

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №1 от 29.08.2016 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

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

**Свидетельство о государственной регистрации
КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009**

ISSN 2077 – 5067

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

Журнал включён в электронный архив научных периодических изданий Украины «Наукова періодика України» Национальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского, в научометрические базы данных e-library.ru, 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: 01.11.2016
№ заказа: 2714-033
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

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

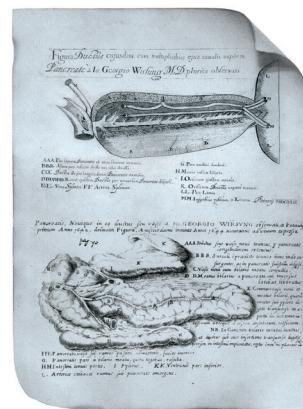
РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



Abbott
A Promise for Life



НА ОБЛОЖКЕ



02.03.1642 г. анатом Johann Georg Wirsung (1589–1643) обнаружил проток в поджелудочной железе на вскрытии казнённого преступника. Чтобы сохранить наблюдение, Wirsung самостоятельно гравировал медную пластинку и отпечатал 7 оттисков для демонстрации коллегам и обсуждения мнений о природе обнаруженной им анатомической структуры. Гравированная пластина отображала поджелудочную железу с протоком в натуральную величину. На продолговатом бумажном отпечатке пластины хорошо видна поджелудочная железа. Внутри неё чётко изображено 21 ветвь протока, расположенных по обе стороны.

Wirsung отправил подобные пластины известным анатомам Европы, чтобы собрать их мнения о функции открытого образования:

«Обсуждаемый проток, иллюстрация которого прилагается, выглядел так: его отверстие или начало, если это может быть названо началом, откуда шёл основной канал, находилось очень близко с жёлтым протоком в стенке двенадцатиперстной кишки. Зонд проходит отверстие в обе стороны, но из кишки в проток с трудом, а обратно легче; проток проходит по всей длине вплоть до селезёнки. От него отходят неисчислимые ветви всё мельче, чем дальше от кишки, стенка этих мелких протоков также истончается; они, в свою очередь, имеют мелкие извитые ответвления, пронизывающие ткань поджелудочной железы, но не входящие в селезёнку. Иногда я обнаруживал второй проток как у животных, так и у людей. Тот проток, что был короче, находился на обычном месте, а более длинный лежал немногого ниже... Можно ли называть его артерией или веной? Я никогда не видел в них крови, только мутную жидкость, которая действовала как вытравливающий гравировочный раствор на серебряный зонд. Это факты. Но так как я не знаю, что это, как работает [проток], каковы его функции, я смириенно посыпаю изображение на ваш суд...»

Шестью неделями позже, вечером 22 августа 1643 г., анатом был застрелен бельгийским студентом Jacob Cambier. Причины убийства неизвестны до сих пор. Существует две основные версии: убийство по личным причинам или из зависти к открытию Wirsung.

Похоронен выдающийся анатом в стене базилики Святого Антония (Падуя).

УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА 150 мг №20
300 мг №20

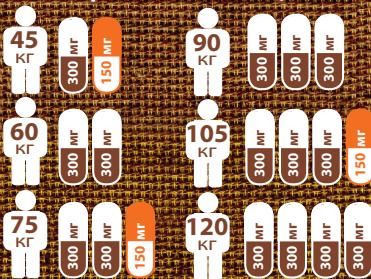
ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



РП УА/12572/01/01 № ДА/12572/01/02

РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН- НЕГАТИВНИХ ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ

1 раз на добу, ввечері
10 мг/1 кг ваги пацієнта
терапія – 6-24 місяців



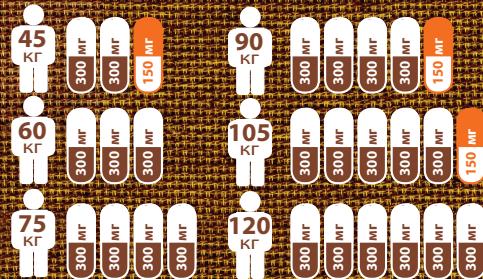
ЛІКУВАННЯ ГАСТРИТУ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ

1 раз на добу, ввечері
терапія – 10-14 днів



ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО БІЛІАРНОГО ЦИРОЗУ (ПБЦ)

1 раз на добу, ввечері
14 +/- 2 мг/1 кг ваги
терапія – без обмежень



ОСОБЛИВІ ДОЗИ, ЩО ДОЗВОЛЯЮТЬ СКОРОТИТИ КІЛЬКІСТЬ ТАБЛЕТОК НА ПРИЙОМ!
ГЕПАТОПРОТЕКТОР З ДОКАЗОВОЮ БАЗОЮ!
ЗРОБЛЕНО В ІТАЛІЇ!

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків.

Непроявдість жовчних протоків (закупорка загальній жовчної протоки або протоки міхура).

Капсули Ursosten не призначають хворим з жовчним міхурам, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями, порушеною скротності жовчного міхура або пацієнтам, які мають часті жовчні колики.

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати урсодеоксихолеву кислоту слід під наглядом лікаря.
10 - 15 мг урсодеоксихолевої кислоти/кг маси тіла.

Побічні реакції.

Пастоподібні випорожнення або діарею протягом лікування урсодеоксихоловою кислотою.

Дуже рідко при лікуванні первинного жовчного цирозу повідомлялося про сильний абдомінальний біль з локалізацією у правому підберегі.

Дуже рідко при лікуванні урсодеоксихоловою кислотою може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів.

