179–1187, e1–3.
- 19. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related

- complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Cennamo, L. Fuccio, R. M. Zagari [et al.] // Endoscopy. 2010. Vol. 42. P. 381–388. 20. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single–center experience / M. Wittau, J. Scheele, I. Gölz [et al.] // Hepatogastroenterology. 2010. Vol. 57. P. 1300–1304.
- 21. Chiari H. Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas / H. Chiari // Z. Heilkunde. 1896. Vol. 17. P. 69–96 (in German).
- 22. Chowdhury P. A cell-based approach to study changes in the pancreas following nicotine exposure in an animal model of injury / P. Chowdhury, A. Walker // Langenbecks Arch. Surg. 2008. Vol. 393. P. 547–555.
- 23. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, Д. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // Gut. 2012. Vol. 61. Vol. 262–267.
- 24. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.]; the Acute Pancreatitis Classification Working Group // Gut. 2013. Vol. 62. P. 102–111.
- 25. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis / E. Sathiaraj, S. Murthy, M. J. Mansard [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28. P. 777–781.
- 26. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis / D. C. Whitcomb, J. LaRusch, A. M. Krasinskas [et al.]; the Alzheimer's Disease Genetics Consortium // Nat. Genet. 2012. Vol. 44. P. 1349-1354.
- 27. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T. L. Bollen, V. K. Singh, R. Maurer [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 612–619.
- 28. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / R. Mounzer, C. J. Langmead, B. U. Wu [et al.] // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P. 1476–1482.
- 29. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures / H. Aktas, L. de Ridder, J. Haringsma [et al.] // Endoscopy. 2010. Vol. 42. P. 365–368.
- 30. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort, O. J. Bakker, T. L. Bollen [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. P. 1254–1263.
- 31. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study / N. J. London, J. P. Neoptolemos, J. Lavelle [et al.] // Br. J. Surg. 1989. Vol. 76. P. 268-272.
- 32. A critical analysis of the clinical use of incretinbased therapies: are the GLP-1 therapies safe? /

- P. C. Butler, M. Elashoff, R. Elashoff, E. A. Gale // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. P. 2118–2125. 33. Dai H. F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H. F. Dai, X. W. Wang, K. Zhao // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. Vol. 8. P. 11–16.
- 34. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.]; the Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA) // Ann. Surg. 2012. Vol. 256. P. 875–880.
- 35. Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats / T. Kerner, B. Vollmar, M. D. Menger [et al.] // J. Surg. Res. 1996. Vol. 62. P. 165–171.
- 36. DiMagno M. J. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations / M. J. DiMagno, E. P. Dimagno // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 318–320.
- 37. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-offpancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series / T. B. Gardner, N. Coelho-Prabhu, S. R. Gordon [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2011. Vol. 73. P. 718–726.
- 38. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D. A. Howell, A. M. Stefan [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 67. P. 673–679.
- 39. Drug-induced pancreatitis / C. Nitsche, S. Maertin, J. Scheiber [et al.] // Curr. Gastroenterol. Rep. 2012. Vol. 14. P. 131–138.
- 40. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. P. 129–135.
- 41. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes / A. Kumar, N. Singh, S. Prakash [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 40. P. 431–434.
- 42. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis / M. G. Warndorf, J. T. Kurtzman, M. J. Bartel [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. P. 705–709.
- 43. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study / G. E. Eckerwall, J. B. Axelsson, R. G.Andersson // Ann. Surg. 2006. Vol. 244. —P. 959–965.
- 44. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial / M. S. Petrov, K. McIlroy, L. Grayson [et al.] // Clin. Nutr. 2013. Vol. 32. P. 697–703. 45. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis / J. Li, G. J. Xue, Y. L. Liu [et al.] // Pancreas. 2013. Vol. 42. P. 88–91.
- 46. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes / M. V. Apte, J. S. Wilson, M. A. Korsten [et al.] // Gut. 1995. Vol. 36. P. 287–293.

- 47. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis / D. Wu, Y. Xu, Y. Zeng, X. Wang // Pancreas. 2011. Vol. 40. P. 1006–1111.
- 48. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, S. van Brunschot [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // JAMA. 2012. Vol. 307. P. 1053–1061.
- 49. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.]; the DGEM (German Society for Nutritional Medicine); the ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) // Clin. Nutr. 2006. Vol. 25. P. 275–284.
- 50. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere [et al.]; the European Society of Gastrointestinal Endoscopy // Endoscopy. 2010. Vol. 42. P. 503–515.
- 51. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial / N. Singh, B. Sharma, M. Sharma [et al.] // Pancreas. 2012. Vol. 41. P. 153–159.
- 52. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis / R. Pezzilli, P. Simoni, R. Casadei, A. M. Morselli-Labate // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. Vol. 8. P. 316–319.
- 53. Experimental acute biliary pancreatitis induced by retrograde infusion of bile acids into the mouse pancreatic duct / G. Perides, G. J. van Acker, J. M. Laukkarinen, M. L. Steer // Nat. Protoc. 2010. Vol. 5. P. 335–341.
- 54. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J. J. De Waele, L. Delrue, E. A. Hoste // Pancreas. 2007. Vol. 34. P. 185–190.
- 55. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage / E. Q. Mao, Y. Q. Tang, J. Fei [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). 2009. Vol. 122. P. 169–173. 56. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M. D. Haydock, A. Mittal, H. R. Wilms [et al.] // Ann. Surg. 2013. Vol. 257. P. 182–188.
- 57. Frick T. W. The role of calcium in acute pancreatitis / T. W. Frick // Surgery. 2012. Vol. 152, Suppl. 1. P. S157–163.
- 58. Frossard J. L. Acute pancreatitis / J. L. Frossard, M. L. Steer, C. M. Pastor // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 143–152.
- 59. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial / J. M. Moraes, G. E. Felga, L. A. Chebli [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 44. P. 517–522.
- 60. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Asrani, W. K. Chang, Z. Dong [et al.] // Pancreatology. 2013. Vol. 13. P. 468–474.
- 61. Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis / M. Doepel, J. Eriksson, L. Halme // Br. J. Surg. 1993. Vol. 80. P. 1583–1586.

- 62. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, K. Hebel [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 7. P. 702–705.
- 63. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // Nat. Genet. 1996. Vol. 14. P. 141–145.
- 64. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, S. Kurtz, P. A. Banks // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. P. 816-820.
- 65. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis / I. Gukovsky, S. J. Pandol, O. A. Mareninova [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 27, Suppl. 2. P. 27–32.
- 66. Imrie C. W. Acute pancreatitis: a prospective study on some factors in mortality / C. W. Imrie, L. H. Blumgart // Bull. Soc. Int. Chir. 1975. Vol. 34. P. 601–603.
- 67. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R. A. Noel, D. K. Braun, R. E. Patterson, G. L. Bloomgren // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 834–838.
- 68. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database / H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu [et al.] // PLoS One. 2012. Vol. 7: e53224.
- 69. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat / P. G. Lankisch, H. Koop, K. Winckler [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 1978. Vol. 13. P. 629–633.
- 70. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial / N. Ebbehøj, J. Friis, L. B. Svendsen, S. Выоw, P. Madsen // Scand. J. Gastroenterol. 1985. Vol. 20. P. 798–800. 71. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study / E. De-Madaria, G. Soler-Sala, J. Sânchez-Payâ [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. P. 1843–1850.
- 72. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. van Santvoort [et al.]; the International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators // Pancreas. 2012. Vol. 41. P. 1176–1194.
- 73. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis / R. Dawra, R. P. Sah, V. Dudeja [et al.] // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. P. 2210–2217, e2.
- 74. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis / S. J. Pandol, A. Lugea, O. A. Mareninova [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2011. Vol. 35. P. 830–37.
- 75. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, J. Q. Hwang, T. H. Gardner [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. P. 710–717.

- 76. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan // Am. J. Gastroenterol. Vol. 106: 1697–1704.
- 77. Lankisch P. G. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis / P. G. Lankisch, S. Burchard-Reckert, D. Lehnick // Gut. 1999. Vol. 44. P. 542–544. 78. Lankisch P. G. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? / P. G. Lankisch, A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // Pancreas. 2002. Vol. 25. P. 411–412.
- 79. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? / H. Aktas, P. B. Mensink, J. Haringsma, E. J. Kuipers // Endoscopy. 2009. Vol. 41. P. 670–673.
- 80. Lowenfels A. B. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? / A. B. Lowenfels, P. G. Lankisch, P. Maisonneuve // Gastroenterology. 2000. Vol. 119. P. 879–880.
- 81. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis / H. Bergert, I. Hinterseher, S. Kersting [et al.] // Surgery. 2005. Vol. 137. P. 323–328.
- 82. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K. J. Mortele, W. Wiesner, L. Intriere [et al.] // AJR. 2004. Vol. 183. P. 1261–1265.
- 83. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou // Crit. Care Med. 1995. Vol. 23. P. 1638–1652.
- 84. Natural history of acute pancreatitis : a long-term population-based study / P. G. Lankisch, N. Breuer, A. Bruns [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. P. 2797-2805.
- 85. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding / J. R. Butler, G. J. Eckert, N. J. Zyromski // HPB (Oxford) 2011. Vol. 13. P. 839–845.
- 86. Nauck M. A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks / M. A. Nauck // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. P. 2126–2132.
- 87. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial / N. Teich, A. Aghdassi, J. Fischer [et al.] // Pancreas. 2010. Vol. 39. P. 1088–1092.
- 88. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 311-317.
- 89. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels // Pancreatology. 2012. Vol. 12. P. 85–90.

- 90. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review / W. Meng, J. Yuan, C. Zhang [et al.] // Pancreatology. 2013. Vol. 13. P. 201–206.
- 91. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes / C. J. Girman, T. D. Kou, B. Cai [et al.] // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. P. 766–771. 92. Petrov M. S. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis / M. S. Petrov, R. D. Pylypchuk, A. F. Uchugina // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 101. P. 787–793.
- 93. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study / B. W. Spanier, Y. Nio, R. W. van der Hulst [et al.] // Pancreatology. 2010. Vol. 10. P. 222–228.
- 94. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement / S. Varadarajulu, T. C. Noone, R. Tutuian [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. 568–575. 95. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis / K. Jiang, W. Huang, X. N. Yang, Q. Xia // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 279–284.
- 96. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis / T. M. Berzin, F. G. Rocha, E. E. Whang [et al.] // Pancreatology. 2007. Vol. 7. P. 63–66.
- 97. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis / R. Mofidi, A. C. Lee, K. K. Madhavan [et al.] // World J. Surg. 2007. Vol. 31. P. 2002–2007.
- 98. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course / C. Nøjgaard, U. Becker, P. Matzen // Pancreas. 2011. Vol. 40. P. 1195–1200.
- 99. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis / T. Mazaki, K. Mado, H. Masuda, M. Shiono // J. Gastroenterol. 2013. Vol. 49. P. 343–355. 100. A prospective cohort study of smoking in acute
- pancreatitis / B. Lindkvist, S. Appelros, J. Manjer [et al.] // Pancreatology. 2008. Vol. 8. P. 63–70.
- 101. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos) / S. Varadarajulu, J. D. Christein, A. Tamhane [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2008. Vol. 68. P. 1102–1111.
- 102. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low–fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis / B. C. Jacobson, M. B. Vander Vliet, M. D. Hughes [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. P. 946–951.
- 103. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, S. Balachandra [et al.] // Gut. 2007. Vol. 56. P. 1439–1444.
- 104. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis / F. C. Eatock, P. Chong, N. Menezes [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 432–439.

- 105. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman [et al.]; the U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE) // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 1414–1422.
- 106. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete / F. Seidensticker, J. Otto, P. G. Lankisch // Int. J. Pancreatol. 1995. Vol. 17. P. 225–229.
- 107. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: a network meta-analysis / A. Akbar, B. K. Abu Dayyeh, T. H. Baron // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. P. 778–783.
- 108. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. P. 848–855.
- 109. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis / H. Seifert, T. Wehrmann, T. Schmitt // Lancet. 2000. Vol. 356. P.653-655.
- 110. Role of the gut barrier in acute pancreatitis / G. Capurso, G. Zerboni, M. Signoretti [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2012. Vol. 46, Suppl. S46–51. 111. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis : a randomized controlled trial / D. Bansal, A. Bhalla, D. K. Bhasin [et al.] // Saudi J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. P. 174–179.
- 112. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis chronic alcoholic pancreatitis / H. Sarles // Gastroenterology. 1974. Vol. 66. P. 604–616.
- 113. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses / M. Runzi, W. Niebel, H. Goebell [et al.] // Pancreas. 2005. Vol. 30. P. 195–199. 114. Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis / T. Schroder, L. Kivisaari, K. Somer [et al.] // Eur. J. Radiol. 1985. Vol. 5. P. 273–275.
- 115. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis / N. K. King, J. J. Powell, D. Redhead, A. K. Siriwardena // Scand. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 38. P. 433–436.
- 116. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Grønbaek // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. P. 603–609.
- 117. 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. 1219–1224. 118. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1491–1502.
- 119. Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface,

- redirecting apical exocytosis to the basal membrane / H. Y. Gaisano, M. P. Lutz, J. Leser [et al.] // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. P. 1597–1611.
- 120. Sutton R. Pancreatitis and calcium signaling : report of an international workshop / R. Sutton, O. H. Petersen, S. J. Pandol // Pancreas. 2008. Vol. 36. P. e1-14.
- 121. Symersky T. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis / T. Symersky, B. van Hoorn, A. A. Masclee // JOP. 2006. Vol. 7. P. 447–453.
- 122. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis / M. S. Petrov, R. D. Pylypchuk, N. V. Emelyanov // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 28. P. 704–712.
- 123. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 46. P. 261–270.
- 124. Talukdar R. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // Indian J. Gastroenterol. 2013. Vol. 32. P. 143–151.
- 125. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.]; the Dutch Acute Pancreatitis Study Group // Br. J. Surg. 2009. Vol. 96. P. 267-273.
- 126. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, J. C. Hagenaars [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // Brit. J. Surg. 2011. Vol. 98. P. 1446–1454.
- 127. Tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone initiates and enhances pancreatitis responses / M. Alexandre, A. K. Uduman, S. Minervini [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2012. Vol. 303. P. G696–704.
- 128. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt [et al.] // Gut. 2009. Vol. 58. P. 1260–1266.
- 129. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells / J. Y. Kim, K. H. Kim, J. A. Lee [et al.] // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 1941–1953.
- 130. Tse F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 5: CD009779.
- 131. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis / V. Oskarsson, M. Mehrabi, N. Orsini [et al.] // Pancreatology. 2011. Vol. 11. P. 464–468.
- 132. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, C. Bassi, M. Larvin // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 4: CD002941.
- 133. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the

management of acute pancreatitis // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. e1–15.

134. Wu B. U. Clinical management of patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, P. A. Banks // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281. 135. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, G. I. Papachristou // Am. J. Gastroenterol. — 2012. —

136. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261. 137. Zheng M. H. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis / M. H. Zheng, H. H. Xia, Y. P. Chen // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1632–1633.

УДК 616.32-002-036.11

RU Острый панкреатит

Vol. 107. — P. 1096–1103.

P. G. Lankisch¹, M. Apte^{2,3}, P. A. Banks⁴

¹Отделение общей внутренней медицины и гастроэнтерологии, Клинический центр Люнебурга, Люнебург, Германия

²Панкреатическая исследовательская группа, Клиническая школа Юго-Западного Сиднея, факультет медицины Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

³Институт прикладных медицинских исследований Ингама, Госпиталь Ливерпуля, Ливерпуль, Новый Южный Уэльс, Австралия

⁴Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и эндоскопии, Медицинская школа Гарварда и Женская больница Бригхэма в Бостоне, штат Массачусетс, США

Статья опубликована в The Lancet. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85-96.

Ключевые слова: острый панкреатит, диагностика, осложнения, лечение, профилактика

Острый панкреатит (ОП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) является основной причиной госпитализации среди заболеваний желудочно-кишечного тракта в США и многих других странах. Желчные камни и злоупотребление алкоголем являются традиционными факторами риска, но были обнаружены несколько новых причин, что наряду с новыми аспектами патофизиологии улучшило понимание данной патологии. Наряду с повышением частоты встречаемости (и частоты госпитализации) ОП увеличивается и необходимость в эффективном лечении. Мы рассмотрим, как вести пациентов с острым панкреатитом, обращая внимание на следующие основные вопросы: диагностику, дифференциальную диагностику, осложнения, прогностические факторы, лечение и профилактику повторных приступов и возможного перехода от острого к хроническому панкреатиту.

УДК 616.32-002-036.11

UA Гострий панкреатит

P. G. Lankisch¹, M. Apte^{2,3}, P. A. Banks⁴

¹Відділення загальної внутрішньої медицини та гастроентерології, Клінічний центр Люнебурга, Люнебург, Німеччина

²Панкреатична дослідницька група, Клінічна школа Південно-Західного Сіднея, факультет медицини Університету Нового Південного Уельсу, Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія

³Інститут прикладних медичних досліджень Інгама, Госпіталь Ліверпуля, Ліверпуль, Новий Південний Уельс, Австралія

⁴Відділення гастроентерології, гепатології та ендоскопії, Медична школа Гарварда і Жіноча лікарня Брігхема в Бостоні, штат Массачусетс, США

Стаття опублікована у The Lancet. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85-96.

Ключові слова: гострий панкреатит, діагностика, ускладнення, лікування, профілактика

Гострий панкреатит (ОП) — запальне захворювання підшлункової залози (ПЖ) є основною причиною госпіталізації серед захворювань шлунково-кишкового тракту в США і багатьох інших країнах. Жовчні камені і зловживання алкоголем є традиційними факторами ризику, але були виявлені кілька нових причин, що поряд із новими аспектами патофізіології поліпшило розуміння даної патології. Поряд із підвищенням частоти виникнення (і частоти госпіталізації) ОП збільшується і необхідність в ефективному лікуванні. Ми розглянемо, як вести пацієнтів з гострим панкреатитом, звертаючи увагу на такі основні питання: діагностику, диференційну діагностику, ускладнення, прогностичні фактори, лікування і профілактику повторних нападів і можливого переходу від гострого до хронічного панкреатиту.

EN Acute pancreatitis

P. G. Lankisch¹, M. Apte^{2,3}, P. A. Banks⁴

¹Department of General Internal Medicine and Gastroenterology, Clinical Centre of Lьпеburg, Lьпеburg, Germany

²Pancreatic Research Group, South Western Sydney Clinical School, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

³Ingham Institute for Applied Medical Research, Liverpool Hospital, Liverpool, NSW, Australia

⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Harvard Medical School, and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

The Lancet. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

Key words: acute pancreatitis, diagnosis, complications, treatment, prevention

Acute pancreatitis, an inflammatory disorder of the pancreas, is the leading cause of admission to hospital for gastrointestinal disorders in the USA and many other countries. Gallstones and alcohol misuse are long-established risk factors, but several new causes have emerged that, together with new aspects of pathophysiology, improve understanding of the disorder. As incidence (and admission rates) of acute pancreatitis increase, so does the demand for effective management. We review how to manage patients with acute pancreatitis, paying attention to diagnosis, differential diagnosis, complications, prognostic factors, treatment, and prevention of second attacks, and the possible transition from acute to chronic pancreatitis.

616.37-002.2-02

Современные представления об этиологии хронического панкреатита

А. Н. Казюлин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дислипидемия, курение, алкоголь, генетика

Поджелудочная железа (ПЖ) — один из главных элементов пищеварительно-транспортного конвейера. Она синтезирует более двух литров секрета в сутки, содержащего более 20 пищеварительных ферментов (протеолитических, липолитических, амилолитических, нуклеаз) и бикарбонаты [2]. Интенсивность секреторного процесса составляет 20 мл на 1 г массы ПЖ (масса ее составляет 80–100 г). По выходу готового продукта (секрета) на единицу массы органа продуктивность паренхимы ПЖ сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками, которые продуцируют 1,5 мл мочи в минуту. 20% массы ПЖ приходится на ее ферменты [2]. Очевидно, что при снижении внешнесекреторной функции ПЖ и отсутствии заместительной полиферментной терапии достаточно быстро и рано страдает именно пищеварение, а за этим следует нарушение всех видов обмена, т. е. развивается синдром мальнутриции, который складывается из синдрома нарушенного переваривания (мальдигестии) и синдрома сниженного всасывания (мальабсорбции) [1, 3].