Дуже рідко можуть спостерігатися висипання (кропив'янка).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ. НЕ є РЕКЛАМОЮ

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

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

О сочетанном течении хронического панкреатита с заболеваниями гастродуodenальной зоны

Т. Н. Христич	5
---------------------	---

ОБЗОРЫ

Новости Европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, 6–9 июля 2016 г., Ливерпуль, Великобритания)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко	11
---	----

Эпидемиология и возможности диагностики заболеваний поджелудочной железы в Украине (2009–2015 гг.)

Ю. М. Степанов, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко	21
---	----

Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікувальної тактики

К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, Б. О. Мігенько	28
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клініко-патогенетичні особливості ентеропанкреатичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та його корекція на амбулаторному етапі

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець, А. Р. Малярчук	33
--	----

Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

Н. М. Железнякова	36
-------------------------	----

Особенности изменений ингибиторов протеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом

Г. Р. Юлдашева	40
----------------------	----

Зміни показників системи імунітету, медіаторів запалення, фіброзування та каменеутворення в динаміці лікування хворих на хронічний панкреатит

О. О. Крілова	43
---------------------	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Helicobacter pylori-инфекция: внепанкреатические эффекты и заболевания (критический анализ)

Я. С. Циммерман	50
-----------------------	----

Стеатогепатит — вариант лекарственного поражения печени

Е. Ю. Плотникова, Е. В. Ержанова, Е. А. Талицкая, Е. Н. Баранова	56
--	----

Н. Б. Губергриц

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

Дорогие коллеги!

Этот номер нашего журнала мы, как всегда, постарались сделать интересным и полезным. Журнал начинается лекцией об особенностях течения хронического панкреатита в сочетании с другими заболеваниями органов пищеварения. Автор этой лекции — проф. Т. Н. Христич — авторитетный профессор-панкреатолог, которая не просто проанализировала современную литературу, но и отразила в статье свой опыт, свое отношение к соответствующей проблеме.

В разделе «Обзоры» я постаралась рассказать о самых интересных сообщениях, прозвучавших на 48-й встрече Европейского Клуба панкреатологов в Ливерпуле. Считаю, что наши члены Клуба должны быть «на переднем крае» не только европейской, но и мировой панкреатологии. Большой интерес представляет обзор проф. Ю. М. Степанова с соавт. об эпидемиологии заболеваний поджелудочной железы в Украине. Авторы провели огромную работу и представили анализ эпидемиологических показателей в нашей стране, которые имеют ряд особенностей. Обзор К. Ю. Кицай с соавт. касается сложной и актуальной проблемы — хронического панкреатита после холецистэктомии. Проблема дискутабельная и крайне важная для практики.

В журнале опубликованы результаты оригинальных исследований не только украинских авторов, но и коллеги из Узбекистана. Особенно интересной и перспективной, на наш взгляд, является работа члена нашего Клуба Е. А. Крыловой.

В разделе «Не только панкреатология» традиционно публикую статью проф. Я. С. Циммермана, в которой он провел критический анализ современных взглядов на вне-желудочные проявления хеликобактериоза. Статья проф. Е. Ю. Плотниковой посвящена частой и недостаточно изученной проблеме — стеатогепатиту как проявлению лекарственного поражения печени.

Считаю важным сообщить решение Совета Европейского Клуба панкреатологов о встрече Клуба в Украине. Напомню, что в этом году в Киеве должна была состояться



встреча Европейского Клуба панкреатологов. Но в связи с политической ситуацией она была отложена. Мы провели в Киеве Европейский мастер-курс по панкреатологии, который не заменяет и не отменяет более серьезного и масштабного мероприятия. Гости — ведущие профессора из Германии, Швеции, Великобритании, Венгрии смогли оценить наши возможности по организации конгресса, обстановку в Киеве. После этого в Ливерпуле было решено, что в следующем году на встрече Европейского Клуба панкреатологов, которая состоится в Будапеште, будет проведено анкетирование. Членам Клуба будет задан вопрос: «Согласны ли Вы принять участие во встрече Европейского Клуба панкреатологов в Украине в 2022 году?». При преобладании положительного ответа 2022 год будет за нами. Конечно, хотелось бы раньше, но это то, чего удалось добиться. Вот поэтому я заранее призываю наших членов Клуба ехать в Будапешт в конце июня 2017 года и отдавать свои голоса за Украину. У нас в этот раз не будет конкурентов, но должен быть получен положительный ответ. Мы все в этом заинтересованы.

Всего доброго!

О сочетанном течении хронического панкреатита с заболеваниями гастродуodenальной зоны

Т. Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет,
Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, адаптационный синдром, дистресс-синдром, гастродуоденальная зона, гепатобилиарная система, гастропатия, кислотозависимые заболевания, гастропротекторная терапия, декспантенол, метилметионин, Доктовит®, секреторная функция желудка, эпителизация

Несмотря на достаточное количество работ, посвященных диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП), заболеваемость остается высокой и постоянно увеличивается. Она составляет 4–8 случаев на 100 000 населения, а распространенность в Европе составляет 25 случаев на 100 000 населения, что и усилило внимание медицинских работников к данной проблеме, тем более что, например, в США зарегистрировано около 277 000 новых случаев рака поджелудочной железы и 266 000 летальных исходов в год [21].

Таким образом, быстрое увеличение заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), а также высокий уровень временной нетрудоспособности, инвалидизации обуславливает высокую значимость этой медицинской и социальной проблемы [1, 4, 12]. Увеличение роста заболеваемости связывается со многими причинами, например с такими, как курение, алкоголь, злоупотребление жирной пищей, белковый дефицит, гиповитаминоз, частое употребление субфабрикатов, которые содержат большое количество консервантов, усилителей вкуса (не всегда естественного происхождения), неконтролированное применение медикаментозных средств [7]. Кроме того, соответствующую роль играет увеличение частоты острых панкреатитов, которые находятся на третьем месте среди групп острых хирургических заболеваний, что составляет 14,6% [9]. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы [3, 20], синдром чрезмерного бактериального роста [6], гиперлипидемия [1], генетическая предрасположенность [5], эндокринные заболевания (особенно касающиеся щитовидной железы и ПЖ) [8] оказывают существенное влияние на течение ХП, чаще всего утяжеляя клинику сочетанных заболеваний [14].

Надо, по-видимому, подчеркнуть, что врачи всегда уделяли достаточно внимания коморбидной патологии органов пищеварительной системы, поскольку в эмбриональном

развитии они сопряжены, в дальнейшем их деятельность во многом зависит от состояния иннервации блуждающим нервом, деятельности симпатической, неадренергической нехолинергической систем, от такого специфического эндокринного органа, каким считается слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также от возможностей эндокринных органов, к числу которых относится и ПЖ.

Роль данного органа в деятельности организма велика, особенно в гомеостазе, ведь недаром природа запрятала его так далеко от повреждений. Так, объем секрета ПЖ за сутки составляет до 4 л (больше, чем объем молока у женщин в период лактации); объем белка на 1 г ткани самый высокий в сравнении с другими органами; ПЖ синтезирует и секretирует ферменты с 10-кратным запасом. Их количество достигает 6–20 г в сутки, что обусловлено наибольшим количеством экзогенных субстратов, проходящих через пищеварительную систему (этот процесс биологически оправдан). Внутриорганное кровоснабжение, при котором артериальная кровь сначала насыщает эндокринную ткань, а затем ацинусы, указывает на факт создания как местного, так и системного адаптационного влияния ПЖ. Она имеет наибольшее по интенсивности (если взять отношение к массе органа) функциональное кровоснабжение после головного мозга, что обеспечивает высокий уровень интеграции органа в системный адаптивный процесс. Именно данный факт подводит к мысли о колossalном адаптивном резерве органа. Инкреторная функция железы участвует в реализации гуморальных связей за счет 20 гормонов, которые представлены как в органах пищеварительной системы, так и гипофизе, гипоталамусе [18].

Таким образом, изложенное выше дает основание считать, что ПЖ обладает широким спектром адаптационных возможностей и высоким уровнем структурно-функциональной интеграции органа в системный метаболизм и может выступать (при определенных условиях) в качестве как стрессорного, так и адаптивного органа, который может участвовать в формировании адаптационного синдрома.

Адаптационный синдром — это совокупность неспецифических изменений в организме, возникающих под влиянием любых патогенных раздражителей (стрессоров). Защитная роль синдрома заключается в формировании неспецифической резистентности организма к патогенным и непатогенным агентам. Различают варианты стресса в зависимости от силы влияния стрессора, среди которых для нас важен дистресс. Дистресс вызывается сильными и длительными стрессогенными влияниями, обеспечивающими выздоровление, хроническое течение заболевания, летальный исход. По распространенности различают

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

генерализованный и местный варианты адаптационного синдрома. Генерализованный — это реакция всего организма или системы, реализующаяся нейрогуморальными связями (гипофиз-гипоталамус-надпочечники) и направленная на выздоровление. Местный — это синдром, проявляющийся воспалительной реакцией (гиперемия, фагоцитарная реакция, тромбоз капилляров в очаге), реализующаяся через кровеносные и лимфатические пути.

Все чаще и чаще мы ведем речь о клеточной адаптации — это приспособление клеток (реакция на уровне органа к изменениям окружающей среды), направленное на их выживание. Механизмы, лежащие в основе клеточной адаптации, зависят от морфологической природы клеток, характера токсиканта и гормональной регуляции, которая физиогенетически является формой межклеточного взаимодействия, осуществляемого соответствующими рецепторами клеток. В этом плане можно рассматривать и деятельность APUD-системы, и цитокинового звена иммунной системы, и гормонов щитовидной железы, ПЖ, и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Именно достижения в области гастроинтестинальной эндокринологии дают возможность системному подходу по изучению патогенеза заболеваний органов пищеварения, в том числе при их коморбидности с ХП [16].

О значимости совместного течения ХП и заболеваний гастродуodenальной и гепатобилиарной систем свидетельствуют и многолетние наши наблюдения, которые позволили оценить особенности клинического течения ХП, сочетающегося с хроническим гастродуоденитом, язвенной болезнью, дисфункцией желчного пузыря и желчевыводящих путей, с использованием преимущественно клинико-морфофункционального подхода на органном, межорганном уровнях.

Сочетанность заболеваний ХП и органов гастродуоденальной зоны пищеварения наблюдалась почти в 80,9% случаев первичного обращения больных (наблюдалось 252 пациента в возрасте от 20 лет до 61 года (средний возраст составил 40,5 года), изредка — в возрасте до 20 лет). При этом ХП диагностирован у 53 больных, хронический рецидивирующий панкреатит (ХРП) — у 199 больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что алкогольная этиология и курение при ХРП встречаются у 47,3%, у остальных больных (42,3%) диагностирован вторичный характер ХП на фоне заболеваний органов пищеварения (у 18,2% причиной была язвенная болезнь ДПК, у 29,2% — хронический первичный гастродуоденит, у 42,6% — хронический холецистит (из них калькулезный — у 10,1%).