Данная проблема освещалась на научной встрече, посвященной новейшим данным о панкреатите и панкреатической экзокринной недостаточности, включая диагностику и коррекцию. Встреча произошла 26 июня 2013 г. в г. Цюрих (Швейцария) и объединила ряд участников 45-го конгресса Европейского клуба панкреатологов, проходившего в Цюрихе с 26 по 29 июня 2013 г.

Профессор Markus M. Lerch в докладе «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?» обозначил три причины необходимости выделения различных этиологических факторов хронического панкреатита: специфические лечебные, врожденная коморбидность, различные стратегии канцеропревенции.

Он назвал в качестве основного фактора риска хронического панкреатита метаболической этиологии гиперлипидемию, связанную с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы. Данный вид гиперлипидемии характеризуется повышением уровня триглицеридов более 1000 мг/дл и встречается очень

редко. Целевым уровнем снижения содержания триглицеридов является значение менее 500 мг/дл, что способствует исчезновению симптомов [29]. Гиперпаратиреоидизм также относится к факторам риска метаболической этиологии и ведет к увеличению уровня кальция в плазме крови, что ассоциируется с повышением риска панкреатита. Частота развития хронического панкреатита среди пациентов с гиперпаратиреоидизмом колеблется в пределах 1,5–7,0%. Ранняя паратиреоидэктомия у таких больных ведет к редукции симптомов панкреатита [1, 23].

Постулируется, что курение является независимым фактором риска острого и хронического панкреатита. Доказано, что риск развития острого и хронического панкреатита прогрессивно растет от 1,0 для некурящих до 4,5 для злостных курильщиков. Связь курения и риска развития панкреатита подтверждается также снижением риска развития панкреатита при прекращении курения [8]. Так, в работе P. Maisonneuve и соавт. [7], наблюдавших в течение 16 лет за 934 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом с момента установления диагноза, курение табака значительно увеличило риск кальцификации ПЖ по сравнению с некурильщиками — отношение шансов (OШ) 2,0; доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,8. Частота развития кальциноза ПЖ составляла 80 против 40%, соответственно (р<0,0001).

Известна существенная роль злоупотребления алкоголем в прогнозе хронического панкреатита, кальцификация ПЖ у больных неалкогольным панкреатитом развивается значительно позже, чем у пациентов с алкогольным панкреатитом [28]. Описаны данные длительного (от 4 до 11 лет) наблюдения за 32 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом, прекративших и не прекративших употребление алкоголя. Хотя снижение уровня бикарбонатов, липазы, химотрипсина в панкреатическом секрете выявлялось в обеих группах, однако степень выраженности данной тенденции в группе не прекративших употреблять алкоголь была значительно большей (p<0,01) [10]. По данным мета-анализа 7 клинических рандомизированных исследований с участием больных хроническим панкреатитом частота болевого абдоминального синдрома у прекративших употребление алкоголя (1-30%) была значительно ниже, чем у не прекративших его употребление (40–90%).

Докладчик привел данные наблюдения, проведенного им с коллегами, за 112 семьями в 14 странах (418 лиц): 58 (52%) несли мутацию R122H, 24 (21%) — N29I и 5 (4%) — мутацию A16V, у 2 были редкие мутации и у 21 (19%) отсутствовала мутация PRSS1.

Среднее время появления первых признаков заболевания для мутации *R122H* было 10 лет (ДИ 95% 8-12) для мутации N291-14 лет (ДИ 95% 11-18) и 14,5 лет (ДИ 95% 10-21) для лиц без мутации (P=0,032). Для 50-летнего возраста совокупный риск развития экзокринной недостаточности составил 37,2% (ДИ 95% 28,5-45,8), эндокринной недостаточности — 47,6%(ДИ 95% 37,1–58,1) и для резекции ПЖ вследствие болевого абдоминального синдрома — 17,5% (ДИ 95% 12,2–22,7%), что существенно превышает уровень данных показателей при других формах хронического панкреатита. Отмечено прогрессивное нарастание риска рака ПЖ на 50-70% от момента начала симптомов, причем совокупный риск рака ПЖ составлял 44,0% (ДИ 95% 8,0-80,0) в возрасте 70 лет [16]. Крайне интересно выявление большого количество семей с наследственным панкреатитом, несущих мутацию в кодоне 122 гена трипсиногена *PRSS1* в ограниченной области Северной Германии в районе г. Мюнстера в пределах 100-километрового радиуса, что, очевидно, могло произойти из-за наследования от общего предка (эффект основателя) [13].

Соответственно, факторами профилактики рака ПЖ являются прекращение курения и злоупотребление алкоголем, ликвидация гиперлипидемии, гиперкальциемии, профилактика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, устранение протоковых стриктур, адекватное медикаментозное лечение.

Недавние исследование выявили, что в присутствии химотрипсина С мутации гена трипсиногена (PRSS1), связанные с классическим наследственным панкреатитом (N29I, N29T, V39A, R122C и R122H), приводят к более высокой аутоактивации трипсина и его уровню в ПЖ по сравнению с диким типом кататионического трипсиногена [27]. В начале наблюдения за 50 больными с идиопатическим панкреатитом у 5 (10%) из 50 пациентов выявлены мутации гена кататионического трипсиногена. Менее чем через 25 лет мутации выявлялись у 35% данных пациентов [26].

В Германии две мутации в гене *CTRC* (p.R254W и p.K247_R254del) были выявлены у 30 (3,3%) из 901 пациента с идиопатическим или наследственным панкреатитом, в то время как у здоровых лиц данные мутации выявлялись только у 21 из 2804 (0,7%) (ОШ 4,6; ДИ 95% 2,6–8,0; $P=1,3\times10^{-7}$). Данные мутации выявлялись у 10 (2,9%) из 348 больных с алкогольным хроническим панкреатитом, но только у 3 (0,7%) из 432 лиц с алкогольной болезнью печени (ОШ 4, 2; ДИ 95% 1,2–15,5; P=0,02).

Мутации были также выявлены у 10 (14,1%) из 71 жителя Индии с тропическим панкреатитом, причем у здоровых лиц — только у 1 из 84 (1,2%) (ОШ 13,6; ДИ 95% 1,7-109,2; P=0,0028). Функциональный анализ вариантов *CTRC* продемонстрировал ослабление активности и/или редукцию секреции.

Полученные данные позволили сделать вывод, что потеря функциональной альтерации *CTRC* является фактором, способствующим развитию панкреатита, вследствие снижения его трипсин-деградирующей активности [22].

При длившемся 6673 пациенто-лет наблюдении за французской когортой, включивший 200 человек из

78 семей, мутация гена PRSS1 была выявлена у 68% из них, мутация R122H выявлялась в 78% случаев, а N29I-8 12% случаев и другие — в 10% случаев. Кумулятивный риск для рака ПЖ в данной когорте составлял для мужчин в возрасте 50 лет 11%, в то время как в возрасте 75 лет — 49%, у женщин величина кумулятивного риска составляла 8 и 55%, соответственно. Причем курение и сахарный диабет были главными факторами риска рака [17, 18, 21].

Мутации гена *PRSS1*, *SPINK1* также выявлялись у 23% детей с идиопатическим хроническим панкреатитом, у 25% взрослых с идиопатическим и наследственным панкреатитом и у 2% в общей популяции [19], 20% [25] — 44% [30] при тропическом кальцифицирующем панкреатите и в 55% случаев при панкреатогенном сахарном диабете [24].

Далее профессор Markus M. Lerch провел анализ роли мутации гена *CFTR* — трансмембранного регулятора муковисцидоза. Так, 37% пациентов с идиопатическим панкреатитом являются носителями по крайней мере одной мутации в *CFTR* аллели [9]. Имеются данные, что мутация гена *CFTR* представляет собой фактор риска панкреатита только у пациентов без наличия в анамнезе данных о злоупотреблении алкоголем (19% из 60 лиц), но не для больных алкогольным панкреатитом (8,5% из 72 лиц) [20].

Суммируя собственные данные и результаты других исследований, профессор М. Lerch пришел к выводу, что мутация PRSS1 выявляется у 10% больных против 0% в общей популяции; SPINK1- у 15-25% против 1-1,6%; CFTR- у 25-30% против 10-15%; CTRC- у 5% против 1%; CASR- у 19% против 10%; причем в 30-45% случаев мутации в настоящее время не известны.

Непгу Sarles в 1961 г. первым сделал сообщение о субгруппе пациентов с хроническим панкреатитом без злоупотребления алкоголем в анамнезе и характеризующимся увеличением уровня γ-глобулинов в сыворотке крови [5]. К. Yoshida из Токио вместе с коллективом соавторов впервые ввел в 1995 г. в клиническую практику термин «аутоиммунный панкреатит» [6]. На основании данных гистологической картины выделяют два типа аутоиммунного панкреатита [11, 14, 15]. Признаками I типа являются:

- 1) диффузная лимфоплазмацитарная инфильтрация долек ПЖ, протоков, жировой ткани, кровеносных сосудов и общего желчного протока;
 - 2) облитерирующий флебит;
- 3) умеренное количество IgG4-позитивных плазмоцитов внутри и вокруг протоков, во внутридольковой фиброзной ткани и перипанкреатической клетчатке;
 - 4) элевация уровня IgG4 в плазме крови.

Для II типа характерно гранулоцитарное повреждение эпителия примерно у 45% пациентов (более часто у молодых женщин с воспалительными заболеваниями кишечника).

Причем оба типа отвечают на стероидную терапию.

В заключении докладчик сформулировал ряд положений и выводов.

Наследственный хронический и идиопатический хронический панкреатит ассоциируются с

наследственными мутациями трипсиногена, *SPINK1*, химотрипсина C, кальций-чувствительного рецептора и *CFTR*, причем в дальнейшем, очевидно, будет идентифицировано большее число генов.

Патофизиологический эффект этих генных мутаций изучен не полностью, что определяет необходимость проведения дальнейших экспериментов.

Корригируемые этиологические факторы хронического панкреатита (при аутоиммунном панкреатите и т. д.) должны четко дифференцироваться от факторов, которые пока еще не корригируются, но должны.

При наследственном панкреатите прекращение курения снижает риск панкреатического рака.

Литература:

- 1. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. Донецк : 000 «Лебедь», 2011. 464 с.
- 2. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. 2-е изд. Краснодар : [б. и.], 2005. 312 с
- З. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 504 с.
- 4. Bess M. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? / M. A. Bess, A. J. Edis, J. A. van Heerden // JAMA. 1980. Vol. 243, No 3. P. 246–247.
- 5. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas an autonomous pancreatic disease? / H. Sarles, J. C. Sarles, R. Muratore, C. Guien // Am. J. Dig. Dis. 1961. Vol. 6. P. 688-698.
- 6. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida, F. Toki, S. Watanabe [et al.] // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40, No 7. P. 1561–1568.
- 7. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaut [et al.] // Gut. 2005. Vol. 54, No 4. P. 510-514.
- 8. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // Gut. 2012. Vol. 61, No 2. P. 262–267.
- 9. Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis / J. A. Cohn, K. J. Friedman, P. G. Noone // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, No 10. P. 653-658.
- 10. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // Gastroenterology. 1988. Vol. 95, No 4. P. 1063–1068.
- 11. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document / S. T. Chari, G. Kloeppel, L. Zhang [et al.] // Pancreatology. 2010. Vol. 10, No 6. P. 664–672.
- 12. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens /

- G. Zamboni, J. Luttges, P. Capelli [et al.] // Virchows Arch. 2004. Vol. 445, No 6. P. 552–563.
- 13. Howes N. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2, No 3. P. 252–261.
- 14. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases / K. Notohara, L. J. Burgart, D. Yadav [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. 2003. Vol. 27, No 8. P. 1119–1127.
- 15. \lg G4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis / L. Zhang, K. Notohara, M. J. Levy [et al.] // Mod. Pathol. Vol. 20, No 1. P. 23–28.
- 16. Local clustering of PRSS1 R122H mutations in hereditary pancreatitis patients from Northern Germany / F. U. Weiss, M. Zenker, A. D. Ekici [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103, No 10. P. 2585–2588.
- 17. Masson E. Trypsinogen copy number mutations in patients with idiopathic chronic pancreatitis / E. Masson, C. Le Marechal, G. R. Chandak // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 6, No 1. P. 82–88.
- 18. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, V. Jooste [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104, No 9. P. 2312–2317.
- 19. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // Nat. Genet. 2000. Vol. 25, No 2. P. 213–216. 20. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / N. Sharer, M. Schwarz, G. Malone [et al.] // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, No 10. P. 645–652.
- 21. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103, No 1. P. 111–119.
- 22. Rosendahl J. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Witt, R. Szmola // Nat. Genet. 2008. Vol. 40, No 1. P. 78–82. 23. Russel C. F. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient / C. F. Russel, A. J. Edis // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69, No 5. P. 244–247.
- 24. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh / A. Schneider, A. Suman, L. Rossi [et al.] // Gastroenterology. 2002. Vol. 123, No 4. P. 1026–1030.
- 25. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R. H. Pfutzer, M. M. Barmada, A. P. Brunskill [et al.] // Gastroenterology. 2000. Vol. 119, No 3. P. 615–623.

26. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis / P. Simon, F. U. Wiess, K. P. Zimmer [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 288. No 17. — P. 2122.

27. Szabo A. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C / A. Szabo, M. Sahin-Toth // J. Biol. Hem. — 2012. — Vol. 287. No 24. — P. 20701–20710.

28. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Karloff [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107, No 5. — P. 1481-1487.

29. Toskes P. P. Hyperlipidemic pancreatitis / P. P. Toskes // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1990. — Vol. 19 (4). — P. 783–791.

30. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations / E. Bhatia, G. Choudhuri, S. S. Sikora [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, No 4. — P. 1020–1025.

616.37-002.2-02

RU Современные представления об этиологии хронического панкреатита

А. Н. Казюлин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дислипидемия, курение, алкоголь, генетика

В статье приводится изложение доклада профессора M. Lerch «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?», сделанного на научной встрече, прошедшей 26 июня 2013 г. в г. Цюрих (Швейцария) и объединившей ряд участников 45-го конгресса Европейского клуба панкреатологов. Были изложены собственные и литературные данные, характеризующие роль различных факторов риска хронического панкреатита (гиперлипидемия, связанная с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы; гиперпаратиреоидизм; курение; злоупотребление алкоголем; генетические факторы), краткая история и классификация аутоиммунного панкреатита.

616.37-002.2-02

UA Сучасні уявлення про етіологію хронічного панкреатиту

О. Н. Казюлін

Московський державний медико-стоматологічний університет ім. А. І. Євдокимова, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисліпідемія, куріння, алкоголь, генетика

У статті викладено доповідь професора М. Lerch «Етіологія хронічного панкреатиту: генетика, алкоголь або куріння?», зроблену на науковій зустрічі, що пройшла 26 червня 2013 р. в м. Цюріх (Швейцарія) та об'єднала ряд учасників 45-го конгресу Європейського клубу панкреатологів. Були викладені власні і літературні дані, які характеризують роль різних факторів ризику хронічного панкреатиту (гіперліпідемія, пов'язана з дефіцитом аполіпопротеїну ІІ і ліпопротеїну ліпази; гіперпаратиреоїдизм; куріння; зловживання алкоголем; генетичні фактори), коротка історія та класифікація аутоімунного панкреатиту.

EN Current concepts of etiology of chronic pancreatitis

A. N. Kazyulin

Moscow State University of Medicine and Dentistry n. a. A. I. Evdokimov, Russia

Key words: chronic pancreatitis, dyslipidemia, smoking, alcohol, genetics

The article provides a summary of the report by Professor M. Lerch "Etiology of chronic pancreatitis: genetics, alcohol or smoking?", made at the scientific meeting held on June 26, 2013 in Zurich (Switzerland), and bringing together a number of participants of the 45th Congress of the European Pancreatic Club. Own and published data describing the role of various risk factors for chronic pancreatitis are presented, such as hyperlipidemia associated with deficiency of apolipoprotein B and lipoprotein lipase II; hyperparathyroidism; smoking; alcohol abuse; genetic factors; a brief history and classification of autoimmune pancreatitis is given.

УДК616-056.5-02:616.37-002-06:616.995.132.8

Спільні етіопатогенетичні аспекти аскаридозу і хронічного панкреатиту: оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря

Л. С. Бабінець, Ю. В. Дроняк

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, аскаридоз, трофологічний статус, оптимізація лікування, альбендазол

Вступ. Спостереження останніх років свідчать про те, що клінічний перебіг багатьох захворювань змінюється: зростає кількість пацієнтів із тяжкими формами захворювань, які часто не піддаються стандартним методам терапії. Результати багаторічних досліджень свідчать, що саме в цій групі хворих невдача терапії обумовлена недіагностованими паразитарними хворобами. Як підкреслюють деякі автори, паразитарні хвороби часто є останньою ланкою ланцюга диференціально-діагностичного мислення лікаря, недооцінюється також значення аскаридозу й кишкових гельмінтів, які є першою причиною патології органів шлунково-кишкового тракту. Не є виключенням і підшлункова залоза (ПЗ) [3, 9].

Мета дослідження — провести аналіз літературних джерел щодо впливу аскаридозу на виникнення і клінічний перебіг гострого (ГП) і хронічного панкреатиту (ХП), а також щодо доцільності урахування виявленого аскаридозу у схемах лікування і профілактики ХП у практиці сімейного лікаря.

Основна частина. Найбільш часто ПЗ уражають аскариди. Ascaris lumbricoides — круглий черв'як, що може локалізуватися у всіх органах і тканинах людини, виявляючи як місцеву, так і загальну патогенетичну дію на організм. Аскаридоз характеризуються ознаками хронічної інтоксикації та алергізації людського організму, порушенням функціонування імунної системи, органів дихання та травного тракту, міалгією, лімфаденопатією, залізодефіцитною анемією. Як результат, знижуються показники здоров'я, а отже, і якості життя пацієнтів. У інфікованих аскаридами дітей спостерігається затримка психічного і фізичного розвитку. Небезпечні ці паразити і своїм механічним впливом на організм людини, здатністю індукувати загрозливі для життя ускладнення, такі як закупорка протоків панкреатобіліарної системи, абсцеси печінки

та ПЗ, перфорація кишечника з розвитком перитоніту, обтураційна кишкова непрохідність та ін. [4].

У патогенезі ураження ПЗ аскаридами виділяють не тільки механічний, але й алергічний фактор. Наявність останнього й пояснює розвиток ХП навіть після вилучення гельмінтів. При цьому алергени аскарид належать до найбільш сильних паразитарних алергенів. Виникають загальні та місцеві реакції гіперчутливості, що призводить до появи еозинофільних інфільтратів у легенях, печінці та ПЗ [14, 17]. Морфологічні зміни в ПЗ чітко корелюють з клінічними маркерами: ангіоневротичним набряком, шкірною висипкою (кропив'янка), еозинофілією в крові, підвищенням рівня імуноглобулінів у плазмі крові.

Особливості клініки аскаридозу ПЗ характеризуються симптомокомплексом ГП та ХП (больовий абдомінальний синдром, жовчна чи панкреатична гіпертензія, диспепсичні явища та прояви екзокринної недостатності). Тяжкість панкреатиту залежить від локалізації паразитів та інтенсивності інвазії. Якщо інвазія є тільки в панкреатичній протоці, то ГП зазвичай проходить легко. Але якщо ж інвазія є в панкреатичній і в жовчній протоках з блокадою фатерового сосочка, то розвивається тяжкий, часто ускладнений ГП (у 20% випадків) з можливими летальними наслідками (смертність — 13%) [11].