Алкогольным панкреатитом в большинстве случаев болели мужчины, женщины с ХП чаще встречались в группе ХП, сочетающегося с заболеваниями гепатобилиарной системы, где фигурировал диагноз дискинезии желчного пузыря и желчевыводящей системы. По-видимому, это связано с нарушениями обмена веществ, которые способствовали изменению физико-химических свойств и состава желчи (ожирение, сахарный диабет, гиперлипопротеинемии, подагра и др.).

Основными причинами ХП и его обострений была экзогенная (при злоупотреблении алкоголем) и эндогенная интоксикация при вторичном характере заболевания вследствие гастроэнтерологических заболеваний. Алиментарный фактор отмечали 52% пациентов: на нарушение ритма приема пищи указывали 72,6% обследованных, причем

77,7% из них отмечали его влияние на течение заболевания и формирование рецидивов. Хронические нервные перенапряжения, а в случае алкогольного характера — острые, отмечали у 82,9% обследованных. Нередко у пациентов регистрировали вегетативные расстройства, в частности, раздражительность выявлена у 32 (12,6%) больных, головокружение — у 15 (5,95%), нарушение сна — у 30 (11,9%), адинамия — у 19 (7,54%) и колебания артериального давления и сердцебиение у 18 (7,14%). Они чаще всего регистрировались в группах с рецидивирующими течением у больных с тяжелым и средней тяжестью течением ХП.

Отмеченные особенности послужили основанием рассматривать психоэмоциональное перенапряжение в качестве фактора риска данных рецидивов, либо риска торpidности к лечению [17].

Особенности течения ХП в связи с тяжестью процесса. Тяжесть течения у 30,6% больных зависела, например, от непрерывно-рецидивирующего течения, у 26,9% — от состояния внешнесекреторной недостаточности, обуславливающей системность прогрессирования трофологического синдрома, что согласуется с данными других авторов [2, 14], а также длительностью болевого и диспепсического синдромов [19].

Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ (в той или иной степени) встречалось у 70,2% всех обследованных, дискинезии ДПК (чаще всего бульбостаз, выявляемый рентгенологически) — у 16,2%, эрозивно-язвенные поражения ДПК выявлялись в 21,4% случаев, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) установлена у 30,15% пациентов, дискинезии желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди по смешанному (билиарному и панкреатическому типу) выявлены у 38,4% больных (диагностировано при наличии желчного пузыря). Описанные заболевания желчного пузыря, сфинктерного аппарата и желчевыводящих путей, по-видимому, возникают вторично, вследствие гормональных расстройств, сопровождающихся у ряда больных недостаточным образованием тиреоидина, окситоцина либо кортикоэроидов, половых гормонов, на что также должен направляться диагностический поиск.

Симптоматика, указывающая на трофологическую дисфункцию, включала в себя не только внешнесекреторную недостаточность ПЖ, но и снижение массы тела, анемию легкой и средней тяжести (у 24,2% пациентов), достоверно низкий уровень общего белка, явления остеопороза у 14,7%.

Следует подчеркнуть, что у 87,4% пациентов в разной степени нарушалось психоэмоциональное состояние.

Абдоминальный болевой синдром диагностирован у 50,9% пациентов в группе с течением ХП средней тяжести. Боль была постоянной тупой, торpidной к медикаментозной коррекции. При этом дуоденит, в том числе эрозивный, встречался у 35,84%, ГЭРБ диагностирована у 16,98%, дискинезии желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди по смешанному (билиарному и панкреатическому типу) выявлены у 18,86%, трофологические нарушения — у 13,20%, психоэмоциональная нестабильность регистрировалась у 66,03% [19].

В группе с ХП легкого течения преобладали больные с клиническим течением заболевания, которое чаще всего характеризовалось ремиссией (57 пациентов), в том числе нестойкой. Болевой и диспепсический синдромы беспокоили периодически. Они были кратковременными, иногда при нарушении режима, иногда без видимых причин.

Признаки дискинезии ДПК по типу дуоденогастрального рефлюкса отмечены у 15,7% пациентов, гастроэзофагеальный рефлюкс встречался у 28,07%, чаще в вечернее время суток. Дискинезии желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди по смешанному (билиарному и панкреатическому типу) выявлены у 12,2%, трофологические нарушения — у 10,5%, психоэмоциональную нестабильность регистрировали у 42,1%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что у больных хроническим панкреатитом очень редко заболевание протекает самостоятельно, что, по-видимому, связано с его острым началом. В случае хронического течения очень часто первоначальными диагнозами фигурировали заболевания желудка, ДПК с интенсификацией кислотообразования, дуоденогастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы (что, безусловно, указывает на несостоятельность слизистого барьера желудка, ДПК, нарушение клеточной адаптации, проявляющееся и гистологическими изменениями), а также заболевания билиарной системы, кишечный дисбактериоз, пищевые отравления, что маскировало клинику ХП. При наличии же диагноза функциональной диспепсии, ГЭРБ, эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК (как кислотозависимых заболеваний) проводимая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), а в ряде случаев — эрадикационная, давала хороший положительный результат в плане долгосрочной клинической ремиссии. Однако следует также учитывать и ятрогенный фактор в этиологии и патогенезе развития медикаментозного панкреатита, например, при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами, приводящими и к гастро-дуоденальным осложнениям, среди которых — развитие деструктивных изменений слизистой оболочки, проявляющееся эрозивно-язвенными изменениями, а также гастро-дуоденальными кровотечениями вторичного характера.