Рідше ураження ПЗ проходить у вигляді ХП, що обумовлено повторною інвазією паразитів до холедоха та/або вірсунгіанової протоки чи алергічним фактором. При міграції аскарид у протоки (частіше в головну панкреатичну протоку ($\Gamma\Pi\Pi$), рідше — в бокові панкреатичні протоки) виникає порушення відтоку панкреатичного соку з розвитком ГП різного ступеня тяжкості, навіть до тотального панкреонекрозу. Частота тяжких форм деструктивного панкреатиту серед усіх випадків ГП на тлі аскаридозу становить 4,8%. Нерідко супутнім ускладненням ГП є механічний надрив слизової оболонки панкреатичних протоків, жовчовивідних шляхів з розвитком кровотечі [8]. Крім того, розвиток обструктивного панкреатиту може бути пов'язаний не тільки з обтурацією протоків ПЗ дорослими особами, але й обтурацією їх яйцями глистів. Відомі випадки, коли у пацієнтів через декілька місяців і навіть років після першої атаки обструктивного ГП в ході обстеження з приводу рецидивуючого ХП

знаходили причину захворювання — обструкцію ГПП чи дрібних протоків звапнілими загиблими аскаридами з формуванням комплексу кальцифікатів. Описані випадки абсцесів ПЗ та сальникової сумки, кіст ПЗ у результаті довготривалого паразитування аскарид у ГПП. З частих причин виникнення ускладнень, зумовлених міграцією гельмінтів, відзначають гостру кишкову непрохідність, гострий гепатит, гнійний холангіт [8, 9].

Тяжкі прояви наступають при проникненні аскарид не тільки в ПЗ, а й в інші органи. При міграції аскарид в інші органи створюються умови для приєднання бактеріальної інфекції з розвитком ускладнень гнійного характеру (абсцеси, холангіти, панкреатити і т. п.) [5]. Відзначено особливість при повторному зараженні — патологоанатомічні зміни менше виражені, ніж при первинному зараженні, що може свідчити про своєрідний імунітет при аскаридозі. Імунітет до реінвазії зберігається кілька місяців. Антитіла до білків аскарид можна виявити вже через 5–10 днів після зараження, через три місяці вони зазвичай вже не виявляються. У великих вогнищах аскаридозу у людей створюється імунітет до суперінвазії й реінвазії, що пояснює закінчення зараження на ранній стадії розвитку у 25% хворих [2].

Існують деякі патогномонічні симптоми, які дозволяють припускати аскаридоз як причину панкреатиту: з відносно більшою частотою, ніж при ГП іншої етіології, реєструють біль в правому підребер'ї та жовтушність шкіри та слизових оболонок. Більше ніж в $^1\!/_3$ хворих аскариди виявляють у блювотних масах, в $^{2}/_{3}$ випадків — у калі. Більшість експертів визнають, що наявність аскарид у калі та/або в блювотних масах у хворого з клінікою ГП з великою ймовірністю вказує на паразитарну етіологію захворювання. Одним з непрямих симптомів, який дозволяє припустити паразитарну етіологію, є попередні атаки раптового прогресуючого схуднення. Також слід надати належне місце таким скаргам, які обумовлені ураженням тонкої кишки, органів дихання; різноманітним алергічним реакціям; скаргам, зумовленим частковою, рідше повною кишковою непрохідністю через обструкцію травного тракту скупченнями аскарид [8, 11, 13].

За даними паразитологічного моніторингу, практично кожна людина в нашій країні протягом свого життя хоча б раз інфікується гельмінтами. Щорічний показник захворюваності гельмінтозами в Україні, за даними фахівців, становить 1333 випадки на 100 тис. населення. Незважаючи на те, що в Україні зустрічаються близько 30 видів гельмінтів, які паразитують в організмі людини, найбільш поширеними захворюваннями є лише декілька: ентеробіоз, аскаридоз, трематодоз. Захворюваність на аскаридоз становить 138,01 на 100 тис. населення. Серед хворих 60% — жителі міст, з них 65% — діти. Щорічно реєструють близько 65 тис. нових хворих [7]. Дані обласних санітарно-епідеміологічних станцій та Українського центру санітарно-епідеміологічного нагляду вказують, що поширеність аскаридозу в Україні продовжує зростати.

Велика кількість випадків зараження виникає в країнах Азії та Латинської Америки. Серед ургентних дитячих госпіталізацій в ендемічних областях частота аскаридозу досягає 50–60% від всієї госпіталізації, а частота ураження біліарного тракту і ПЗ аскаридами

варіює від 1,4 до 10,0% всіх випадків гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Частота ГП при аскаридозі відносно всіх випадків ургентної патології біліарного тракту і ПЗ ще більше — перевищує, за різними даними, 15 і 23% випадків.

Частота проявів захворювання з боку жовчних шляхів та ПЗ коливається за даними різних авторів. Наприклад, в Кашмірі (Індія) у 5 дорослих з 1105 обстежених за допомогою ультразвукового дослідження були виявлені аскариди в жовчних шляхах, і в цьому регіоні аскаридоз визнаний таким же частим захворюванням, як і жовчнокам'яна хвороба. У цьому ж регіоні з 500 хворих з гепатобіліарними та/або панкреатичними проявами аскаридозу в 6% випадків першим проявом був ГП. У цій же частині Індії з 256 хворих з діагнозом ГП етіологічним фактором захворювання в 23 % випадків виявився аскаридоз [16]. В ендемічних країнах аскаридоз є причиною захворювань жовчних шляхів і ПЗ у третині випадків.

Уся наведена вище інформація свідчить про актуальність чіткого врахування аскаридозу як етіологічного чинника виникнення ХП. Також слід враховувати той факт, що аскаридоз — наявний або перенесений у минулому — впливає на клінічний перебіг ХП, ускладнює його, поглиблює трофологічні порушення — схуднення, анемію, гіповітамінози, імунодефіцит та інші прояви, які відображаються на якості життя пацієнта. Особливо актуальним це є у практиці лікарів первинної ланки — дільничних педіатра і терапевта, а також сімейного лікаря.

Тому важливою є вчасна діагностика аскаридозу в кожного хворого, а особливо з таким тяжким захворюванням як ХП. Починають із загальноклінічних методів. Для ранньої (міграційної) фази аскаридозу характерні лейкоцитоз (при масивній інвазії — виражений гіперлейкоцитоз), еозинофілія, яка досягає в окремих випадках 30-40%. Еозинофілію виявляють і в пізній (кишковій) фазі, вона досить помірна і рідко перевищує 10-12%. Іноді зберігається незначний лейкоцитоз, зустрічається анемія (подеколи виражена).

Серед серологічних методів, які може застосувати лікар, актуальними є реакція преципітації на живих личинках аскарид (метод Є. С. Лєйкіна), реакція непрямої гемаглютинації, латекс-аглютинації, реакції прискорення осідання еритроцитів (за Кротовим). Обнадіяли методики, побудовані на виявленні летючих жирних кислот у слині та сечі за М. Я. Сопруновим. Однак, маючи дуже важливе наукове значення (вивчення імунітету, епідеміології, патогенезу), у широку практику первинної медицини серологічні методи не увійшли [6].

Є також методи специфічної діагностики. У міграційну фазу личинки можуть бути виявлені у мокротинні. Однак кількість личинок тут відносно невелика, оскільки більша частина їх гине під час міграції, до того ж виявляються вони непостійно. Тому при підозрі на наявність у хворого міграційної фази аскаридозу свіже мокротиння повинно досліджуватися дуже уважно, і дослідження проводиться неодноразово. У пізній (кишковій) фазі в фекаліях виявляють яйця аскарид, іноді й самі аскариди (незрілі або статевозрілі). Використовують метод товстого мазка за Като або метод збагачення (Фюлеборна, Калантарян та ін.).

Можна виявити великі (60×50 мкм) коричневі тришарові яйця. У тих випадках, коли яйця запліднені, їх поверхня стає шорсткою за рахунок мукополісахаридів. Копрограма буває негативною, якщо в кишечнику паразитують тільки самці, а також якщо гельмінти ще не досягли статевої зрілості, або є лише старі гельмінти, які не продукують яєць. Однак чіткий аналіз показників копрограми на предмет виявлення явищ зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (креаторея, амілорея, лієнтерея, стеаторея), ознак супутнього ентероколіту та дисбіозу товстої кишки є завжди сигналом для сімейного лікаря на предмет необхідності більш глибокого пошуку у напрямку аскаридозу. Виявлення його дозволить зробити лікування ХП більш точним, етіологічно спрямованим, а реабілітаційні заходи будуть більш успішними.

У сімейного лікаря є також можливість призначити додаткові методи обстеження. Рентгенографія може надати істотну допомогу у міграційній фазі аскаридозу. Зіставлення рентгенограм, зроблених з інтервалом у кілька днів, дозволяє вловити «міграцію» інфільтратів, що в поєднанні з еозинофілією крові є вже досить серйозним аргументом на користь аскаридозу. У пізній (кишковій) фазі рентгеноскопія травного тракту з контрастною речовиною (барієм) дозволяє іноді виявити аскарид у просвіті тонкої кишки у вигляді характерного смугоподібного просвітлення з чіткими контурами і загостреними кінцями.

Для доказу того, що панкреатит викликаний аскаридозом, необхідно виконання сонографії (на первинній або вторинній ланках надання медичної допомоги) та/або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії у вузькоспеціалізованих клініках. На сонограмі паразити візуалізуються в холедосі та/або жовчному міхурі як довгі вузькі ехогенні тіла, що не дають акустичної тіні з поздовжнім просвітом усередині. Іноді визначається безліч паралельно розташованих паразитів у розширеному загальному жовчному та/або панкреатичному протоках. У холедосі аскариди візуалізуються у 86,0—91,0 % хворих з біліарним аскаридозом й у половини пацієнтів з проявами панкреатиту [12, 18].

У разі виявлення аскаридозу у пацієнтів з ХП до комплексного лікування ХП необхідно додати заходи лікування та профілактики аскаридозу. Неспецифічна і специфічна профілактика та лікування — ключові інструменти протистояння більшості гельмінтозів, які вражають організм людини. Традиційно до методів неспецифічної профілактики відносять ретельне дотримання правил особистої гігієни; поліпшення екологічної ситуації за рахунок підвищення якості очищення та дезінфекції стічних вод; освітні заходи, спрямовані на підвищення гігієнічної культури всього населення, зокрема і медиків. Неспецифічна профілактика найбільшою мірою показана особам з групи ризику, в першу чергу дітям і дорослим, які мають контакти з тваринами і хворими на гельмінтози людьми.

Специфічна профілактика базується на превентивному застосуванні серед пацієнтів, які становлять групу ризику, антигельмінтних препаратів. Вони повинні володіти не тільки вираженою активністю відносно якомога більш широкого спектру статевозрілих гельмінтів, їхніх яєць, личинок і цист, але й достатньою безпекою,

перш за все щодо дитячого організму [10]. Особливо актуальним такий підхід є для хворих на ХП, що вимагає ретельного підбору антипаразитарного препарату.

З цих позицій особливої уваги заслуговують препарати з групи карбаматбензимідазолів, в першу чергу — альбендазол. Альбендазол володіє високою терапевтичною активністю щодо більшості кишкових нематодозів, зокрема домінуючих в Україні ентеробіозу і аскаридозу, а також цестодозів, трематодозів і лямбліозу. За спектром антигельмінтної активності альбендазол перевершує всі інші протипаразитарні препарати.

Альбендазол завдає «подвійний удар» по гельмінтах, порушуючи функцію їхнього мікротубулярного апарату з пошкодженням тубулінового білка і пригнічуючи транспорт глюкози і фумаратредуктази. Наслідком цього є припинення синтезу АТФ у гельмінтів, придушення клітинного поділу на стадії метафази, пригнічення відкладання яєць та розвитку личинок.

Препарат, що всмоктався, при потраплянні у внутрішнє середовище людського організму трансформується в сульфодіоксид альбендазолу, який досягає в плазмі крові і тканинах високої концентрації, забезпечуючи значний антигельмінтний ефект препарату. Процес всмоктування альбендазолу триває близько 9 годин, тоді як час знаходження в організмі — понад 17,3 годин. Препарат метаболізується печінкою і виводиться із жовчю, а тому ефективний і щодо гельмінтів, які паразитують у печінці та біліарному тракті [1].

Завдяки зручним формам випуску (жувальні таблетки по 400 мг і суспензія, в 5 мл якої міститься 200 мг препарату) і високій безпеці альбендазолу, можна застосовувати його для профілактики і лікування гельмінтозів навіть у дітей вже з дворічного віку. Виражений антигельмінтний ефект альбендазолу дозволяє використовувати навіть схему лікування з одноразовим прийомом 400 мг препарату і повторенням курсу через 2–3 тижні. Залежно від виду гельмінтозу лікування може тривати протягом 10–15 днів.

З профілактичною метою альбендазол рекомендують приймати два рази на рік усім членам сім'ї по 400 мг (1 таблетка або 10 мл суспензії) один раз на добу протягом трьох днів [1, 10].

Висновки:

- 1. Наведена в огляді інформація свідчить про актуальність чіткого врахування аскаридозу як етіологічного чинника виникнення ХП.
- 2. Аскаридоз наявний або перенесений у минулому впливає на клінічний перебіг ХП, ускладнює його, поглиблює трофологічні порушення: схуднення, анемію, гіповітамінози, імунодефіцит та інші прояви, які відображаються на якості життя пацієнта, що є особливо актуальним у практиці лікарів первинної ланки дільничних педіатра і терапевта, а також сімейного лікаря.
- 3. Виявлення аскаридозу дозволить зробити лікування ХП більш точним, етіологічно спрямованим (доцільним є включення курсу альбендазолу), а реабілітаційні заходи будуть більш успішними.

Перспективи подальших досліджень — вивчення залежності клінічного перебігу і трофологічних розладів при ХП за наявності супутнього аскаридозу і розробка оптимальних схем лікування.

Література:

- 1. Ананко А. А. Новое и старое в лечении и диагностике острого панкреатита. Взгляды на проблему с точки зрения доказательной медицины / А. А. Ананко // Укр. мед. часопис. — 2007. — № 6 (62), XI/XII. — С. 59-62. 2. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби; У 3 т. — К.: Здоров'я, 2000. — Т. 1. — С. 890–903. 3. Корнакова Е. Е. Осторожно: паразиты человека! /
- Е. Е. Корнакова СПб. : ИК «Невский проспект», 2002. - 128 c.
- 4. Медицинская паразитология : уч. пособие / Под ред. Р. Х. Яфаева. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб. : Фолиант, 2003. — 128 с.
- 5. Овнатанян К. Т. Аскаридоз печени и желчных путей / К. Т. Овнатанян. — Дзауджикау: Гос. изд-во Северо-Осетинской АССР, 1952. — 115 с.
- 6. Паразитарные болезни человека, их профилактика и лечение / В. П. Сергиев, М. Н. Лебедева, А. А. Фролова, Н. А. Романенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1997. — № 2. — C. 8-11. 7. Паразитизм як біологічне явище : навчальний посібник / В. О. Гоженко, О. П. Корж, Н. В. Воронова, Л. М. Тітова. — Запоріжжя : ЗДУ, 2001. — 130 с.
- 8. Паруль А. В. Острый панкреатит, вызванный аскаридозом протока / А. В. Паруль, С. В. Анискевич // Здравоохранение Белоруссии. — 1986. — № 3. — C.66-67.
- 9. Покровский В. И. Роль инфекционных факторов в патологии желудочно-кишечного тракта / В. И. Покровский // Мед. паразитология. — 1997. — № 3.
- 10. Сучасні методи лікування основних паразитарних хвороб людини: метод. рекомендації / Р. Г. Лукшина, К. І. Бодня, І. К. Москаленко [та ін.]. — Харків : ХМАПО, 2004. — 39 с.
- 11. Ascaris-induced acute pancreatitis / M. S. Khuroo, S. A. Zargar, G. N. Yattoo [et al.] // Br. J. Surg. — 1992. — Vol. 79. — P. 1335–1338.
- 12. ERCP in acute pancreatitis / J. V. Cherian, J. V. Selvaraj, R. Natrayan, J. Venkata-Raman // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2007. — Vol. 6, No 3. — P. 233–240.
- 13. Ferreyra N. P. Ascariasis of the alimentary tract, liver, pancreas and biliary system: its diagnosis by ultrasonography / N. P. Ferreyra, G. G. Cerri G. G. // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45, No 22. — P. 932–937.
- 14. Haburchak D. R. Ascariasis / D. R. Haburchak. Last Updated: February 15, 2002, eMedicine.com, Inc. (2004).
- 15. Hokeleek M. Nematode infections / M. Hokeleek, L. Luwick, A. Cua. — Last Updated: January 17, 2003, eMedicine.com, Inc. (2004).
- 16. Khuroo M. S. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis in India / M. S. Khuroo, S. A. Zargar, R. Mahajan // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1503-1506.
- 17. Medrano Y. P. Ascariasis en vHas biliares / Y. P. Medrano, A. P. Diaz, J. H. D. Castro // Kirurgia. — 2006. — Vol. 3. — P. 29–34.
- 18. Pancreatic duct ascariasis: sonographic diagnosis — a case report / A. Agarwal, V. Chowdhury, N. Srivastava [et al.] // Trop. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 26, No 4. — P. 197-198.

УДК616-056.5-02:616.37-002-06:616.995.132.8



UA Спільні етіопатогенетичні аспекти аскаридозу і хронічного панкреатиту: оптимізація лікування в практиці сімейного лікаря

Л. С. Бабінець, Ю. В. Дроняк

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, аскаридоз, трофологічний статус, оптимізація лікування, альбендазол

Наведена в огляді інформація свідчить про актуальність чіткого врахування аскаридозу як етіологічного чинника виникнення хронічного панкреатиту. Аскаридоз — наявний або перенесений у минулому — впливає на клінічний перебіг хронічного панкреатиту, ускладнює його, поглиблює трофологічні порушення: схуднення, анемію, гіповітамінози, імунодефіцит та інші прояви, які відображаються на якості життя пацієнта, що є особливо актуальним у практиці лікарів первинної ланки — дільничних педіатра і терапевта, а також сімейного лікаря. Виявлення аскаридозу дозволить зробити лікування хронічного панкреатиту більш точним, етіологічно спрямованим (доцільним є включення курсу альбендазолу), а реабілітаційні заходи будуть більш успішними.

УДК616-056.5-02:616.37-002-06:616.995.132.8



RU Общие этиопатогенетические аспекты аскаридоза и хронического панкреатита: оптимизация лечения в практике семейного врача

Л. С. Бабинец, Ю. В. Дроняк

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, аскаридоз, трофологический статус, оптимизация лечения, альбендазол

Приведенная в обзоре информация свидетельствует об актуальности обязательного учета аскаридоза в качестве этиологического фактора возникновения хронического панкреатита. Аскаридоз — имеющийся или перенесенный в прошлом — влияет на клиническое течение хронического панкреатита, осложняет его, углубляет трофологические нарушения: похудание, анемию, гиповитаминозы, иммунодефицит и другие проявления, которые отражаются на качестве жизни пациента, что особенно актуально в практике врачей первичного звена — участковых педиатра и терапевта, а также семейного врача. Выявление аскаридоза позволит сделать лечение хронического панкреатита более точным, этиологически направленным (целесообразно включение курса альбендазола), а реабилитационные мероприятия будут более успешными.

EN Etiopathogenetical common aspects of ascaridosis and chronic pancreatitis: optimization of treatment in the family doctor practice

L. S. Babinets, Y. V. Dronyak

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

Key words: chronic pancreatitis, ascaridosis, trophological status, optimization of treatment, albendazole

Present in survey data clearly shows the relevance of consideration ascaridosis as an etiological factor of chronic pancreatitis. Ascaridosis, present or past, influences the clinical course of chronic pancreatitis complicating it, deepens trophological disorders, such as weight loss, anemia, vitamin deficiencies, immunodeficiency and other symptoms that affect the patient's quality of life, which is especially important in the practice of primary care doctors — a district pediatrician, therapeutist and family doctor. Detection of ascaridosis will make the treatment of chronic pancreatitis more accurate, etiologically directed (it is reasonable to include a course of albendazole), and rehabilitation will be more successful.

Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, вирсунгианов проток, сфинктер Одди, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ингибиторы протонной помпы, премедикация ретроградной холангиопанкреатографии

Введение. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет визуализировать желчевыводящие и панкреатические протоки, оценить их анатомическое взаимоотношение и выбрать оптимальный вид лечения. ЭРХПГ считается «золотым стандартом» в диагностике патологии билиарного тракта. Диагностическая ценность ЭРХПГ в выявлении билиарной патологии составляет 79–98% случаев [2]. В ряде случаев это рентгенэндоскопическое вмешательство сопровождается различными осложнениями. Как и все инвазивные методы, диагностические и лечебные транспапиллярные вмешательства вызывают такие серьезные и опасные для жизни больного осложнения, как эндоскопический острый панкреатит, острый холангит, кровотечение при эндоскопической папиллосфинктеротомии, перфорация панкреатобилиарных протоков и двенадцатиперстной кишки и т. д. Эти осложнения развиваются в 1,3–9,0% случаев, а летальность достигает 0,5–1,5%. Среди всех возможных осложнений ЭРХПГ наиболее часто отмечено возникновение ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, частота развития которого, по данным разных авторов, колеблется от 1,3 до 40%, при этом эффективные меры его профилактики не разработаны и до настоящего времени [6, 25, 29].

Несмотря на накопленный опыт по этой проблеме, многие вопросы остаются нерешенными и, в частности, вопросы выбора радикальных методов ранней диагностики эндоскопических осложнений и надежных мер их предупреждения [13].

Независимо от этиологии, для диагностики ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита необ-

ходимо наличие двух из трех следующих критериев [8]: 1) боли в животе (симптомы), соответствующие диагнозу; 2) повышение активности амилазы и/или липазы сыворотки крови больше чем в три раза от верхней границы нормы; 3) характерные томографические признаки (компьютерная или магнитно-резонансная томография) в соответствии с диагнозом. Несоответствие боли в животе и транзиторного повышения активности амилазы и/или липазы как маркера пост-ЭРХПГ панкреатита может объяснить, почему сообщения о случаях развития острого панкреатита после ЭРХПГ варьируют от 4 до 31% в различных исследованиях [8, 22, 23, 42].

В связи с отсутствием специфичности боли и повышения уровня амилазы/липазы сыворотки крови у пациентов, которые подверглись ЭРХПГ, данные, полученные при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии, становятся самым важным критерием при определении диагноза пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Пост-ЭРХПГ острый панкреатит следует подозревать у любого пациента, у которого возникает боль в течение шести часов после проведения процедуры и значительно реже развивается через 12 часов после ЭРХПГ. Абдоминальная боль после ЭРХПГ с выраженным повышением уровня амилазы и/или липазы сыворотки крови, особенно когда значения более 1000 МЕ/л, наводит на предположение о панкреатите. В случае диагностических сомнений, особенно при прогнозируемом тяжелом панкреатите, радиологические исследования должны подтвердить диагноз [18, 40, 45].

Выявление факторов риска — необходимая мера профилактики панкреатита после ЭРХПГ. По данным F. Donnellan и M. F. Byrne [17], их подразделяют на факторы, связанные с особенностями больного, и факторы, связанные с проводимой процедурой. К первой группе относят женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит в анамнезе, отсутствие хронического панкреатита, молодой возраст (менее 60 лет), нормальный уровень билирубина (на период выполнения ЭРХПГ). Во вторую группу выделены наличие затруднений при канюляции большого дуоденального сосочка (БДС), папиллосфинктеротомия с предварирассечением устья БДС sphincterotomy), введение контраста в панкреатический проток, баллонная дилатация неизмененного сфинктера Одди (билиарного сфинктера), рассечение сфинктера устья вирсунгианова протока, рассечение малого дуоденального сосочка [42]. К третьей группе относят недостаточную подготовку и/или опыт врача, проводящего данное исследование [36, 41]. Таким образом, пациент с риском развития пост-ЭРХПГ панкреатита — это женщина с подозрением на холедохолитиаз, с нерасширенным общим желчным протоком, нормальным уровнем билирубина, которая подверглась сфинктеротомии, но ни один камень у нее не был найден. В этой популяции пациентов более чем у четверти (27%) возникает пост-ЭРХПГ острый панкреатит. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография и эндоскопическое ультразвуковое исследование, которые не осложняются острым панкреатитом, могут предоставить полезную информацию, дублирующую ЭРХПГ, и являются предпочтительным методом визуализации в первоначальной оценке патологии панкреатобилиарной зоны у таких больных.

Большое количество исследований не выявили схемы эффективного фармакологического предупреждения пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Тем не менее, в некоторых исследованиях было показано, что существуют препараты, достойные дальнейшего изучения. Исследуемые препараты можно разделить на пять групп: 1) уменьшающие воспаление поджелудочной железы; 2) уменьшающие спазм сфинктера Одди; 3) уменьшающие системное воспаление; 4) угнетающие функцию поджелудочной железы; 5) ингибиторы активности протеаз.

К препаратам, уменьшающим воспаление поджелудочной железы, относят антиоксиданты, антибиотики, кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты. Инфекционные осложнения способствуют заболеваемости и смертности при остром панкреатите, но исследований по оценке потенциальной роли антибиотиков в предотвращении пост-ЭРХПГ острого панкреатита практически нет. Только в одном исследовании оказалось, что антибиотикотерапия имеет преимущество при профилактике пост-ЭРХПГ острого панкреатита у пациентов, получавших 2 г цефтазидима за 30 минут до выполнения ЭРХПГ, в сравнении с плацебо (2,6% против 9,4%, P=0,009) [35].

Было проведено семь исследований с участием 3308 пациентов по оценке влияния кортикостероидов для снижения частоты и тяжести панкреатита после выполнения ЭРХПГ. Ретроспективное исследование [53] показало снижение заболеваемости пост-ЭРХПГ острым панкреатитом у пациентов. Позже, в пяти крупных исследованиях (одно рандомизированное и четыре двойных слепых) с использованием различных кортикостероидов, в том числе преднизолона, гидрокортизона внутривенно и метилпреднизолона, не было выявлено преимущества в снижении тяжести и частоты панкреатита после ЭРХПГ [14, 16, 37]. Следует отметить, что два исследования с использованием кортикостероидов для профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита продемонстрировали снижение уровня амилазы (от 2 до 2,5 раз) |28|.

В условиях индуцирования воспалительной реакции наиболее многообещающие результаты отмечены с нестероидными противовоспалительными пре-

паратами. Два клинических испытания были проведены с целью оценки роли диклофенака в снижении заболеваемости пост-ЭРХПГ острым панкреатитом [15, 43]. В обоих исследованиях пациенты получали 100 мг диклофенака в виде ректальных суппозиториев. Снижение заболеваемости острым панкреатитом наблюдалось у 6,4% пациентов в группе диклофенака по сравнению с 15,5% в группе плацебо (p=0,049). R. Sotoudehmanesh и соавт. [26] показали аналогичные положительные результаты с индометацином.

Из препаратов, устраняющих спазм сфинктера Одди, особый интерес представляет нитроглицерин. Нами были изучены результаты трех рандомизированных исследований по оценке использования нитроглицерина при проведении ЭРХПГ. S. Sudhindran и соавт. [47] сравнивали результаты профилактического сублингвального введения 2 мг нитроглицерина с плацебо у пациентов, перенесших ЭРХПГ. Исследователи обнаружили, что после процедуры заболеваемость острым панкреатитом была значительно меньше у пациентов, получавших нитроглицерин (7,7% против 17,8%, p<0,05). В последующем исследовании M. Moretó и соавт. [49] использовали у 144 пациентов 15 мг нитроглицерина в виде трансдермального пластыря и идентичный пластырь с плацебо. Значительное снижение частоты возникновения пост-ЭРХПГ острого панкреатита было продемонстрировано в группе с нитропластырем (4% против 15%, p=0,03). В последнем и самом большом из трех исследований [1], к сожалению, у 318 пациентов с низким риском панкреатита после проведения ЭРХПГ никакой разницы между активными нитроглицерином и плацебо в развитии пост-ЭРХПГ острого панкреатита не было выявлено.

Два других исследования по оценке препаратов для уменьшения спазма сфинктера Одди с целью профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита включали в себя применение нифедипина [32, 44], одно исследование было с орошением сфинктера Одди лидокаином и одно исследование с применением ботулинического токсина [48]. К сожалению, ни одно из этих исследований не продемонстрировало положительную роль указанных мероприятий в снижении тяжести и частоты возникновения острого панкреатита после проведения ЭРХПГ.

Развитие острого панкреатита зависит от активации и распространения протеаз, что обуславливает теоретическое преимущество ингибиторов протеаз в уменьшении частоты и тяжести этого заболевания после ЭРХПГ. В нерандомизированных проспективных исследованиях с участием 815 пациентов применение гепарина было связано со статистически значимым снижением частоты возникновения панкреатита после проведения ЭРХПГ (3,4% против 7,9%, Р=0,005) [12]. Однако, несмотря на эти первые обнадеживающие результаты, два года спустя та же группа исследователей провела рандомизированное двойное слепое исследование с использованием гепарина, которое не показало снижения частоты развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита у пациентов с высокой степенью риска [30].

Gabexate maleate является ингибитором протеазы с противовоспалительными свойствами. Его способность ингибировать трипсин значительно выше, чем у большинства других ингибиторов протеаз. В 1995 году А. Messori и соавт. [21] опубликовали результаты мета-анализа пяти исследований, которые показали статистически значимое снижение частоты осложнений у пациентов, получавших gabexate maleate после развития острого панкреатита. Большое двойное слепое исследование G. Cavallini и соавт. [24] впоследствии продемонстрировало значительное снижение заболеваемости (2,4% против 7,6%, p=0,03) и степени тяжести острого панкреатита у больных, получавших gabexate maleate, по сравнению с плацебо. Первоначальный мета-анализ шести исследований A. Andriulli и соавт. [34] показали статистически значимое снижение частоты развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита (относительный риск (ОР) 0,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13-0,57, p=0,001). Но в другой публикации результатов мета-анализа A. Andriulli и соавт. [38], после проведения дополнительных испытаний, были представлены противоречивые результаты. Несмотря на противоречивые данные, инфузия препарата за 1-2 часа до проведения $9PX\Pi\Gamma$ и затем в течение 12 часов после показывает хороший статистически значимый эффект [46].

Ингибитор протеазы ulinastatin уже давно используется в профилактике и лечении острого панкреатита в Японии и Китае [10]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [51] ulinastatin, вводимый болюсно перед выполнением ЭРХПГ, значительно снижает частоту (2,9% против 7,4%; р=0,041), но не тяжесть острого панкреатита. Два последующих рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих ulinastatin и gabexate, не обнаружили различий между этими препаратами в профилактике острого панкреатита [11,52]. Дальнейшее изучение ингибиторов протеаз оправдано в группе высокого риска.

Теоретически, ингибирование экзокринной секреции поджелудочной железы может предотвратить развитие пост-ЭРХПГ панкреатита путем «отключения» поврежденной железы. Однако, несмотря на привлекательную концепцию, имеется недостаточно научных оснований для поддержки такого подхода. Соматостатин и его синтетический аналог октапептид октреотид являются сильными ингибиторами секреции поджелудочной железы. Хотя некоторые исследования соматостатина продемонстрировали его эффективность в снижении скорости развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита [9, 27], большинство из этих исследований не поддерживают рутинное применение указанного препарата [33, 54].

В опубликованном в 2007 году мета-анализе А. Andriulli и соавт. [38] изучили 16 исследований с использованием соматостатина и пришли к выводу, что этот препарат влияет статистически значимо на уменьшение гиперамилаземии после проведения ЭРХПГ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,81). В 2000 году А. Andriulli и соавт. [34] провели мета-анализ 10 исследований по применению октреотида в профилактике панкреатита после проведения ЭРХПГ. Они пришли к

выводу, что октреотид, как и соматостатин, после выполнения ЭРХПГ эффективен только для уменьшения гиперамилаземии, но не снижает частоту развития острого панкреатита. Тем не менее, в двух исследованиях, опубликованных позже [20, 50], сообщается о статистически значимом эффекте октреотида в снижении частоты острого панкреатита после проведения ЭРХПГ (2% против 8,9%, p=0,03) и (2,4% против 5,3%, p=0,046), соответственно. Такие препараты, как соматостатин и кальцитонин [19], подавляют секрецию поджелудочной железы, однако ни у одного из них не было выявлено эффекта в отношении снижения частоты развития острого панкреатита после выполнения ЭРХПГ. Стоит отметить, что одно исследование показало положительный эффект применения β-каротина в снижении тяжести панкреатита после выполнения ЭРХПГ (2,22% против 0%; P<0,01) [31].

В России профилактикой осложнений после проведения ЭРХПГ занимался ряд исследователей [1, 3–5], в работах которых были освещены вопросы предупреждения острого панкреатита при проведении ЭРХПГ. А. А. Ильченко предлагает ряд рекомендаций по проведению ЭРХПГ, в том числе и по профилактике развития острого панкреатита, на основании проведенного им обзора зарубежных исследований и собственных наблюдений. В своей работе А. А. Ильченко отмечает, что в каждом конкретном случае должно быть рассмотрено соотношение риска развития различных осложнений и диагностической ценности проведения этого исследования, которое должно быть выполнено опытным специалистом, очень тщательно и по возможности с минимальным количеством контрастного вещества. Обоснованность проведения ЭРХПГ и аккуратность ее исполнения приобретает особую значимость, так как анализ обширной литературы не позволяет сделать однозначного вывода эффективности профилактики отношении ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с помощью какого-либо фармакологического средства. Лучшая профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита заключается в том, чтобы по возможности как можно чаще избегать проведения этой процедуры [3].

Группа российских авторов сформулировала стандарты проведения ЭРХПГ, в которых отражены все основные особенности данной процедуры, четко определены показания, противопоказания, схемы премедикации и постманипуляционные процедуры. Также в этих стандартах приводятся степени риска развития и тяжести ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (критерии Рэнсона) [7]. Данные рекомендации должны использоваться при проведении ЭРХПГ в клинической практике.

Исходя из вышеописанных методов профилактики, мы провели изучение собственных вариантов превенции развития острого панкреатита после проведения ЭРХПГ.

Цель исследования — сравнить различные методы медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Материал и методы исследования. Исследовано две группы больных, перенесших ЭРХПГ. В обеих группах было по 120 человек. В 1-й группе мужчин

было 26 (21,7%), женщин 94 (78,3%). Средний возраст больных — (62,2 \pm 1,25) года, по возрастам группа была поделена на подгруппы: 20–40 лет — 9; 41–60 лет — 39; 61–80 лет — 68; более 80 лет — 4 пациента. Во 2-й группе мужчин было 29 (24,2%), женщин 91 (75,8%). Средний возраст пациентов — (61,4 \pm 1,45) года, по возрастам группа была поделена на подгруппы: 20–40 лет — 13; 41–60 лет — 45; 61–80 лет — 50; более 80 лет — 12 пациентов. По полу и возрасту группы были сопоставимы.

Показанием для проведения ЭРХПГ было осложненное течение желчнокаменной болезни (холедохолитиаз, стеноз БДС, механическая желтуха). Критерий невключения в исследование — онкологическая патология (опухоль желчного пузыря, печени, желчевыводящих путей, БДС, двенадцатиперстной кишки).

Всем больным выполняли медикаментозную профилактику ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита. Для проведения исследования пациента транспортировали в рентген-кабинет на каталке в положении лежа. Пациенты 1-й группы за 30 минут до вмешательства получали премедикацию в объеме: атропина сульфат 0.1% - 1.0 мл в/м, димедрол 1%-1,0 мл в/м, промедол 2% - 1,0 мл в/м. Во 2-й группе, в дополнение к вышеперечисленному объему премедикации, применяли дроперидол 0.25% - 2.0 мл в/м за 30 мин до вмешательства и нитросорбид 10 мг сублингвально за 60 мин до проведения ЭРХПГ. Время проведения манипуляции (ЭРХПГ) -10–20 мин. В случае затруднения канюляции холедоха предпринималось 3-5 попыток ее выполнения. Местоположение катетера контролировали аспирационной пробой (получение желчи или панкреатического сока) или, в затруднительных случаях, введением контраста с последующим выполнением рентгенографии. При отсутствии результата (изолированная канюляция холедоха) проводили попытку атипичного доступа в холедох (в частности, папиллотомию от устья БДС, супрапапиллярное рассечение БДС) с последующей попыткой катетеризации холедоха. При отсутствии результата проведение вмешательства завершалось (т. е. больному было показано проведение полостного оперативного вмешательства). После выполнения манипуляции пациента транспортировали обратно в палату на каталке в положении лежа. В течение суток пациенту предписывался постельный режим. После проведения ЭРХПГ назначали инфузионную терапию в объеме: папаверин 2% - 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, но-шпа 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, калия хлорид 4% - 30 мл + 400 мл 5% раствора глюкозы. На 18:00 в день исследования назначали контроль амилазы крови; при наличии клинических проявлений острого панкреатита контроль амилазы крови проводили раньше. В случае, если во время исследования применяли атипичный доступ в холедох или был законтрастирован панкреатический проток (т. е. вероятность развития острого панкреатита повышалась), то вышеперечисленный объем терапии увеличивался: 5-фторурацил 10 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, ингибитор протонной помпы (омепразол или эзомепразол) 40 мг + 200 мл 0,9% раствора NaCl, октреотид 0.01% - 1.0 мл п/к, платифиллин 0.2% -

1,0 мл п/к; дополнительно проводили гипотермию эпигастральной области (пузырь со льдом). Следуя данной методике проведения получен приоритет на заявку изобретения «Способ проведения премедикации ретроградной холангиопанкреатографии при лечении болевой механической желтухи» № 2012117882 от 27.04.2012.

Оценивали уровень и длительность гиперамилаземии в динамике до и после ЭРХПГ. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \le 0.05$.

Результаты и их обсуждение. Всем пациентам была выполнена ЭРХПГ. На основании полученных результатов у 94 пациентов 1-й группы (78,3%) выполнена эндоскопическая папиллотомия, в 59 (49,2%) случаях отмечена сложность проведения канюляции БДС, что у 24 (20%) больных потребовало выполнения предварительного рассечения устья БДС. У 89 пациентов 2-й группы (74,2%) выполнена эндоскопическая папиллотомия, в 66 (55%) случаях имелась сложность проведения канюляции БДС, 30 (25%) больным при этом выполнено предварительное рассечение устья БДС с целью канюлирования холедоха. После вмешательства у 13 (10,8%) больных 1-й группы отмечено развитие ЭРХПГиндуцированного панкреатита — в 4 (3,3%) случаях с последующим развитием панкреонекроза. После проведения ЭРХПГ у 4 (3,3%) пациентов 2-й группы зафиксирован ЭРХПГ-индуцированный панкреатит — в 1 (0,8%) случае с развитием панкреонекроза. Развитие ЭРХПГ-индуцированного панкреатита было статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы (p<0,05). Помимо этого выявлено статистически значимое снижение средних значений длительности гиперамилаземии у пациентов 2-й группы, проведение ЭРХПГ у которых сопровождалось сложностями при канюляции БДС (табл. 1) и предварительным рассечением устья БДС (табл. 2).

При контрастировании вирсунгианова протока (как и при отсутствии контрастирования) применение расширенной медикаментозной профилактики (пациенты 2-й группы) привело к статистически значимому снижению средних значений длительности гиперамилаземии (табл. 3).