Особенности функциональных и морфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК при ХП. Работами проф. В. Н. Чернобрового (2008) и проф. Ю. М. Степанова (2013) было показано, что деятельность секреторных желез при разных формах ХП нарушается не в равной степени. У пациентов с обструктивным ХП кислотообразующая функция сохранена, у больных с калькулезной формой, фиброзно-инфилтративной и осложненной формой установлено как сохранение, так и снижение кислотообразования. При инфильтративно-фиброзном процессе при сохраненном кислотообразовании отмечается усиление ферментативной функции желудка. В данной группе пациентов при снижении кислотообразования отмечен наименьший уровень защитной функции слизистой оболочки желудка, что отражает поражение поверхностно-епителиального барьера слизистой оболочки желудка (поверхностно-епителиальных клеток), его функциональную недостаточность, несостоятельность и требует медикаментозной коррекции и поддержки гастропротекторами.

Согласно литературным данным при ХП страдает слизистая оболочка желудка и ДПК, возникает несостоятельность барьера ее функции, что сопровождается гистологическими изменениями [13] и различными характеристиками кислото- и протеолитической функции. Так, И. В. Феджага указывает на то, что у больных ХП встречается как гиперацидность, так и нормоацидность, и ги-

поацидность [15]. При этом выраженностю болевого и диспептического синдрома была связана с гиперацидностью, и при лечении ИПП или фамотидином снижение кислотообразования положительно коррелировало со снижением интенсивности боли, однако диспептический синдром у этих больных был торpidным к лечению (сохранялся метеоризм, стеаторея, полифекалия), что, по-видимому, было связано уже с дистрофическими, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и ДПК, уменьшением функционирующих клеток, в том числе осуществляющих регуляцию процессов выработки и выделения соответствующих ферментов, существенно влияющих на процессы пищеварения, абсорбции и адсорбции.

Тем не менее, учитывая, что ХП относят к кислотозависимым заболеваниям, и применяя в их терапии ИПП, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов третьего поколения, а в случае сопутствующего хеликобактериоза — эрадикационную терапию по всем правилам Маастрихтских консенсусов, необходимо помнить, что при длительном лечении и после него может развиваться атрофический гастрит и при ХП. В основе атрофии лежит нарушение синхронности клеточного обновления — пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. Из этого следует, что наличие в биоптате слизистой оболочки тела желудка кишечной или пилорической метаплазии является критерием атрофии.

Известно, что *H. pylori* локализуется в антравальном отделе желудка, где существуют оптимальные условия для его обитания. Хронический антравальный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, обусловленной нарушением *H. pylori* регуляции через механизм обратной связи. При этом резко повышается риск развития дуodenальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией слизистой оболочки наблюдается низкая секреция кислоты, повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка, чащеadenокарциномы. Поэтому некоторыми авторами не рекомендуется монотерапия ИПП, поскольку при этом быстро купируется клиническая симптоматика (вследствие снижения кислотности) на фоне распространения *H. pylori* из антравального отдела в тело желудка и развития там активного воспаления. Имеются данные, указывающие на возможность персистенции воспаления в нем в течение периода до двух лет.

К вопросу лечения больных ХП в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной зоны. Больным с обструктивным ХП, калькулезной формой, фиброзно-инфилтративной и осложненной формой, при инфильтративно-фиброзном процессе в сочетании с функциональной диспепсией, неэррозивной ГЭРБ, в случае отсутствия контаминации или вследствие неправильной диагностики *H. pylori* (а также при наличии соответствующих условий, дающих возможность применять монотерапию ИПП), имеется риск развития несостоятельности слизистой оболочки желудка, потери стойкости защитного барьера вследствие персистенции воспалительного процесса в слизистой оболочке и развития гистологических изменений, характерных для атрофии.

Поэтому возникает вопрос: каковы же возможности лечебной тактики при этом?

По-видимому, необходимо вспомнить о гастропротекторной терапии, к которой можно отнести различные по механизму фармакологического эффекта препараты (актовегин, реамберин, вентер, витамин U), но обуславливающие

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

скорейшую эпителизацию поверхностного слоя слизистой оболочки желудка и ДПК.

В 70-х годах ХХ столетия в гастроэнтерологической практике широко использовался витамин U, синтезированный в лаборатории витаминов Института биохимии им. Баха АН СССР членом-корреспондентом АН СССР В. Н. Букиным и Г. Н. Хучуа и прошедший апробацию на кафедре факультетской терапии Черновицкого медицинского института под руководством проф. Е. И. Самсон. Нами изучен терапевтический эффект данного препарата у больных язвенной болезнью желудка, ДПК и «реактивным» панкреатитом. Установлено, что использование витамина U в комплексном курсовом лечении в течение месяца приводило не только к ускоренному заживлению язвенного дефекта, но и способствовало увеличению массы тела и нормализации сна [19].

В настоящий период в Украине компанией Arosan зарегистрирован комбинированный препарат Доктовит, содержащий метилметионинсульфония хлорид (витамин U) и декспантенол (витамин B₅).

Надо отметить, что витамин U оказывает положительное действие не только на функцию желудка, ПЖ, но и кишечника, печени, желчного пузыря. Обусловлено это тем, что в витамине U имеется активная форма метионина — S-аденозилметилметионин, участвующий более чем в 40 метаболических реакциях, связанных с переносом метильной группы на такие субстраты, как нуклеиновые кислоты, белки и липиды. В результате клетки могут нормально обновляться и функционировать. Именно поэтому данный витамин можно считать строительным материалом для обновления важнейших для организма белков, тем самым участвующим в поддержании процесса клеточной адаптации. С участием данного витамина происходит не только синтез белка, но и формирование структуры хромосом, регуляция транскрипции генов с исправлением ошибок, которые могут возникнуть при репликации, что чрезвычайно важно в предотвращении атрофических процессов в слизистой оболочке желудка и ДПК.