Заключение. Знание возможных осложнений ЭРХПГ, их ожидаемой частоты и факторов риска их возникновения может помочь предположить и свести к минимуму частоту и тяжесть этих осложнений. Необходим тщательный отбор пациентов для соответствующего вмешательства. Специалист, проводящий исследование, должен быть очень хорошо знаком с запланированной процедурой и доступными технологиями, а также быть готовым к лечению любых неблагоприятных осложнений, которые могут возникнуть. Раннее выявление осложнения и своевременное вмешательство может свести к минимуму заболеваемость и смертность, связанные с этим осложнением. Предложенный нами комплекс расширенной премедикации позволил статистически значимо уменьшить частоту развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Таблица 1 Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ, которое сопровождалось сложностями при канюляции БДС

Сложность канюляции: –		Количество наблюдений		Длительность	Р-уровень	
		Среднее SD		гиперамилаземии		
_ 1-я		60	0,25	0,11	. 0.4	
Группа	2-я	54	0,04	0,12	>0,1	
Сложность канюляции: +		Количество наблюдений		Длительность		
		Среднее	SD	гиперамилаземии	Р-уровень	
	1-я	59	0,78	0,11	-0.05	
Группа	2-я	66	0,42	0,11	<0,05	

Таблица 2 Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ, которое сопровождалось предварительным рассечением устья БДС

Предварительное рассечение устья БДС: –		Количество	Длительность гиперамилаземии		D	
		наблюдений	Среднее	SD	Р-уровень	
Гомпа	1-я	95	0,27	0,07	0.4	
Группа	2-я	90	0,24	0,40	>0,1	
Предварительное рассечение устья БДС: +		Количество	Длительность гиперамилаземии			
		наблюдений	Среднее	SD	Р-уровень	
F-0.4	1-я	24	1,46	0,35	<0,05	
Группа	2-я	30	0,27	0,12	<0,05	

Таблица 3 Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ при применении расширенной медикаментозной профилактики

Контрастирование вирсунгианова протока: –		Количество	Длительность гиперамилаземии		D	
		наблюдений	Среднее	SD	Р-уровень	
Fey (F.F.)	1-я	101	0,32	0,07	<0,05	
Группа	2-я	97	0,13	0,04		
Контрастирование вирсунгианова протока: +		Количество	Длительность гиперамилаземии		D	
		наблюдений	Среднее	SD	Р-уровень	
Fey (F.F.)	1-я	17	1,59	0,44	10.0F	
Группа	2-я	23	0,74	0,25	<0,05	

Литература:

- 1. Дискуссионные вопросы хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки / С. В. Лебедев, А. Г. Еремеев, А. С. Балалыкин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. $2007. N^{\circ} 4. C. 45-53.$
- 2. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
- 3. Ильченко А. А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография: возможна ли эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита / А. А. Ильченко// Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология. — 2008. — N° 3. — C. 62-71.

- 4. Лосев С. В. Применение «Октреотида» для профилактики панкреатита при проведении ЭРХПГ [Электронный ресурс] / С. В. Лосев, В. В. Феденко. Электрон. текстовые дан. Режим доступа: http://octreotide.Pharm-sintez.ru/issue/octr107.htm.
- 5. Манцеров М. П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке / М. П. Манцеров, Е. В. Мороз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. T. XVII, № 3. С. 14-23.

- 6. Ханевич М. Д. Транспапиллярные методы лечения механической желтухи / М. Д. Ханевич, А. М. Гробовый // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 3. С. 57-61. 7. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стандарт проведения / П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, А. А. Ильченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 150-155.
- 8. Banks P. A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vo. 101. P. 2379–2400.
- 9. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial / D. Arvanitidis, G. K. Anagnostopoulos, D. Giannopoulos [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 19. P. 278–282.
- 10. Chen S.Y. Ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis: a multicenter clinical trial / S. Y. Chen, J. Y. Wang // Chin. J. Dig. Dis. 2002. Vol. 3. P. 70-75.
- 11. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial / T. Ueki, K. Otani, K. Kawamoto [et al.] // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. P. 161-167.
- 12. Complications of endoscopic sphincterotomy: Can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 55. P. 476–483.
- 13. Complications of ERCP by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy // Gastrointestinal Endoscopy. 2012. Vol. 75, No 3. P. 467–472.
- 14. De Palma G. D. Use of corticosteriods in the prevention of post-ERCP pancreatitis: results of a controlled prospective study / G. D. De Palma, C. Catanzano // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 982–985.
- 15. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / B. Murray, R. Carter, C. Imrie [et al.] // Gastroenterology. 2003. Vol. 124. P. 1786–1791.

 16. Does prophylactic administration of corticosteroid
- reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis: a randomized, prospective, multicenter study / S. Sherman, U. Blaut, J. L. Watkins [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2003. Vol. 58. P. 23–29. 17. Donnellan F. Prevention of post-ERCP pancreatitis / F. Donnellan, M. F. Byrne // Gastroenterology Research and Practice. 2012. Article ID 796751. 12 p.
- 18. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes / K. Gottlieb, S. Sherman, J. Pezzi [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 1996. Vol. 91. P. 1553–1561.
- 19. Effect of calcitonin on the serum amylase levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. S. Odes, B. N. Novis, G. O. Barbezat, S. Bank // Digestion. 1977. Vol. 16. P. 180–184.

- 20. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / Z. S. Li, X. Pan, W. J. Zhang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 102. P. 46–51.
- 21. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis / A. Messori, R. Rampazzo, G. Scroccaro [et al.] // Dig. Dis. Sci. 1995. Vol. 40. P. 734–738.
- 22. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications, outcome, and a safe stentless technique / E. Elton, D. A. Howell, W. G. Parsons [et al.] // Gastrointest. Endosc. 1998. Vol. 47. P. 240–249.
- 23. Freeman M. L. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review / M. L. Freeman, N. M. Guda // Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. P. 845-864.
- 24. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy Italian Group / G. Cavallini, A. Tittobello, L. Frulloni [et al.] // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 919–923. 25. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation / L. A. Everson, P. Sakai [et al.] // Am. J. Gastroenterol.
- 26. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP / R. Sotoudehmanesh, M. Khatibian, S. Kolahdoozan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102. P. 978–983.

- 2007. — Vol. 102. — P. 2147-2153.

- 27. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial / R. T. Poon, C. Yeung, C. L. Liu et al. // Gut. 2003. Vol. 52. P. 1768–1773.
- 28. Kwanngern K. Can a single dose corticosteroid reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis? A randomized, prospective control study / K. Kwanngern, P. Tiyapattanaputi, M. Wanitpukdeedecha // J. Med. Assoc. Thai. 2005. Vol. 88, Suppl. 4. S. 42–45.
- 29. Lazaraki G. Prevention of post ERCP pancreatitis: an overview / G. Lazaraki, P. Katsinelos // Ann. Gastroenterol. 2008. Vol. 21, No 1. P. 27–38. 30. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis / T. Rabenstein, B. Fischer, V. Wiessner [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. P. 606–613.
- 31. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis / A. Lavy, A. Karban, A. Suissa [et al.] // Pancreas. 2004. Vol. 29. P. e45–e50.
- 32. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study / F. Prat, J. Amaris, B. Ducot [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. P. 202-208.
- 33. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial / S. Manolakopoulos, A. Avgerinos, J. Vlachogiannakos [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 55. P. 470–475.

- 34. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2000. Vol. 51. P. 1-7.
- 35. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics / S. Räty, J. Sand, M. Pulkkinen [et al.] // J. Gastrointest. Surg. 2001. Vol. 5. P. 339–345. 36. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis / S. N. Mehta, E. Pavone, J. S. Barkun [et al.] // Endoscopy. 1998. Vol. 30. P. 457–463.
- 37. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP-induced pancreatitis: a randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial / J. A. Dumot, D. L. Conwell, J. B. O'Connor [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 93. P. 61–65.
- 38. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2007. Vol. 65. P. 624–632.
- 39. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis / A. J. Kaffes, M. J. Bourke, S. Ding [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2006. Vol. 64. P. 351–357.
- 40. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda [et al.] // World J. Gastroenterol. 2007. Vol. 13. P. 3855–3860.
- 41. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study / C. L. Cheng, S. Sherman, J. L. Watkins [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. P.139–147.
- 42. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study / M. L. Freeman, J. A. DiSario, D. B. Nelson [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2001. Vol. 54. P. 425–434.
- 43. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / M. Khoshbaten, H. Khorram, L. Madad [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. $P.\,11-16$.
- 44. Sand J. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. Sand, I. Nordback // Digestion. 1993. Vol. 54. P. 179–184.
- 45. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis / P. A. Testoni, F. Bagnolo, S. Caporuscio, F. Lella // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 1235–1241.
- 46. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebocontrolled trials / D. Rudin, A. Kiss, R. V. Wetz [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 22. P. 977–983.
- 47. Sudhindran S. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-

- induced pancreatitis / S. Sudhindran, E. Bromwich, P. R. Edwards // Br. J. Surg. 2001. Vol. 88. P. 1178–1182.
- 48. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis / J. J. Schwartz, R. J. Lew, N. A. Ahmad [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. P. 179–184.
- 49. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial / M. Morety, M. Zaballa, I. Casado [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2003. Vol. 57. P.1–7.
- 50. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis / K. C. Thomopoulos, N. A. Pagoni, K. A. Vagenas [et al.] // Gastrointest. Endosc. 2006. Vol. 64. P. 726–731.
- 51. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial / T. Tsujino, Y. Komatsu, H. Isayama [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. P. 376–383.
- 52. Ulinastatin shows preventive effect on postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study / H. Fujishiro, K. Adachi, T. Imaoka [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21. P. 1065–1069.
- 53. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis / G. R. Wiener, J. E. Geenen, W. J. Hogan [et al.] // Gastrointest. Endosc. 1995. Vol. 42. P. 579–583.
- 54. Utility of bolus somatostatin administration in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a controlled, nonrandomized study / J. J. Vila, F. J. Jiménez, C. Prieto [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 29. P. 231–236.

УДК 616.37-002-06:616.342-089

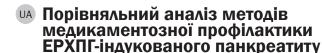


И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, вирсунгианов проток, сфинктер Одди, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ингибиторы протонной помпы, премедикация ретроградной холангиопанкреатографии

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является инвазивной процедурой, которая проводится для диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы и билиарной системы. Примерно в 5-40% случаев процедура сама по себе вызывает побочные эффекты. Наиболее распространенным пост-ЭРХПГ осложнением является острый панкреатит. Выявление факторов и групп риска необходимая мера профилактики развития панкреатита после ЭРХПГ. В настоящей работе приводится обзор исследований по медикаментозной превенции пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Раннее выявление осложнения и своевременное вмешательство могут свести к минимуму заболеваемость и смертность, связанные с этим осложнением. Предложена оригинальная схема профилактики указанного осложнения. Данный комплекс расширенной премедикации позволил статистически значимо уменьшить частоту развития ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита.

УДК 616.37-002-06:616.342-089



І. Х. Амінов, М. В. Чуркін, К. Ю. Плотнікова, В. І. Подолужний, К. А. Краснов, О. А. Краснов

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

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: гострий панкреатит, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, вірсунгіанова протока, сфінктер Одді, ендоскопічна папілосфінктеротомія, інгібітори протонної помпи, премедикація ретроградної холангіопанкреатографії

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) є інвазивною процедурою, яка проводиться

для діагностики і лікування захворювань підшлункової залози і біліарної системи. Приблизно в 5-40% випадків процедура сама собою викликає побічні ефекти. Найбільш поширеним пост-ЕРХПГ ускладненням є гострий панкреатит. Виявлення факторів і груп ризику — необхідний захід профілактики розвитку панкреатиту після ЕРХПГ. У даній роботі наводиться огляд досліджень з медикаментозної превенції пост-ЕРХПГ гострого панкреатиту. Раннє виявлення ускладнення і своєчасне втручання можуть звести до мінімуму захворюваність і смертність, пов'язані з цим ускладненням. Також запропоновано оригінальну схему профілактики вказаного ускладнення. Даний комплекс розширеної премедикації дозволив статистично значимо зменшити частоту розвитку ЕРХПГ-індукованого гострого панкреатиту.

Comparative analysis of methods of prevention of drug- ERCP-induced pancreatitis

I. H. Aminov, M. V. Churkin, E. J. Plotnikova, V. I. Podoluzhny, K. A. Krasnov, O. A. Krasnov

City Clinical Hospital N° 3 n. a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: acute pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Wirsung's duct, Oddi's sphincter, endoscopic papillosphincterotomy, proton pump inhibitors, retrograde cholangiopancreatography premedication

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an invasive procedure that is performed for diagnosis and treatment of pancreatic and biliary diseases. Approximately in 5–40% the procedure itself causes side effects. The most common complication of post-ERCP is acute pancreatitis. Identifying risk factors and groups is a necessary measure of prevention of pancreatitis after ERCP. This paper provides an overview of research on drug prevention of post-ERCP acute pancreatitis. Early detection of complications and early intervention can minimize the morbidity and mortality associated with this complication. The original scheme for the prevention of this complication is proposed. This set of expanded premedication allow significantly reduce the incidence of ERCP-induced pancreatitis.

Особливості клінічного перебігу та хірургічного лікування хронічного панкреатиту з ознаками біліарної гіпертензії

В. І. Пилипчук

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, біліарна гіпертензія, біліарний тиск, магнітно-резонансна панкреатохолангіографія, дуоденумзберігаюча резекція

Хронічний панкреатит (ХП) — прогресуюче захворювання з загостреннями хронічного запалення, які повторюються, розвитком склерозу і фіброзу, що призводять до заміщення секреторної тканини залози сполучною тканиною та зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) [1].

Анатомічний контакт ПЗ з сусідніми органами при прогресуванні ХП сприяє розвитку позапанкреатичних ускладнень — порушенню евакуації по дванадцятипалій кишці (ДПК), біліарній гіпертензії (БГ), тромбозу чи екстравазальній компресії вен спленопортомезентеріального конфлюенсу [5].

Хірургічного лікування потребують від 4 до 9% хворих на ХП [4]. Виконання оперативного втручання показане при наявності клінічних ознак ХП і морфологічних змін в ПЗ, при яких консервативна терапія неефективна та існує загроза виникнення ускладнень ХП або вони вже виникли [4]. В завдання хірургічного лікування ХП входять усунення болю і локальних ускладнень, збереження та покращення екзокринної і ендокринної функції ПЗ, покращення якості життя пацієнтів [11].

За даними Н. Ведет та М. Buchler [1] наявність таких ускладнень ХП, як стеноз загальної жовчної протоки (ЗЖП) (59,6%) та ДПК (36,4%), портальна гіпертензія (17,7%) є показом до ізольованої резекції головки ПЗ (операції Бегера). Згідно Резолюції Пленуму Правління Асоціації хірургів-гепатологів Росії та країн СНД (Іжевськ, 19–20 квітня 2012 р.) [3], «...Жовчна гіпертензія присутня у 30–50% хворих на ХП, часто перебігає безсимптомно з тимчасовим підвищенням рівня білірубіну, лужної фосфатази. У таких хворих до операції необхідно отримати інформацію про протяжність звуження дистального відділу гепатикохоледоха. З цією метою необхідно виконати

ЕРПХГ (при необхідності, пряме контрастування жовчних шляхів слід супроводжувати біліарною декомпресією) або МРХПГ. Дуоденумзберігаючу резекцію головки ПЗ при протяжному стенозі дистального відділу гепатикохоледоха доцільно доповнювати накладанням гепатикоєюноанастомозу. Біліопанкреатичне з'єднання в зоні резекції головки ПЗ слід проводити при впевненості в прохідності ділянки холедоха, розміщеного вище резектованої головки ПЗ. Біліарні ускладнення, які спостерігають у 2–18% хворих після резекційних втручань, зокрема з накладанням внутрішнього біліопанкреатичного сполучення, свідчать про актуальність даного питання та потребують дальшого накопичення досвіду».

Мета роботи — вивчити особливості клінічного перебігу та хірургічного лікування хворих на $X\Pi$ з ознаками $S\Gamma$.

Матеріали і методи дослідження. Проаналізовано результати хірургічного лікування 49 хворих на ХП, ускладнений БГ, яким впродовж 2009–2015 рр. проведені оперативні втручання у хірургічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. У 15 (30,6%) хворих БГ поєднувалась з хронічною дуоденальною непрохідністю, а у 4 (8,1%) хворих виявлено поєднання БГ + хронічна дуоденальна непрохідність та локальна венозна гіпертензія судин панкреатобіліарної зони. Чоловіків було 45 (91,9%), жінок -4 (8,1%), віком від 21 до 72 років. Хворих розділено на дві групи. У 14 (28,5%) пацієнтів (І група) діагностика БГ проводилась на основі анамнезу, даних клінічних, лабораторних (рівень загального та прямого білірубіну, лужної фосфатази) та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД), ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія (ЕРПХГ), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ), а також шляхом інтраопераційного моніторингу біліарного тиску (БТ) за допомогою розробленого приладу [2]. У 35 (71,5%) пацієнтів (ІІ група) діагностика БГ проводилась на основі анамнезу, даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, без використання інтраопераційного моніторингу БТ.

Результати та їх обговорення. Основними типовими скаргами хворих на XП з БГ були біль та жовтяниця шкіри і видимих слизових оболонок. Больовий

синдром визначався у 47 (95,9%) пацієнтів. У 39 (82,9%) хворих біль був постійним, посилювався після прийому їжі, у 8 (17,1%) — непостійним, переймоподібним. У 40 (85,1%) хворих біль локалізувався в епігастральній ділянці, у 3 (6,4%) — в лівому підребер'ї, у 4 (8,5%) — в правому. У 22 (46,8%) хворих біль іррадіював у спину чи мав оперізуючий характер. 29 (61,7%) хворих постійно застосовували знеболюючі препарати, зокрема сильнодіючі, 18 (38,3%) хворих — періодично. Причиною больового синдрому при ХП з БГ були фіброзно-дегенеративні зміни в головці ПЗ з втягненням у патологічний процес нервового апарату та протокової системи залози.

Жовтяниця (іктеричність шкіри та видимих слизових оболонок) визначалася тільки в 27 (55,1%) хворих на ХП з БГ. При цьому в 11 (40,7%) пацієнтів жовтяниця була неодноразовою. У решти хворих БГ перебігала без жовтяниці.

Схуднення та втрату маси тіла виявлено у 41 (83,6%) хворого. Зокрема, втрата маси тіла до 5 кг — у 24 (58,5%) хворих, від 5 до 10 кг — у 15 (36,6%) хворих, більше 10 кг — у 2 (4,9%) хворих.

У 33 (67,3%) пацієнтів визначався виражений дискінетичний синдром (проноси, закрепи). Диспепсичний синдром (зміна апетиту, нудота, блювання, яке не приносить полегшення, відраза до жирної їжі, метеоризм) визначався у всіх хворих. Такі прояви захворювання 39 (79,6%) хворих спонукало до постійного чи періодичного прийому ферментних препаратів. У 31 (63,3%) хворого був чітко виражений астено-вегетативний синдром (загальна слабкість, подразливість, порушення сну, зниження працездатності) (табл. 1).

Пальпаторне дослідження не мало принципового значення для діагностики XII з БГ, воно констатувало різного ступеню болючість у верхній половині живота.

Серед всіх лабораторних обстежень для діагностики ХП з БГ відігравало роль визначення рівня загального та прямого білірубіну в сироватці крові, а також лужної фосфатази. Підвищення рівня загального білірубіну за рахунок прямої фракції вказувало на механічний характер жовтяниці. Гіпербілірубінемію виявлено у 33 хворих (67,4%), у 6 з них цей показник перевищував 200 мкмоль/л. Діагностична цінність рівня лужної фосфатази, як маркера холестатичних станів, у нашому дослідженні була невеликою. Гіперфосфатаземію визначали у 21 (42,8%) хворого.

Таким чином, діагностувати БГ на основі клініколабораторних даних (іктеричність шкіри та слизових оболонок, гіпербілірубінемія) було можливим лише у 33 (67,4%) хворих.

УЗД проведено всім хворим з БГ. У них виявлено збільшену в розмірах та ущільнену головку ПЗ (від 3,5 до 5,3 см). Розширення жовчовивідних шляхів (від 0,7 до 1,7 см) діагностовано у 33 (67,4%) хворих.

ЕРПХГ застосовано у 12 (22,4%) хворих на ХП з БГ. Виражений тубулярний стеноз ЗЖП діагностовано в 11 (91,6%) хворих. У 4 хворих дослідження закінчили ендобіліарним стентуванням, у одного хворого (8,3%) було виявлено холедохолітіаз і проведено папілосфінктеротомію та літоекстракцію.