Вторым компонентом препарата Доктовит является декспантенол (витамин B₅), обеспечивающий энергетический обмен в клетках, на биохимическом уровне участвуя в цикле Кребса. С его помощью осуществляется окисление и биосинтез жирных кислот, синтез кортикоэстериолов и ацетилхолина (стимуляция перистальтики кишечника), образование антител, связывание с ксенобиотиками, их инактивация и элиминация, что весьма важно для активации репаративных процессов в слизистой оболочке гастродуodenальной зоны.

Чрезвычайно важным моментом являются обнаруженные особенности обмена витамина B₅ — при его недостатке в желудке образуется избыток хлористоводородной кислоты, не связанный с хеликобактериозом, но, возможно, связанный с ослаблением факторов защиты слизистой оболочки желудка, ДПК. В случае хронического гиповитаминоза секреция кислоты в желудке повышается в 2–3 раза. Повышение дозы пантотеновой кислоты (витамина B₅) тормозит секреторную функцию желудка. Отмечен стимулирующий эффект пантотеновой кислоты на репаративные процессы при операциях, ранениях, атонии кишечника после операций на желудочно-кишечном тракте [11], что весьма важно в плане скорейшего выздоровления и эффективности медицинской реабилитации.

Таким образом, препарат Доктовит (сочетание витаминов U (100 мг) и B₅ (50 мг)) целесообразно рекомендовать в комплексном лечении кислотозависимых заболеваний (к числу которых относится и ХП), поскольку он обеспечивает цитопротекторное действие в отношении слизистой оболочки желудка и ДПК, особенно при эрозивно-язвенных ее повреждениях.

Данная рекомендация основана на следующем: комбинация указанных витаминов обеспечивает стимуляцию деления стволовых клеток эпителиального слоя слизистой оболочки (в том числе при гастропатиях, связанных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, гастропатии при сахарном диабете 2-го типа, ишемической болезни сердца, у злостных курильщиков); обеспечивает ускоренную дифференцировку, исправление ошибки при дифференциации эпителиальных клеток и функционирование вновь образованных клеток (эффект заживления); нормализует секреторную функцию желудка.

Характерно, что для сочетания таких витаминов не определен максимально допустимый уровень доз, что свидетельствует о безопасности и возможности использования в широких терапевтических дозах. Тем не менее, препарат следует применять по 1 таблетке 3 раза в день после еды, курсом от одного до двух месяцев в зависимости от симптоматики, тяжести течения заболевания и поставленной цели. К примеру, при гастропатии на фоне сахарного диабета 2-го типа курс лечения может быть продлен до двух месяцев, поскольку процессы эпителизации будут проходить медленнее в связи с нарушением всех видов обмена, в том числе белкового, связанного с репаративными процессами.

Перспектива использования препарата Доктовит во внутренней медицине достаточно обнадеживающая, поскольку витамины U и B₅ оказывают эффект и в отношении гормональной деятельности щитовидной железы, половых гормонов, липидного спектра крови, что свидетельствует о его участии в поддержании адаптационных механизмов не только на клеточном, но и на организменном уровне.

Литература:

1. Бабинец Л. С. Патогенетические аспекты формирования дисфункции поджелудочной железы при хроническом панкреатите с дислипидемией / Л. С. Бабинец, Л. М. Миженко, Б. О. Миженко // Наука в центральной России. — 2012. — № 2. — С. 45–52.
2. Вплив супутніх захворювань на про- та антиоксидантний статус хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабинец, О. С. Квасницька, Л. М. Мігенько [та ін.] // Гастро-ентерологія : міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ : Інновація, 2010. — Вип. 44. — С. 72–77.
3. Губергриц Н. Б. И снова о лекарственном панкреатите / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова, А. Е. Клочек // Вестник клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 50–57.
4. Губергриц Н. Б. Лабиринты панкреатологии / Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 8–15.
5. Железнякова Н. М. Роль генетических факторов в оценке кардиоваскулярного риска у пациентов с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита / Н. М. Железнякова, М. С. Кишеня // Вестник клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 45–49.

6. Клинико-патогенетическое значение синдрома избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите / Д. С. Бордин, Ю. В. Осипенко, Л. В. Винокурова, Е. А. Дубцова // Вестник клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 25–28.
7. Клиническая гастроэнтерология / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, Н. Д. Опанасюк [и др.]. — Киев : Здоров'я, 2000. — 448 с.
8. Особливості секреторної функції та характер мікробної контамінації вмісту шлунка за різних форм хронічного панкреатиту / Ю. М. Степанов, О. О. Крилова, А. І. Руденко, Л. В. Тропко, Т. М. Сейтл // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 3. — С. 33–39.
9. Переваги люмбоскопії в хірургії некрозів перипанкреатичної жирової клітковини / В. В. Бойко, В. І. Щербаков, О. В. Кузнецов [та ін.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2013. — Т. 14, № 3. — С. 311–314.
10. Радченко О. М. Підшлункова залоза та метаболічний синдром / О. М. Радченко, Л. М. Радченко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 5. — С. 21–26.
11. Ребров В. Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В. Г. Ребров, О. А. Громова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.
12. Спесивцев В. Н. Факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы / В. Н. Спесивцев, А. В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. — 2008. — № 32. — С. 44–47.
13. Тарасенко Л. М. Патогенетичні механізми стресорних виразок слизової оболонки шлунка (експериментальне дослідження) / Л. М. Тарасенко, О. Є. Омельченко, В. Ю. Цубер // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Вип. 3, Т. 1. — С. 220–223.
14. Ткач С. М. Достижения гастроэнтерологии в 2012 году / С. М. Ткач // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2013. — № 1. — С. 20–24.
15. Феджага І. В. Клінічна ефективність блокаторів H₂-рецепторів гістаміну при хронічному панкреатиті в умовах вторинної зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози / І. В. Феджага // Вісник проблем біології і медицини. — 2013. — Вип. 3, Т. 1. — С. 236–239.
16. Христич Т. М. Роль підшлункової залози в регуляції системного метаболізму та адаптивних функцій / Т. М. Христич, Т. Б. Кендзерська, О. І. Чернявський // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — 2007. — № 226. — С. 8–9.
17. Христич Т. Н. Психофизиологический статус у больных хроническим панкреатитом и его коррекция / Т. Н. Христич // Гастроентерология : міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2006. — С. 407–411.
18. Христич Т. Н. Хронический панкреатит как источник нарушений инкреторной функции поджелудочной железы / Т. Н. Христич // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2008. — Вип. 5–6. — С. 430–437.
19. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христич, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы, 2006. — 280 с.
20. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горовиц [и др.]. — Киев : Здоров'я, 2000. — 255 с.
21. 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. 344–354.