КТ проведено в 34 (69,4%) хворих на ХП з БГ. Під час дослідження у них було виявлено збільшення в розмірах та ущільнення головки ПЗ. У трьох хворих за допомогою КТ діагностовано кісти в головці ПЗ. Супрапанкреатичне розширення жовчовивідних протоків спостерігали в 26 (74,4%) хворих. В діагностиці БГ збіжність висновків УЗД та КТ з інтраопераційними даними визначали в 10 (10/14; 71,4%) пацієнтів І групи — це стосувалось випадків з вираженою дилатацією холедоха (більше 15 мм) та внутрішньопечінкових жовчних протоків. У трьох хворих на фоні БГ при КТ-дослідженні визначали ознаки холангіту (газ в ЗЖП з різким набряком стінок), при УЗД специфічних даних холангіту у цих пацієнтів не було.

МРХПГ проведено 5 хворим на ХП з БГ, у всіх виявлено виражений тубулярний стеноз інтрапанкреатичної частини ЗЖП та її супрастенотичне розширення.

Окремо вивчено взаємозв'язок між даними інструментальних методів дослідження щодо розширення ЗЖП з рівнем білірубіну в сироватці крові (табл. 2).

Таблиця 1 Клінічні симптоми у хворих на ХП з БГ

	Групи хворих			
Клінічні прояви	I група (з моніторингом БТ) (n=14)	II група (без моніторингу БТ) (n=35)		
Больовий синдром	13 (92,8%)	34 (97,1%)		
Жовтяниця	8 (57,1%)	17 (48,5%)		
Схуднення	10 (71,4%)	31 (88,6%)		
<5 кг	6 (42,8%)	18 (51,4%)		
5–10 кг	4 (28,6%)	13 (37,1%)		
>10 кг	<u> </u>	2 (5,7%)		
Дискінетичний синдром	6 (42,8%)	27 (77,1%)		
Диспептичний синдром	14 (100%)	35 (100%)		
Астено-вегетативний синдром	7 (50%)	28 (80%)		

Таблиця 2 Взаємозв'язок розширення ЗЖП та гіпербілірубінемії у хворих на ХП з БГ

Giorge 2)//G	Показники білірубіну, мкмоль/л				
Діаметр ЗЖП, мм	21-50	51–100	101-200	> 200	
До 7 мм	4	2	_	_	
8-10 мм	2	8	4	1	
10 мм та більше	_	4	3	5	
Разом	6 (18,2%)	14 (42,4%)	7 (21,2%)	6 (18,2%)	

Проведений аналіз показав прямий пропорційний зв'язок між діаметром ЗЖП та рівнем білірубіну в крові. Проте, у 6 (18,2%) хворих з гіпербілірубінемією ЗЖП не була розширеною, а у 7 хворих визначали ди-

латацію ЗЖП при нормальних показниках рівня білірубіну в крові.

У 14 хворих I групи вивчено взаємозв'язок між БГ та рівнем білірубіну в сироватці крові (табл. 3).

Таблиця 3 Взаємозв'язок БГ та гіпербілірубінемії

Fi-i6i	Показники БТ, мм. вод. ст				
Білірубін, мкмоль/л	150-200	201–251	251-300	більше 300	
21-50	1 (7,1%)	1 (7,1%)	_	_	
51-100	1 (7,1%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)	_	
101-200	_	2 (14,2%)	1 (7,1%)	_	
> 200	_	2 (14,2%)	2 (14,2%)	1 (7,1%)	

На основі отриманих даних встановлений прямопропорційний зв'язок між величиною БТ та рівнем білірубіну в сироватці крові. Гіпербілірубінемія тим більше виражена, чим вищий БТ.

На основі аналізу власного досвіду хірургічного лікування 163 хворих на ускладнені форми ХП встановлено, що БГ на фоні інших проявів ХП є абсолютним показанням до оперативного лікування. Обов'язковою умовою для встановлення показів до операції є наявність стійкої клінічної картини та виражених патоморфологічних змін в ПЗ. Прогресування патологічних змін в головці залози сприяє поширенню процесу на термінальний відділ ЗЖП з розвитком її тубулярного стенозу. Наявність конкрементів у головній панкреатичній протоці саме собою не є причиною розвитку БГ. Проте, вірсунголітіаз сприяє прогресуванню ХП та виникненню інших ускладнень. Тому поєднання вірсунголітіазу з БГ є також безперечним показанням до хірургічного лікування у хворих на ХП.

Фіброзно-дегенеративні зміни головки ПЗ чи псевдотуморозний панкреатит з явищами БГ в окремих випадках симулювали пухлинний процес головки ПЗ. Сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження на доопераційному етапі не завжди давали можливість повністю виключити злоякісний процес. Тому одним з показань до оперативного лікування була підозра на пухлинний процес головки ПЗ.

Хворі на XП з БГ під час підготовки до оперативного втручання потребували комплексної передопера-

ційної підготовки, яка була строго індивідуальною в кожному конкретному випадку. При цьому враховували не тільки патологічні зміни в ПЗ, а й загальний стан пацієнтів, наявність супутніх захворювань, ступінь патологічних змін з боку суміжних органів (печінки, шлунка, ДПК тощо).

Загальними принципами передопераційної підготовки були:

- усунення больового синдрому;
- відновлення показників гомеостазу;
- попередження виникнення гострих запальних змін в ПЗ;
- профілактика можливих ускладнень з боку інших органів та систем.

Периопераційний менеджмент хворих на XП з механічною жовтяницею передбачав корекцію у них ряду специфічних порушень, що стосуються як власне XП, так і ускладнень холемії.

Рівень альбуміну крові як такий не відображає нутритивний статус пацієнта. Проте передопераційна гіпоальбумінемія ($<40\, {\rm г/л}$) чітко корелює з післяопераційними ускладненнями [8, 10]. Тому оперативне втручання відкладали на 10-14 днів для корекції нутритивного статусу, якщо був наявний хоча б один з таких критеріїв: гіпоальбумінемія $<30\, {\rm г/л}$, індекс маси тіла $<18,5\, {\rm кг/m^2}$, втрата понад 10-15% маси тіла за 6 місяців [7]. При неможливості проведення адекватного ентерального харчування з тих чи інших причин, використовували парентеральне (системи «три в одному» — Кабівен, Олікліномель).

З метою запобігання тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів високого ризику застосовували низькомолекулярні гепарини з призначенням першої дози за 12 год до початку хірургічного втручання (що асоціюється з низьким ризиком інтраопераційної кровотечі). Фармакологічна профілактика зменшує ризик легеневої емболії у хворих хірургічного профілю на 75% [9].

У хворих з цукровим діабетом в периопераційному періоді вважали абсолютно важливим підтримання глікемії на рівні не вище 8–9 ммоль/л. Пацієнти впродовж декількох днів після втручання отримували виключно простий інсулін. Оскільки в умовах стресу та викиду контрінсулярних гормонів (катехоламіни, кортизол, гормон росту) рівень гіперглікемії може ставати непередбачуваним, за необхідне вважали проведення ретельного моніторингу глюкози крові. Попередження кетонемії досягали шляхом інфузії глюкози з інсуліном до моменту відновлення нутритивної підтримки. Ризик транзиторної гіперглікемії різко зростав, як ми зауважили, під час інфузії розчинів для парентерального харчування. Введення додаткової дози інсуліну в інфузійний флакон/пакет відповідно до вмісту вуглеводів у ньому попереджував надмірну гіперглікемію. В усіх сумнівних випадках екстрено визначали рівень глюкози, наприклад, за допомогою глюкометра. Цей пристрій, на нашу думку, повинен бути доступний в кожному хірургічному стаціонарі, де проводять великі абдомінальні втручання на підшлунковій залозі.

Профілактика ранової інфекції передбачала адекватну оксигенацію, підтримання нормотермії, нормоглікемії, еуволемії, гемотрансфузію, за необхідності, та антибіотикопрофілактику. Введення першої дози антибіотика проводили за 30–60 хв до розрізу, повторну дозу вводили при тривалому втручанні, великій крововтраті. Введення двох доз цілком прийнятне під час втручань на підшлунковій залозі. Інтервал між ними вибирали з огляду на період напіввиведення призначеного антибіотика.

На етапі підготовки до втручання налагоджували епідуральну аналгезію. Тим більше що поєднання загальної анестезії з грудною епідуральною є методом вибору в анестезіологічному забезпеченні великої абдомінальної хірургії. Застосування епідуральної анестезії/аналгезії переслідувало наступні цілі: власне знеболення (що переважає за ефективністю опіоїди) з акцентом на ділянку верхнього поверху живота; стимуляцію моторики кишечника; покращення спланхнічної перфузії. Крім цього, враховували, що епідуральна аналгезія в післяопераційному періоді зменшує частоту тромбоемболічних подій, ускладнень з боку системи дихання, знижує рівень катаболічної відповіді на хірургічну травму, вивільнення стресових гормонів, зменшує інсулінорезистентність, сприяє ранній активізації. Катетеризацію епідурального простору проводили на рівнях Th_5-Th_8 . Найбільш безпечним місцевим анестетиком для до- та післяопераційної епідуральної аналгезії на даний час залишається ропівакаїн (використовували Наропін в концентрації 2 мг/мл). Для інтраопераційної анестезії ми застосовували бупівакаїн (Маркаїн 0,25%).

Пацієнти з механічною жовтяницею потребували специфічного підходу. Обструкція жовчовивідних

протоків із значною холемією, як відомо, призводить до пошкодження важливих функціональних систем. Так, з боку кардіоваскулярної системи можливе зниження міокардіальної контрактильності, брадикардія, вазодилатація зі зменшенням здатності мобілізувати кров зі спланхнічного басейну при кровотечі. Збільшується ризик інтраопераційної гіпотензії / циркуляторного колапсу, зменшується чутливість до вазопресорів. З боку сечовидільної системи: зростає ризик гострого пошкодження нирок (знижений інтраваскулярний об'єм, міокардіальна недостатність, нефротоксичний вплив циркулюючих солей жовчних кислот). Зрештою, рівень гіпербілірубінемії корелює з післяопераційним зниженням кліренсу креатиніну. У системі згортання крові відбуваються такі зміни: мальабсорбція вітаміну К через відсутність поступлення в кишечник жовчних кислот та їх солей призводить до зменшення синтезу прокоагулянтних факторів (II, VII, IX, X) — знижується протромбіновий індекс. Мальабсорбція інших жиророзчинних вітамінів (A, D, E) збільшує ризик геморагічного гастриту та стресових виразок, негативно впливає на загоєння післяопераційної рани. Стосовно інфекційних ускладнень: тривала обструкція жовчних ходів може призвести до розвитку холангіту; відсутність поступлення жовчі в кишечник сприяє транслокації бактеріальної крові в портальний кровотік, як наслідок — можливий розвиток сепсису. Внаслідок дисфункції печінки страждає синтез альбуміну, метаболізм медикаментів, в тяжких випадках розвивається печінкова енцефалопатія.

З огляду на вказане вище, пацієнтам з БГ на ґрунті ХП в передопераційному періоді проводили:

- 1. Розвантаження жовчовивідних протоків (під контролем УЗД або шляхом ендоскопічного стентування) при тривалій/тяжкій жовтяниці (обов'язково при гіпербілірубінемії понад 250 мкмоль/л).
- 2. Корекцію дегідратації, водно-сольових порушень (збалансовані сольові розчини Хартмана, Рінгер-лактат, глюкозо-калієва-інсулінова суміш).
- 3. Утримувались від призначення гепато- та нефротоксичних медикаментів (ацетамінофену, нестероїдних протизапальних препаратів, аміноглікозидів), не використовували в периопераційному періоді бензодіазепінів з тривалим періодом напіввиведення (діазепам), тіопенталу та галотану під час анестезії.
- 4. Не використовували опіоїди, особливо фентаніл і морфін, оскільки вони можуть спричинити спазм сфінктера Одді, що може посилити БГ, а також призвести до значних похибок при моніторингу тиску в жовчних шляхах. Налоксон, нітрати, атропін нівелюють цей ефект.
- 5. Для захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту застосовували інгібітори протонної помпи (наприклад, омепразол по 20 мг двічі на добу) чи антагоністи $\rm H_2$ -рецепторів гістаміну (фамотидин по 20 мг двічі на добу).
- 6. Лікування холангіту передбачало, крім розвантаження жовчовивідних протоків, призначення препаратів цефоперазону (Сульперазон).
- 7. Коагулопатія (збільшення понад норми протромбінового індексу/міжнародного нормалізованого

співвідношення) вимагала на підготовчому етапі введення парентеральних форм вітаміну К (Канавіт).

8. З метою зменшення ризику транслокації грамнегативних бактерій та попередження/зменшення пе-

чінкової енцефалопатії використовували лактулозу (наприклад, Дуфалак по 30 мл 4 рази на добу).

Всім хворим проведено оперативне лікування (табл. 4).

Таблиця 4 Способи хірургічної корекції БГ у хворих на ХП

Назва операції	I група (з моніторингом БТ) (n=14)	II група (без моніторингу БТ) (n=35)
Операція Фрея	13 (92,8%)	10 (28,6%)
стандартна	6	5
з гепатикоентероанастомозом (ГЕА)	3	4
з вставкою за В. М. Копчаком та ГЕА	3	1
з висіченням язичка ПЗ	1	_
з накладанням біліопанкреатичного сполучення	_	1
Панкреатодуоденальна резекція за Whipple	_	5 (14,3%)
Бернська модифікація операції Бегера	_	2 (5,7%)
Повздовжня панкреатоєюностомія	1 (7,1%)	6 (17,1%)
з ГЕА	1	3
з вставкою за В. М. Копчаком та ГЕА	_	3
Цистоентеростомія	_	2 (5,7%)
Ендоскопічна цистодуоденостомія		2 (5,7%)
Гепатикоєюностомія паліативна	_	2 (5,7%)
Зовнішнє дренування кісти ПЗ	_	1 (2,8%)
ЕРПХГ з ендобіліарним стентуванням	_	5 (14,3%)

Операціями вибору у хворих на ХП з ознаками БГ були дуоденумзберігаючі резекції (операція Фрея, Бегера, Бернська операція), які в 30% випадків потребують додаткового втручання на жовчовивідних протоках (накладання біліодигестивних анастомозів або біліопанкреатичних з'єднань в зоні резекції головки ПЗ). Інтраопераційний моніторинг БТ дозволив виявити приховану БГ та вибрати адекватне оперативне втручання.

Висновки:

- 1. БГ при ХП на основі клініко-лабораторних досліджень, даних УЗД та КТ можна виявити лише в 74,4% хворих. Використання МРХПГ та інтраопераційного моніторингу БТ доповнює комплекс обстежень та дозволяє виявити приховану БГ.
- 2. Передопераційна підготовка у хворих на XП з ознаками БГ повинна враховувати зміни в органах і системах організму, пов'язані з порушенням відтоку жовчі.
- 3. Операціями вибору у хворих на ХП з ознаками БГ є дуоденумзберігаючі резекції (операція Фрея, Бегера, Бернська операція), які в 30% випадків потребують додаткового втручання на жовчовивідних протоках (накладання біліодигестивних анастомозів або біліопанкреатичних з'єднань в зоні резекції головки ПЗ).

Література:

- 1. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль. Как помочь больному. М.: Медпрактика, 2005. 175 с.
- 2. Пат. 101713 Україна, МПК А 61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування хронічного панкреатиту, ускладненого жовчнокам'яною хворобою / В. І. Пилипчук, В. М. Копчак, І. М. Шевчук, (Україна). N° и 2015 03315; заявл. 09.04.2015; опубл. 25.09.2015. Бюл N° 18.
- 3. Резолюция Пленума Правления Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Ижевск, 19–20 апреля 2012 г.) «Хронический панкреатит» // Анналы хирургической гепатологии. 2012. Т. 17, № 3. С. 118–119.
- 4. Хирургическая анатомия поджелудочной железы / В. М. Копчак, А. Ю. Усенко, К. В. Копчак, А. И. Зелинский. К.: Издательский дом «Аскания», 2011. 141 с.
- 5. Ярешко В. Г. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита и его осложнений / В. Г. Ярешко, Ю. А. Михеев // XXIII з'їзд хірургів України. Збірник наукових робіт. Київ, 2015. C. 219-220. 6. Büchler M. W. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas: a standard procedure in chronic

pancreatitis / M. W. Büchler, H. U. Baer, C. Seiler // Chirurgie. — 1997. — Vol. 68, No 4. — P. 364–368. 7. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation / A. Weimann, M. Braga, L. Harsanyi [et al.] // Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 25. — P. 224–244.

- 8. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer / M. Kanda, T. Fujii, Y. Kodera [et al.] // Br. J. Surg. — 2011. — Vol. 98. — P. 268–274.
- 9. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. / J. Canet, L. Gallart, C. Gomar [et al.] // Anesthesiology. —2010. — Vol. 113. — P. 1338–1350.
- 10. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study / D. B. Hennessey, J. P. Burke, T. Ni-Dhonochu [et al.] // Ann. Surg. — 2010. — Vol. 252. — P. 325–329. 11. Rutter K. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis / K. Rutter, A. Ferlitsch, T. Sautner // WJS. – 2010. — Vol. 34, No 11. — P. 2642–2647.

УДК616.37-002-06-089

UA Особливості клінічного перебігу та хірургічного лікування хронічного панкреатиту з ознаками біліарної гіпертензії

В. І. Пилипчук

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, біліарна гіпертензія, біліарний тиск, магнітно-резонансна панкреатохолангіографія, дуоденумзберігаюча резекція

В статті проаналізовано особливості клінічного перебігу біліарної гіпертензії при хронічному панкреатиті та можливості інструментальних методів щодо її діагностики. Розроблений алгоритм передопераційної підготовки хворих з біліарною гіпертензією враховує зміни в органах і системах організму, пов'язані з порушенням відтоку жовчі. Коротко проаналізовано виконані оперативні втручання у хворих на хронічний панкреатит з ознаками біліарної гіпертензії. Операціями вибору у них є дуоденумзберігаючі резекції (операція Фрея, Бегера, Бернська операція), які в 30% випадків потребують додаткового втручання на жовчовивідних протоках (накладання біліодигестивних анастомозів або біліопанкреатичних з'єднань в зоні резекції головки підшлункової залози).

УДК 616.37-002-06-089



RU Особенности клинического течения и хирургического лечения хронического панкреатита с признаками билиарной гипертензии

В. И. Пилипчук

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, билиарная гипертензия, билиарное давление, магнитнорезонансная панкреатохолангиография, дуоденумсохраняющая резекция

В статье проанализированы особенности клинического течения билиарной гипертензии при хроническом панкреатите и возможности инструментальных методов для их диагностики. Разработанный алгоритм предоперационной подготовки больных с билиарной гипертензией учитывает изменения в органах и системах организма, связанные с нарушением оттока желчи. Кратко проанализированы исполненные оперативные вмешательства у больных хроническим панкреатитом с признаками билиарной гипертензии. Операциями выбора у них являются дуоденумсохраняющие резекции (операция Фрея, Бегера, Бернская операция), которые в 30% случаев требуют дополнительного вмешательства на желчных протоках (наложение билиодигестивных анастомозов или билиопанкреатических соустий в зоне резекции головки поджелудочной железы).

EN Clinical features and surgical treatment of chronic pancreatitis with symptoms of biliary hypertension

V. I. Pylypchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, biliary hypertension, biliary pressure, magnetic resonance cholangiopancreatography, duodenum-preserving resection

The article analyzes the clinical features of biliary hypertension in chronic pancreatitis and capabilities of instrumental methods for their diagnosis. The developed algorithm of pre-surgical preparation of patients with biliary hypertension takes into account changes in the organs and body systems related to the disturbance of the outflow of bile. Surgeries performed in patients with chronic pancreatitis with symptoms of biliary hypertension are briefly analyzed. Surgeries of choice are duodenum-preserving resections (Frey, Beger, Berne surgeries), which in 30% of cases require additional intervention on the bile ducts (application of biliodigestive or biliopancreatic anastomosis in pancreatic head resection area).