УДК 612.3

RU О сочетанном течении хронического панкреатита с заболеваниями гастродуodenальной зоны

Т. Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, адаптационный синдром, дистрес-синдром, гастродуоденальная зона, гепатобилиарная система, гастропатия, кислотозависимые заболевания, гастропротекторная терапия, декспантенол, метилметионин, Доктовит®, секреторная функция желудка, эпителилизация

В статье систематизированы клинические особенности течения хронического панкреатита в сочетании с заболеваниями гастродуоденальной и гепатобилиарной систем, а также особенности функциональных и морфологических изменений. Обоснована необходимость включения комбинированного препарата Доктовит® (комплекс декспантенола и метилметионина) в комплексную терапию при данной патологии, описан механизм его гастропротекторного и репаративного действия.

УДК 612.3

UA Про поєднаний перебіг хронічного панкреатиту із захворюваннями гастродуоденальної зони

Т. М. Христич

Буковинський державний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, адаптаційний синдром, дистрес-синдром, гастродуоденальна зона, гепатобіліарна система, гастропатія, кислотозалежні захворювання, гастропротекторна терапія, декспантенол, метилметіонін, Доктовіт®, секреторна функція шлунка, епітелізація

У статті систематизовано клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з захворюваннями гастродуоденальної і гепатобіліарної систем, а також особливості функціональних та морфологічних змін. Обґрунтовано необхідність включення комбінованого препарату Доктовіт® (комплекс декспантенолу і метилметіоніну) в комплексну терапію при даній патології, описано механізм його гастропротекторної і репаративної дії.

EN **On combined course of chronic pancreatitis and diseases of the gastroduodenal zone**

T. N. Khristich

Bukovina State Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, adaptation syndrome, distress syndrome, gastroduodenal zone, hepatobiliary system, gastropathy, acid disorders, gastroprotective therapy, dexamphenol, methylmethionine, Doktovit®, secretory function of the stomach, epithelialization

Article systematizes the clinical features of chronic pancreatitis combined with diseases of the gastroduodenal and hepatobiliary system, as well as the peculiarities of functional and morphological changes. The necessity of including a combined drug Doktovit® (complex of dexamphenol and methylmethionine) in complex therapy for this pathology is substantiated, and mechanism of its gastroprotective and reparative action is described.

Новости европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, 6–9 июля 2016 г., Ливерпуль, Великобритания)

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

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

6–9 июля 2016 г. в Ливерпуле (Великобритания) состоялась очередная — 48-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов. На встрече были представлены более 400 устных и постерных докладов [1].

Наше внимание привлек целый ряд сообщений. Начнем с анатомии: M. A. Suarez-Munoz et al. (Испания), волюметрия (измерение объема) поджелудочной железы (ПЖ). Метод состоит в специальной обработке данных компьютерной томографии (КТ) в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях, при этом исключается объем кровеносных и лимфатических сосудов ПЖ. Исследование провели 50 пациентам, которым КТ выполнялась по поводу патологии, не связанной с ПЖ и другими органами пищеварения. Средний объем ПЖ составил $(86,82 \pm 24,13)$ мл. Различий объема ПЖ в зависимости от пола обследованных найдено не было. У пациентов младше 70 лет объем ПЖ составлял более 80 мл, а более старших пациентов — как правило, менее 70 мл.

Несколько сообщений были посвящены патогенезу хронического панкреатита (ХП). Особое внимание уделялось генетической предрасположенности к ХП. Так, в докладе J. Rosendahl (Германия) подробно проанализированы различные мутации, которые приводят к внутриорганной активации трипсиногена: мутации катионического трипсиногена (PRSS1), ингибитора Казаля (SPINK1), химотрипсина C (CTRC), карбоксипептидазы А1 и других. В ряде случаев эти мутации являются основным механизмом развития заболевания, а в других случаях —

способствующим фоном. В любом случае, мутации играют роль «спички», к которой нужно поднести «огонь», т. е. некий разрешающий фактор (алкоголь, курение и др.). Тогда начнется активация трипсиногена, которая из-за генетического дефекта ингибирования трипсина не останавливается в должной мере, и развивается панкреатит. Таков принцип патогенеза большинства генетически обусловленных панкреатитов.