Морфологічні зміни судин підшлункової залози при гострому некротичному панкреатиті в похилому і старечому віці

І. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, похилий вік, патоморфологічні зміни інтра- та екстрапанкреатичних артерій, підшлункова залоза, патогенез

Проблема діагностики та лікування гострого панкреатиту (ГП) вважається однією з найскладніших в хірургічній гастроентерології [4, 7]. Це зумовлено, насамперед, складністю патогенезу і непередбачуваністю перебігу захворювання. Згідно даних літератури ГП на сьогодні посідає друге місце в структурі невідкладних хірургічних захворювань органів черевної порожнини, поступаючись тільки гострому апендициту [2, 3]. В Україні захворюваність на ГП становить 67 на 100 тис. населення [1, 5].

У процесі старіння людського організму інтенсивність кровопостачання підшлункової залози (ПЗ) знижується, розміри та кількість функціонуючих ацинусів і острівців Лангерганса зменшуються, відзначають розростання жирової і фіброзної тканини між часточками залози та всередині них. Ці інволютивні процеси супроводжуються порушеннями імунної системи, гіпореактивністю організму, зниженням реакції макроорганізму на вплив зовнішніх патогенних факторів, накопиченням числа аутоімунних реакцій [8, 11].

В останні роки у хворих похилого та старечого віку дослідники відзначають зростання так званого ішемічного ГП, частота якого становить 8–13% [8]. Його симптоматика і тяжкість перебігу в значній мірі залежать від ступеня стенозу або оклюзії черевного відділу аорти [8]. Екстравазальний стеноз викликає здавлення черевного відділу аорти фіброзно зміненою дугоподібною зв'язкою і медіальними ніжками діафрагми, а також гангліонарними та нейрогліозними тканинами черевного сплетення. Інтравазальну оклюзію викликають атеросклеротичні ураження черевного відділу аорти, хронічний тромбангоїт або тромбоемболія атероматозними масами. До тяжких некротичних змін паренхіми ПЗ може призвести діабетична ангіо-

патія внаслідок склеротичної облітерації інтраорганних судин [10, 12]. При гострому некротичному панкреатиті (ГНП) були виявлені зміни стінки судин не тільки внутрішньоорганних та перипанкреатичних артерій, але й екстрапанкреатичних, таких як верхня брижова артерія та її гілки [12].

Мета роботи — вивчити основні морфологічні зміни в екстра- та інтрапанкреатичних артеріях підшлункової залози і визначити їх ймовірну роль в патогенезі ГНП та його ускладнень у хворих похилого та старечого віку.

Матеріали і методи дослідження. Проведено гістологічне дослідження інтра- і екстрапанкреатичних артерій ПЗ у 38 хворих на ГНП похилого та старечого віку, які перебували на лікуванні протягом 2012–2016 рр. У віці 65–70 років було 23 (60,5%), 71–80 років — 9 (23,6%), старше 80 років — 6 (16%) хворих.

Під час виконання дослідження використовували дефініції класифікації ГП (Атланта, 1992) з доповненнями робочої групи (2007) та Американської колегії гастроентерології (2013) [9, 13]. Так, ГНП середнього ступеня тяжкості діагностовано у 14 (36,5%), тяжкого ступеня у 19 (50%), вкрай тяжка форма захворювання (фульмінантний перебіг) у 5 (13,2%) хворих. Для аналізу результатів комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням використовували клініко морфологічну класифікацію, запропоновану О. І. Дроновим і співавт. (2013) [6]. Так, субтотальний поверхневий некроз ПЗ діагностовано у 14 (36,5%), субтотальний трансмуральний некроз $\Pi 3 - y 10 (26,3\%)$, тотальний поверхневий некроз ПЗ — у 9 (23,6%), тотальний трансмуральний некроз ПЗ – у 5 (13,2%) хворих. При бактеріологічному дослідженні матеріалу, отриманого при проведенні пункційно-дренувальних втручань рідинних утворень в сальниковій сумці та заочеревинній клітковині під контролем ультрасонографії, а також при ізольованій люмботомії, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis в концентрації 6×10⁶ мікробних тіл в 1 см³ встановлені у 18 (47,3%) хворих, Staphylococcus aureus в цій же концентрації — у 5 (13,2%) хворих, асоціації *P. aeruginosa + Pr. mirabilis* у 9 (23,6%) хворих, у 6 (15,7%) хворих росту мікроорганізмів не виявлено.

Усі хворі прооперовані «відкритим» способом через 10–26 діб з моменту госпіталізації з приводу

інфікованого ГНП та його ускладнень, коли використання пункційно-дренувальних втручань під контролем ультрасонографії чи ізольованої люмботомії було неефективним. Матеріалом для патоморфологічного дослідження служили видалені секвестри і життєздатні фрагменти ПЗ, отримані під час проведення відкритих оперативних втручань. Патоморфологічні зміни вивчали в стінках інтра- та екстрапанкреатичних артерій, зокрема, поперечної панкреатичної артерії та її гілок, а також великої панкреатичної артерії Геллера та її гілок. Вивчали також зміни стінки дрібних вен тіла і хвоста ПЗ, що забезпечують відтік крові від лівого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ. Для фарбування колагенових волокон застосовували забарвлення трихромом за Масоном. Для фарбування еластичних волокон використовували фукселін за Хартом. Гістологічні препарати досліджували на світлооптичному мікроскопі «Leica DME» при збільшенні $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Результати та їх обговорення. У 25 (65,7%) хворих основним показанням до здійснення відкритого оперативного втручання була наявність гнійно-септичних ускладнень. Лапаротомне втручання завершували формуванням замкнутої сальникової сумки. Після операції виконували тривале крапельне промивання сальникової сумки та заочеревинного простору розчинами антисептиків (Декасан), що сприяло більш повному розмиванню й елімінації некротизованих тканин ПЗ, гною та токсичних продуктів.

Після ранніх лапаротомій, виконаних в інших лікувальних закладах, лапаротомію «за вимогою» проведено в 13 (34,2%) з 38 хворих. Показаннями до релапаротомії слугували гостра арозивна кровотеча в просвіт шлунково-кишкового тракту і черевну порожнину (4), наростання явищ поліорганної недостатності та прогресування панкреонекрозу (9). Післяопераційні ускладнення виникли у 12 (31,5%) із 38 хворих. Померли 9 (24%) хворих.

Особливістю структурної організації судин ПЗ при ГНП в осіб похилого та старечого віку було переважне ураження гілок інтрапанкреатичних артерій. Відзначали звуження просвіту судини, характерну циркулярну або вогнищеву фіброзно-еластичну гіперплазію інтими артерій, що утворювала нерівномірно складчасту гіалінізовану внутрішню еластичну мембрану (ВЕМ) з циркулярним розростанням як колагенових, так і еластичних волокон в субендотеліальному просторі. При забарвленні за Масоном у випадках циркулярної фіброзно-еластичної гіперплазії інтими в субендотеліальному просторі візуалізували анілін-позитивні колагенові волокна. Між сполучнотканинними волокнами визначали наявність фібробластів, фіброцитів, поодиноких гладких міоцитів (рис. 1).

При фарбуванні фукселіном за Хартом еластичні волокна вибірково набували коричнево-сірого забарвлення. Вони розташовані пухко, мали переважно звивистий характер, були тонкими, в деяких місцях формували порожнини у вигляді «вікончастих мембран», можливо, за рахунок вогнищевого лізису еластичних волокон. ВЕМ інтраорганних артерій ПЗ візуалізувалася чітко і мала ознаки мультиплікації (рис. 2).

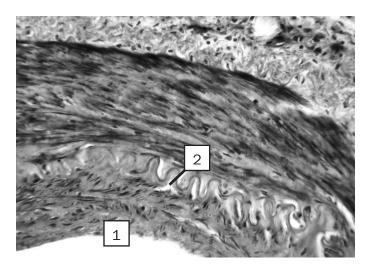


Рис. 1. Циркулярна фіброзно-еластична гіперплазія інтими інтрапанкреатичних артерій.

- 1. Стенозований просвіт інтрапанкреатичної артерії. 2. Нерівномірно складчаста гіалінізована ВЕМ (вказано стрілкою).
- Забарвлення: за Масоном. Зб: ×400.

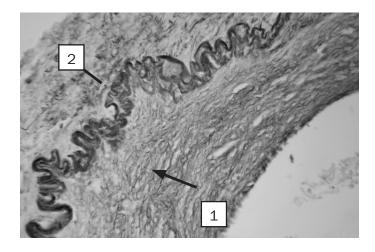


Рис. 2. Циркулярна фіброзно-еластична гіперплазія інтими інтрапанкреатичної артерії (вказано стрілкою). 1. Стенозований просвіт інтрапанкреатичної артерії. 2. Нерівномірно складчаста BEM з ознаками мультиплікації.

Забарвлення: за Хартом. Зб.: ×400.

У препаратах часто зустрічали і вогнищеву фіброзно-еластичну гіперплазію інтими інтрапанкреатичних артерій. При цьому в одних випадках при виникненні вогнищевого панкреонекрозу були відмічені явища осередкового компактного розташування еластичних волокон у гіперплазованій інтимі за типом подвоєння новоутвореної ВЕМ.

В окремих випадках відзначали потовщення інтими за рахунок розростання колагенових волокон — фіброзна гіперплазія інтими. При забарвленні за Хартом даний тип гіперпластичного потовщення інтими виявити неможливо. В той же час при забарвленні за Масоном інтима артерій при цьому типі гіперплазії виглядала компактною. У ній візуалізували поодинокі клітинні елементи типу макрофагів і фіброцитів (рис. 3).

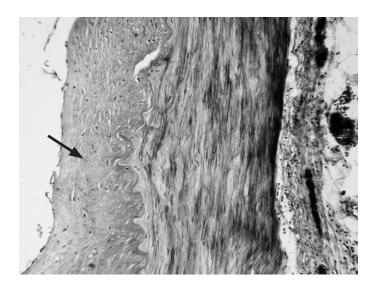


Рис. 3. Вогнищевий некроз підшлункової залози. 1. Фіброзна гіперплазія інтими артерії (вказано стрілкою).

Забарвлення: за Масоном. Зб.: ×200.

Поряд із наведеними вище гіперпластичними процесами інтими в інтраорганних артеріях ПЗ у хворих похилого та старечого віку при ГП зустрічаються характерні явища ліпосклерозу й атероматозу інтими. Основною складовою частиною атероматозних бляшок є ліпіди, які виглядають безбарвними, оскільки не забарвлюються гематоксиліном і еозином, методиками за Масоном і Хартом. Ліпіди можуть розташовуватися як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно. Клітини, які містять у цитоплазмі ліпіди, — ксантомні клітини. Між ліпідами візуалізуються непошкоджені (при ліпосклерозі) та фрагментовані (при атероматозі) сполучнотканинні волокна. Ендотелій фіброзної покришки бляшок вогнищево десквамований. Ліпосклероз може також співіснувати із неліпідною гіперплазією інтими. В ряді випадків нами встановлена фіброзно-м'язова гіперплазія інтими артерії та вогнищевий ліпосклероз. Ліпосклероз і атероматоз інтими інтрапанкреатичних судин представлений наявністю вогнищевих або циркулярних фіброзно-ліпідних бляшок (рис. 4).

Характерною особливістю патоморфологічних змін стінок екстрапанкреатичних артерій, зокрема, поперечної панкреатичної артерії та її гілок і великої панкреатичної артерії Геллера та її гілок, при ГНП у осіб похилого та старечого віку були виражені структурні трансформації ВЕМ. Зазначені структурні зміни ВЕМ зустрічали як за наявності гіперплазії інтими, так і при її відсутності. Найбільш часто ці зміни були представлені у вигляді мультиплікації ВЕМ, тобто, збільшення її рядів за рахунок новоутворення нових шарів еластичних волокон мембрани або розщеплення існуючих волокон.

Іноді ВЕМ була значно потовщена за рахунок розростання колагенових волокон. При цьому колагенові волокна проникали з гіперплазованої інтими в середню оболонку артерії, тому чіткість контурів ВЕМ губилася. Шари мультиплікованої ВЕМ були потовщеними, в окремих випадках гіалінізованими, що проявлялося фуксинофілією при забарвленні за Масоном (рис. 5).

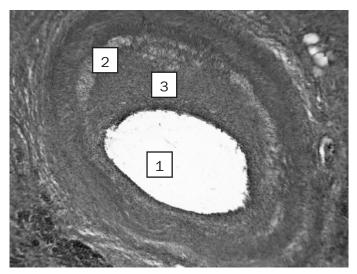


Рис. 4. Циркулярна фіброзно-ліпідна бляшка в інтрапанкреатичній артерії.

- 1. Стенозований просвіт артерії.
- 2. Ліпіди, що містяться в бляшці.
- 3. Колагенові волокна.

Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ×100.

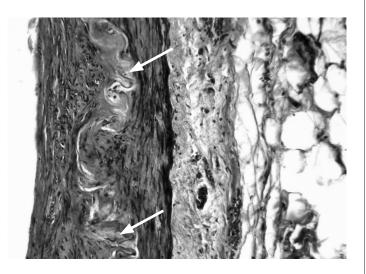


Рис. 5. Гіаліноз BEM екстрапанкреатичної артерії (вказано стрілками).

Забарвлення.: за Масоном. Зб.: ×200.

Незалежно від наявності або відсутності мультиплікації, ВЕМ мала нерівномірну звивистість, що призводило до формування подушкоподібних випинань інтими в просвіт судини. У ряді випадків уздовж ВЕМ гілок екстрапанкреатичних артерій візуалізували депо солей кальцію, які були базофільними при забарвленні гематоксиліном і еозином, фуксинофільними при забарвленні за Масоном і фукселін-негативними при забарвленні за Хартом. Ці петрифікати солей кальцію призводять до порушення цілісності ВЕМ з розвитком фрагментації, лізису і реактивного перифокального гіпереластозу як з боку внутрішньої, так і середньої оболонки артерій.

Поряд із петрифікацією ВЕМ зустрічався і кальциноз середньої оболонки артерій у вигляді вогнищевих і циркулярних крупних депозитів солей кальцію (рис. 6).

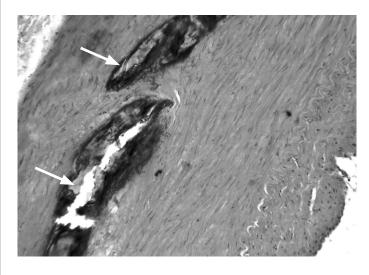


Рис. 6. Медіакальциноз артерії (вказаний стрілками).

Зміни стінки дрібних вен тіла і хвоста ПЗ, які забезпечують відтік крові від лівого анатомо-хірургічного сегмента ПЗ, у хворих на ГНП похилого та старечого віку проявлялися гіперплазією інтими, переважно фіброзно-еластичного типу.

В артеріальній ланці мікроциркуляторного русла ПЗ виявлені характерні прояви порушень кровообігу у вигляді повнокрів'я, сладжу, стазу, в ряді судин були виявлені червоні та гіалінові тромби, які викликали обтурацію просвіту судин. В артеріолах і дрібних артеріях м'язового типу переважали ознаки циркулярного і вогнищевого гіалінозу стінки судин.

Таким чином, при патоморфологічному дослідженні інтраорганних артеріальних гілок судин ПЗ у хворих на ГНП у похилому і старечому віці встановлено, що основні структурні зміни були найбільш виражені у внутрішній оболонці артерій м'язового типу. Для них характерна циркулярна або вогнищева гіперплазія інтими, переважно фіброзно-еластичного типу, рідше зустрічається фіброзна та м'язово-фіброзна гіперплазія. Поряд з гіперпластичними процесами в інтимі гілок інтрапанкреатичних артерій часто зустрічали явища ліпосклерозу й атероматозу у вигляді вогнищевих або циркулярних фіброзно-ліпідних бляшок.

В екстрапанкреатичних артеріях середнього калібру ВЕМ мала нерівномірну звивистість і характеризувалася наявністю гіперплазії інтими. Вогнищево уздовж ВЕМ часто візуалізували депозити солей кальцію, які призводили до порушення її цілісності з розвитком фрагментації, лізису і реактивного перифокального гіпереластозу.

У середній оболонці окремих екстрапанкреатичних артерій середнього калібру переважали ознаки фіброзу. Часто зустрічався кальциноз, рідше — гіпереластоз середньої оболонки артерії.

Висновки. Вивчені структурні зміни в інтра- та екстрапанкреатичних артеріях ПЗ у хворих на ГНП похилого та старечого віку викликають істотне зниження інтенсивності спланхнічного кровотоку. Вони є сприяючими факторами розвитку некротичних змін в паренхімі ПЗ і парапанкреатичній клітковині, що слід враховувати при комплексному лікуванні даної категорії хворих.

Література:

- 1. Березницький Я. С. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багапрофільного хірургічного стаціонару / Я. С. Березницький, Р. В. Дука // Зб. наук. пр. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2014. \mathbb{N}° 23 (2). C. 54-61.
- 2. Ганжий В. В. Стандарты лечебно-диагностического алгоритма на этапах развития острого панкреатита / В. В. Ганжий, И. П. Колесник // Мед. перспективи. 2012. Т. XVII, \mathbb{N}^{2} 1. С. 52–58.
- 3. Кондратенко П. Г. Острый панкреатит: концептуальные вопросы диагностики и тактики лечения / П. Г. Кондратенко, М. В. Конькова // Укр. журн. хірургії. $2009. N^{\circ} 1. C. 68-75.$
- 4. Конькова М. В. Диагностика и диапевтика острого панкреатита / М. В. Конькова, Е. В. Котлубей // Укр. журн. хирургии. 2011. N° 5 (14). С. 110–112. 5. Мішалов В. Г. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом / В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, Р. М. Матвеєв // Хірургія України. 2015. N° 1. С. 84–89.
- 6. Особенности патогенетического подхода к лечению острого некротического панкреатита / О. І. Дронов, И. А. Ковальская, В. Ю. Горлач [и др.] // Укр. журн. хірургії. 2013. \mathbb{N}^9 3 (22). С. 145–148. 7. Острый панкреатит. Проблема диагностики и лечения / И. И. Теслюк, В. В. Сулик, В. К. Сулик [и др.] // Хирургия Украины. 2010. \mathbb{N}^9 3. С. 116–121. 8. Суханова Г. А. Профилактика тромбоэмболических
- осложнений у лиц среднего и пожилого возраста / Г. А. Суханова, В. Е. Рудакова, С. А. Васильев // Клин. геронтология. 2007. № 4. С. 10–15. 9. Удосконалені алгоритми діагностики та лікування гострого панкреатиту: метод. рекомендації; під ред.
- П. Д. Фоміна. Міністерство охорони здоров'я України. К., 2012. 80 с. 10. Чуклин С. М. Патогенез микроциркуляции и эндо-
- 10. Чуклин С. М. Патогенез микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции при остром панкреатите / С. М. Чуклин, М. В. Либа, О. Б. Гранат // Шпит. хирургия. 2007. № 2. С. 107–111.
- 11. Шевчук І. М Профілактика тромбогеморагічних ускладнень у хворих похилого віку з гострим некротичним панкреатитом / І. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко // Шпитальна хірургія. 2011. \mathbb{N}^2 2. C. 24–26.
- 12. Эффективность эндоваскулярного лечения больных с острым панкреатитом / В. М. Демидов, А. М. Торбинский, Л. Ф. Никишин [и др.] // Архив клин. и эксперим. медицины. 2007. Т. 16, № 1. С. 38–40.
- 13. American College of Gastroenterology guidline management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. P. 1400–1415.

УДК 612.345+616.37-002+616-053.9

Морфологічні зміни судин підшлункової залози при гострому некротичному панкреатиті в похилому і старечому віці

І. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, похилий вік, патоморфологічні зміни інтра- та екстрапанкреатичних артерій, підшлункова залоза, патогенез

У 38 хворих на гострий некротичний панкреатит у похилому і старечому віці вивчені патоморфологічні зміни в стінках інтра- і екстрапанкреатичних артерій, зокрема, поперечної панкреатичної артерії та великої панкреатичної артерії Геллера та їх гілок. Усі хворі прооперовані «відкритим» способом на 10—26-ту добу від моменту госпіталізації з приводу гнійно-септичних ускладнень панкреонекрозу. Померли 9 (24%) хворих. Виявлені зміни судин в стінках інтра- та екстрапанкреатичних артерій викликають істотне зниження інтенсивності спланхнічного кровотоку і є сприяючими факторами розвитку некротичних змін в паренхімі підшлункової залози та парапанкреатичній клітковині.

УДК 612.345+616.37-002+616-053.9

Морфологические изменения сосудов поджелудочной железы при остром некротическом панкреатите в пожилом и старческом возрасте

И. М. Шевчук, Р. Т. Кузенко

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, пожилой возраст, патоморфологические изменения интра- и экстрапанкреатических артерий, поджелудочная железа, патогенез

У 38 больных острым некротическим панкреатитом в пожилом и старческом возрасте изучены патоморфологические изменения в стенках интра- и экстрапанкреатических артерий, в частности, поперечной панкреатической артерии и большой панкреатической артерии Геллера и их ветвей. Все больные прооперированы «открытым» способом на 10-26-е сутки с момента госпитализации по поводу гнойно-септических осложнений панкреонекроза. Умерли 9 (24%) больных. Выявленные изменения сосудов в стенках интра- и экстрапанкреатических артерий вызывают существенное снижение интенсивности спланхнического кровотока и могут быть способствующими факторами развития некротических изменений в паренхиме поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке.

Morphological changes in the pancreatic vessels upon acute necrotizing pancreatitis in elderly and senile age

I. M. Shevchuk, R. T. Kuzenko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Key words: acute necrotic pancreatitis, elderly and senile age, pathomorphological changes of intra- and extrapancreatic vessels, pancreas, pathogenesis

Pathomorphological changes in the walls of intra- and extrapancreatic vessels are studied in the 38 patients of elderly and senile age with acute necrotic pancreatitis, in particular, transversal pancreatic artery and great pancreatic artery of Heller and their branches. All patients underwent «opened» surgery in 10–26 days from hospitalization concerning festering septic complications of pancreatic necrosis. 9 (24%) patients died. The revealed changes in the walls of intra- and extrapancreatic vessels cause the substantial decline of intensity of splanhnic blood stream, being the promoting factors of developing necrotic changes in the pancreatic parenchyma and parapancreatic fiber.

УДК 615.22+615.27]:616.37-002.2:616.379-008.64]-056.527

Оцінка ефективності застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу

К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, езетиміб

Відомо, що атеросклероз і метаболічні порушення при ньому є суттєвими чинниками у патогенезі не тільки ішемічної хвороби серця (ІХС), але й хронічного панкреатиту (ХП). До таких порушень відносять хронічно перебігаючий оксидативний стрес, підвищення рівня прозапальних цитокінів, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, особливо постпрандіальну [11]. Високий рівень тригліцеридів (ТГ) спиряє утворенню модифікованих багатих на ТГ ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [1]. За коморбідності ХП з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу важливу роль відіграє ще й інсулінорезистентність (ІР), яка спричиняє зниження активності ліпопротеїдліпази, що сприяє гіпертригліцеридемії, зростанню утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та зниженню рівня холестерину (ХС) ЛПВЩ [2]. З іншого боку, гіперінсулінемія (ГІ) та ІР стимулюють синтез ТГ (який є фактором ризику загострень ХП) із фруктози в печінці і знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ЛПВЩ і накопичуються атерогенні ЛПНЩ маленькі, щільні; ЛПДНЩ, ліпопротеїн (а) [10].

Дані про вплив ТГ на розвиток атерогенних захворювань суперечливі, однак відомо, що високий рівень ТГ та низький рівень ХС ЛПВЩ достовірно пов'язані з усіма випадками ІХС та коронарної смерті у пацієнтів із ЦД 2-го типу [6, 9]. Це зумовлює необхідність пошуку ефективних методів лікування, які регулюють і корегують дисліпідемію (ДЛП), окремі фракції ліпопротеїнів, зрушення метаболізму хіломікронів, покращують показники вуглеводного обміну, тобто підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують прооксидант-

ний потенціал крові, оскільки ці стани асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу.

Такими властивостями володіє езетиміб, який відносять до інгібіторів кишечного мікробного білка, що переносить тригліцероли. На сьогодні вважається, що інгібітори вказаного білка перешкоджають абсорбції жиру в кишечнику і тому можуть бути прийнятими за мішень для корекції зрушень у ліпідному обміні при ХП, ожирінні, ЦД і інших станах, які супроводжуються постпрандіальною гіперхіломікронемією.

Мета — порівняти ефективність застосування фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (Інеджі) порівняно з монотерапією аторвастатином 20 мг для корекції ДЛП у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. У дослідження включено 40 хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, віком від 27 до 78 років, серед яких жінки склали 25 (62,5%), чоловіки — 15 (37,5%). Тривалість захворювання від 5 до 18 років.

Усі особи під час спостереження дотримувалися гіполіпідемічної дієти та отримували традиційну терапію. З метою корекції ДЛП хворим І групи (20 чоловік) призначено монотерапію аторвастатином 20 мг/добу після вечері на термін вісім тижнів та пацієнтам ІІ групи (20 чоловік) на такий самий термін призначено фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг в одній таблетці одноразово після вечері. І та ІІ групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання.

Клінічні дослідження проводили на базі гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецького обласного ендокринологічного диспансеру.

Діагнози верифікували згідно наказів МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит» та № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Цукровий діабет 2-го типу» на основі комплексної

оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень. Діагноз ожиріння встановлювали згідно Міжнародної групи по ожирінню BOO3 (ІОТF, 1997). Для оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (індекс Кетле) — відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрату зросту в метрах.

Усім залученим у дослідження пацієнтам визначали вміст у сироватці крові загального ХС (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ ферментним методом, використовуючи діагностичні стандарти наборів фірми РZ Cormay S. A. (Польща).

Для більш точного відображення сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідограми стосовно ризику розвитку атеросклерозу розраховували індекс атерогенності (ІА) за формулою А. М. Клімова [4]:

IA = 3XC - XCЛПВЩ/XСЛПВЩ

де IA — індекс атерогенності,

3XC — показник загального XC в крові (ммоль/л), XC ЛПВЩ — показник за даними аналізу крові (ммоль/л).

Зазначені показники ліпідного обміну визначали у пацієнтів до призначення гіполіпідемічної терапії та через вісім тижнів лікування. Досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих контролювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЕSC, 2011) [14] та Менеджменту з лікування ДЛП ADA і ACC (2008) для пацієнтів високого кардіометаболічного ризику [1].

Для оцінки безпечності гіполіпідемічної терапії в динаміці спостереження за хворим проводили біохі-

мічні дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, сечової кислоти, активності печінкових трансаміназ (аспартат- і аланінамінотрансферази), креатинфосфокінази стандартними загальновідомими методами [5].

Оцінювали також якість життя хворих (за даними опитувальника SF-36): загальний стан здоров'я та психічне здоров'я хворих на ХП за ЦД 2-го типу та ожиріння.

Статистичну обробку отриманих даних виконано на персональному комп'ютері за допомогою прикладної програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft Inc., США). Враховувалися: середня арифметична величина (М), її помилка (m), критерій Ст'юдента (t), можливість (р) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95%.

Результати досліджень. Показники якості життя покращилися у 18 (90%) осіб ІІ групи і у 14 (70%) І групи. Стали мінімальними прояви больового, диспепсичного синдрому у 19 (95%) осіб ІІ групи та 10 (50%) І групи.

До лікування у хворих І групи рівень ЗХС плазми крові становив $(5,85\pm0,3)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(4,8\pm0,26)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень ТГ плазми крові у цих хворих до лікування становив $(3,03\pm0,47)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,48\pm0,47)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень ЛПНЩ до лікування становив $(3,34\pm0,24)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,68\pm0,23)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень ЛПВЩ до лікування становив $(0,78\pm0,09)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(0,99\pm0,1)$ ммоль/л (p<0,05). ІА до початку лікування становив $(7,12\pm1,03)$ абс. од., через 8 тижнів — $(4,22\pm0,67)$ абс. од. (p<0,05) (puc. 1).

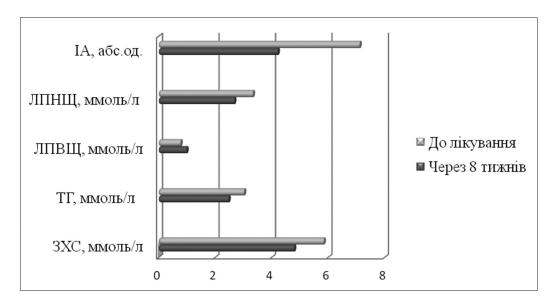


Рис. 1. Зміни показників ліпідного обміну в обстежених хворих під впливом лікування аторвастатином.

У пацієнтів ІІ групи були виявлені такі зміни показників ліпідограми: рівень ЗХС плазми крові до лікування становив $(6,55\pm0,24)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(3,87\pm0,47)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень ТТ плазми крові у цих хворих до лікування становив $(3,22\pm0,38)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,37\pm0,25)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень

ЛПНЩ до лікування становив $(4,54\pm0,16)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(1,67\pm0,36)$ ммоль/л (p<0,05). Рівень ЛПВЩ до лікування становив $(0,87\pm0,19)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(1,31\pm0,15)$ ммоль/л (p<0,05). ІА до початку лікування становив $(10,4\pm4,22)$ абс. од., через 8 тижнів — $(2,01\pm0,32)$ абс. од. (p<0,05) (рис. 2).

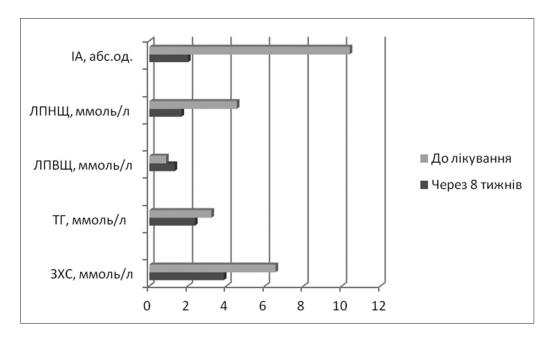


Рис. 2. Зміни показників ліпідного обміну в обстежених хворих під впливом лікування симвастатином та езетимібом.

Показники ліпідограм при включенні до курсового лікування езетимібу значно поліпшилися порівняно з групою хворих, де лікування проводили монотерапією аторвастатином. Рівень ЗХС зменшився у зв'язку з лікуванням на 48% (p<0,05), порівняно з 18% при монотерапії, ЛПНЩ — на 37% (p<0,05) та 20% відповідно, ТГ — на 26% і 18% відповідно (p<0,05). Показник ЛПВЩ збільшився на 34% у хворих ІІ групи (p<0,05) та на 22% у пацієнтів І групи. ІА зменшився аж на 81% (p<0,05) у хворих, до лікування яких було включено езетиміб, і лише на 41% у пацієнтів, які лікувалися аторвастатином.

Як восьмитижневий прийом фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом, так і восьмитижнева монотерапія аторвастатином у залучених у дослідження хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, супроводжувалися відсутністю негативних змін лабораторних показників, зокрема активності печінкових трансаміназ, креатинфосфокінази, рівня сечовини, креатиніну. Зміни у самопочутті (метеоризм, періодичний головний біль), пов'язані з гіполіпідемічною терапією, мали тимчасовий характер і не потребували відміни гіполіпідемічних засобів.

Обговорення. Отримані нами результати впливу лікування симвастатином у поєднанні з езетимібом на показники ліпідограми вказують на більшу ефективність такої комбінації у порівнянні з монотерапією аторвастатином. Це пояснюється тим, що езетиміб інгібує всмоктування ХС в кишечнику, впливаючи на всмоктування інших жиророзчинних речовин, зокрема знижуючи рівень ліпідів. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинчастої кайми кишечника (можливо, шляхом взаємодії з кишечним мікросомальним білком, який переносить триацилгліцероли (NPCIL1)), езетиміб знижує кількість ХС, який поступає до печінки з ремнантів хіломікронів. У відповідь печінка на своїй поверхні активує рецептори ЛПНЩ, що сприяє їх виведенню з крові.

Послаблення гіпотригліцеридемічної дії аторвастатину зумовлено, імовірно, наявністю ІР, яка існує при ЦД 2-го типу, оскільки додатковий синтез печінкою ТГ (який відбувається за гліцерофосфатним шляхом) [7, 12] із вільних жирних кислот у поєднанні з підвищеним рівнем глюкози посилюється.

Рівень ЛПВЩ як антиатерогенного фактора плазми крові може не тільки засвідчувати вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку ХП, як гіпертригліцеридемія, особливо за ліпогенного ХП у цієї групи хворих [8]. Такі зміни підвищують ризик розвитку атеросклерозу і можливість його ускладнень, зокрема за поєднаного перебігу з ХП [3]. Тому досягнення цільових рівнів даного показника є бажаним для пацієнтів з ХП за ожиріння та ІР і ЦД 2-го типу. У свою чергу, ефективніше зниження ІА дозволяє стверджувати, що завдяки лікуванню симвастатином у поєднанні з езетимібом значно зменшується кардіоваскулярний ризик у таких пацієнтів порівняно з монотерапією аторвастатином.

Висновки:

- 1. У хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, доповнення традиційної терапії симвастатином з езетимібом сприяє поліпшенню показників ліпідограми (зменшення рівня ЗХС на 48% (p<0,05), ЛПНЩ на 37% (p<0,05), $T\Gamma$ на 26%, IA на 81% (p<0,05) та підвищення рівня ЛПВЩ на 34% (p<0,05)).
- 2. Зміни показників ліпідного профілю у хворих на XП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, на фоні монотерапії аторвастатином були менш виражені (рівень ЗХС зменшився на 18% (p<0,05), ЛПНЩ— на 20% (p<0,05), ТГ— на 18% (p<0,05), ІА— на 41% (p<0,05). Показник ЛПВЩ збільшився на 22% (p<0,05)).
- 3. Хворим на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, з метою поліпшення холестеринового обміну рекомендується призначати фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг упродовж двох місяців раз на добу після вечері.

Література:

- 1. Бондарчук О. Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2005. 20 с.
- 2. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20, \mathbb{N}^2 1. С. 4–3.
- 3. Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдром. Ч. 2. Абдомінально- вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич // Досягнення біології та медицини. 2004. № 2. С. 85–92.
- 4. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. А. Никульчева. СПб : Питер, $1995. 512 \, \mathrm{c}.$
- 5. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. Элиста: Джангар, 1999. 250 с.
- 6. Кремнева Л. В. Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффект реваскуляризационных вмешательств / Л. В. Кремнева, Т. С. Пурсанова, О. В. Абатурова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 3. С. 79—84.;
- 7. Мамедов М. Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: в каких случаях следует применять статины / М. Н. Мамедов // Кардиология. 2006. \mathbb{N}^2 3. С. 90–96.
- 8. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерозом желчного пузыря / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская, А. А. Ильченко [и др.] // Клин. геронтология. $2006. T. 12, N^2 1. C. 12-15.$
- 9. Мігенько Л. М. Клініко-патогенетичні чинники порушення ліпідного обміну та трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, шляхи корекції : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / Л. М. Мігенько. Дніпропетровськ, 2013. 180 с.
- 10. Христич Т. М. Ліпідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця: можливості корекції / Т. М. Христич // Гастроентерологія. Збірник наукових статей. 2014. \mathbb{N}^2 3 (53). С. 56–63.
- 11. Чернышов В. А. Постпищевая липидемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. 2013. N° 2 (70). C. 130 137.
- 12. Яфасов К. М. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа: патогенез и лечение / К. М. Яфасов, Н. В. Дублянская // Кардиология. 2001. \mathbb{N}^9 9. С. 74–77.
- 13. Consensus Conference Report. Lipoprotein management in patiens with cardiometabolic risk / J. D. Brunzell, V. Davidson, C. D. Furberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 1512–1524.

14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task Forse for management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Sosiety (EAS) // Eur. Heart. J. — 2011. — Vol. 32. — P. 1769–1818.

УДК 615.22+615.27]:616.37-002.2:616.379-008.64]-056.527

Оцінка ефективності застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу

К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, езетиміб

У статті наведено порівняльну характеристику ефективності восьмитижневої гіполіпідемічної терапії фіксованою комбінацією симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (Інеджі) порівняно з монотерапією аторвастатином 20 мг для корекції дисліпідемії у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу. Показано, що корекція дисліпідемії при включенні до курсового лікування езетимібу значно поліпшилась порівняно з групою хворих, де лікування проводили монотерапією аторвастатином. Рівень загального холестерину зменшився у зв'язку з лікуванням на 48% (р<0.05). ліпопротеїнів низької щільності— на 37% (p<0,05), тригліцеридів — на 26% (р<0,05), індекс атерогенності — на 81% (р<0,05). Показник ліпопротеїнів високої щільності збільшився на 34% (р<0,05).

УДК 615.22+615.27]:616.37-002.2:616.379-008.64]-056.527

№ Оценка эффективности применения фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

Е. В. Ферфецкая

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, эзетимиб

В статье приведена сравнительная характеристика эффективности восьминедельной гиполипидемической терапии фиксированной комбинацией

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

симвастатина 20 мг с эзетимибом 10 мг (Инеджи) по сравнению с монотерапией аторвастатином 20 мг для коррекции дислипидемии у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что коррекция дислипидемии при включении в курсовое лечение эзетимиба значительно улучшилась по сравнению с группой больных, где лечение проводили монотерапией аторвастатином. Уровень общего холестерина уменьшился в связи с лечением на 48% (p<0,05), липопротеинов низкой плотности — на 37% (p<0,05), триглицеридов — на 26% (p<0,05), индекс атерогенности — на 81% (p<0,05). Показатель липопротеинов высокой плотности увеличился на 34% (p<0,05).

Assessment of efficiency of fixed combination of simvastatin and ezetemibe in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes

K. V. Ferfetska

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, ezetimibe

The article presents a comparative description of the effectiveness of 8-weeks lipid-lowering therapy by fixed combination of simvastatin 20 mg with ezetimibe 10 mg (Inedzhi) versus monotherapy by atorvastatin 20 mg for the correction of dyslipidemia in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. It is shown that dyslipidemia correction upon inclusion of ezetimibe to a course treatment significantly improved as compared with a group of patients in which treatment by atorvastatin monotherapy was conducted. The level of total cholesterol decreased in connection with the treatment by 48% (p<0.05), LDL — by 37% (p<0.05), TG — by 26% (p<0.05), IA — by 81% (p<0.05). HDL index increased by 34% (p<0.05).



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ КРЕОН° 10 000, КРЕОН° 25 000, КРЕОН° 40 000

Регистрационные удостоверения № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03.

Состав лекарственного средства. Каждая капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™) Креон® 10 000 — 150 мг панкреатина (липазы 10 000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ и протеазы 600 ед. ЕФ), Креон® 25 000 — 300 мг панкреатина (липазы 25 000 ед. ЕФ, амилазы 18 000 ед. ЕФ и протеазы 1000 ед. ЕФ), Креон® 40 000 — 400 мг панкреатина (липазы 40 000 ед. ЕФ, амилазы 25 000 ед. ЕФ и протеазы 1600 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами. **Код АТС:** АОЭА АО2. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата.

Особенности применения. У больных муковисцидозом, получавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской помощью, особенно если пациент принимает более 10 000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости, беременные или кормящие грудью могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон[®] можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболе вания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы закуской. Если капсулу нельзя проглотить целой (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрыть и добавить минимикросферы

синовый или ананасовый сок). Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить. Во время лечения препаратом Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может вызвать запор,

Дозиров*ка при муковисцидозе*: начальная доза для детей до 4 лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каж дого приема пищи и для детей в возрасте от 4 лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10 000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу спедует подбирать индивидуально в заві симости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25 000 до 80 000 ед. липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея* *Paccтройства желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. Случаи диареи и боли в животе

сообщались с подобной или меньшей частотой, чемпри использовании плацебо. Нечастыми были кожные аллергические реакции (сыпь), с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая коло

нопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаи

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о лекарственных средствах содержится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства. информация предназначена для специалистов.

льной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт»:

01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