Подробную лекцию о патофизиологии боли при ХП и ее лечении прочитал A. Drewes (Дания). К основным механизмам боли отнесены следующие:

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

A. Drewes привел доказательные исследования, касающиеся купирования боли при ХП (табл. 1 и 2). Докладчик также опирался на обзорную статью S. S. Olesen et al. о патогенезе и лечении абдоминальной боли при ХП. Полный текст этой статьи можно найти на сайте Pancreapedia по ссылке: <http://www.pancreapedia.org/sites/www.pancreapedia.org/files/DOI%20Pathogenis%20and%20Treatment%20of%20Pain%20in%20CP.pdf> [23].

Таблица 1

Рекомендации по устраниению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [24])

Факторы риска/ этиологические факторы	Лечение	Комментарии
Алкоголь	Отказ от алкоголя	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Курение	Отказ от курения	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Питание	Специальные рекомендации отсутствуют	Нет доказательных данных
Наследственность	Контроль за состоянием протоков в динамике. Панкреатэктомия	Нет доказательных данных. При высоком риске малигнизации
Pancreas divisum	Эндоскопическое или хирургическое лечение	Результаты противоречивы
Автоиммунный ХП	Глюкокортикоиды	Результаты лечения убедительны [8]
Метаболические нарушения	Гиполипидемическая терапия, лечение гиперпаратиреоза и др.	Необходима консультация эндокринолога
Пептическая язва	Ингибиторы протонной помпы +/- эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Исключить нестероидные противовоспалительные препараты
Псевдокисты	Эндоскопическое, чрескожное дренирование, хирургическое лечение	Метод лечения зависит от локализации, размера псевдокисты, гистологии
Обструкция двенадцатиперстной кишки	Эндоскопическая дилатация или хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация – лечение первого выбора
Обструкция общего желчного протока	Стентирование	Данные о связи обструкции желчного протока с болью противоречивы

Таблица 2

Аналгетики и адъювантные аналгетики для лечения боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [24])

Группа препаратов и направление действия	Препараты	Комментарии	Литературная ссылка
Центральная сенситизация	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы захвата серотонина/норэpineфрина)	Мнение экспертов, доказательных исследований не проведено	[16]
	Габапентиноиды (габапентин/прегабалин)	Умеренное влияние на боль доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (прегабалин)	[13]
	Кетамин	Устранил гипералгезию в экспериментальном исследовании	[10]
Аналгетики	Трамадол в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли, меньше побочных эффектов при лечении трамадолом (рандомизированное контролируемое исследование)	[7]
	Фентанил в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли (рандомизированное контролируемое исследование)	[24]
	Оксикодон в сравнении с морфином	Оксикодон эффективнее морфина (экспериментальное исследование)	[24]
	ADL 10-0101: агонист к-опиоидных рецепторов	ADL 10-0101: агонист к-опиоидных рецепторов более эффективен, чем морфин (экспериментальные и клинические данные; ограниченное количество пациентов – n = 6)	[21]

Проф. D. Whitcomb (США) выступил с программной лекцией о готовящихся международных рекомендациях по диагностике и лечению ХП. По мнению экспертов, ХП следует рассматривать в соответствии со следующим определением: «ХП — это патологический фиброзоспальтельный синдром у индивидуумов с генетическими, внешними и/или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического ответа на повреждение паренхимы или стресс». Общие признаки при установленном диагнозе ХП и на его поздних стадиях включают атрофию и фиброз паренхимы ПЖ, абдоминальную боль, неравномерность протоков и их стеноз, кальцификацию, нарушение внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ, дисплазию. Рекомендации находятся в процессе разработки и пока не опубликованы.

Целый ряд докладов был посвящен диагностике заболеваний ПЖ и, в частности, ХП. A. R. G. Sheel (Великобритания) рассказал о роли эндосонографии в диагностике ранних стадий ХП. Эндосонография — революционная инновация в панкреатологии, она все шире применяется для визуализации ПЖ. Эндосонография более информативна, чем КТ, для выявления образований менее 2 см, позволяет визуализировать и паренхиму, и протоки ПЖ, а также выполнить биопсию и лечебные манипуляции.

Лектор привел результаты обследования 805 больных с диагнозом «хронический панкреатит» с 2003 по 2016 гг. в панкреатологическом центре Ливерпуля. У 116 (14,4%) больных при тщательном обследовании диагноз ХП отвергнут. Из них у 31% был установлен диагноз синдрома хронической абдоминальной боли. У этих пациентов при тщательном инструментальном обследовании изменений со стороны ПЖ не выявлено. В 24% случаев у пациентов были обнаружены минимальные изменения ПЖ, которые нельзя было квалифицировать в качестве ХП. В 8% случаев диагноз ХП изменен на диагноз рецидивирующего острого панкреатита (ОП). В 20% случаев изменения ПЖ были связаны с перенесенным ОП. У 4% с ошибочным диагнозом ХП выявлена внутрипротоковая муциновая неоплазия. У 13% диагноз ХП был отвергнут по другим причинам (диагностирован рак ПЖ, стеатоз ПЖ и т. д.). Интересно, что для установления правильного диагноза пациентам было проведено в целом 252 радиологических исследования, в т. ч. 170 КТ, 61 эндосонография, 20 магнитно-резонансных холангипанкреатографий, в т. ч. 2 с введением секретина и 1 эндоскопическая ретроградная холангипанкреатография.

J. Iglesias-Garcia (Испания) доложил о результатах проспективного перекрестного корреляционного исследования. 43 больным выполнена эндосонография ПЖ с эластографией и эндоскопический секретиновый тест с оценкой продукции бикарбонатов. Получена сильная корреляция между результатами эластографии, позволяющей оценить степень фиброза ПЖ, и продукцией бикарбонатов. Это свидетельствует об информативности эластографии для определения выраженности фиброзирования ПЖ.

Серия докладов была посвящена различным аспектам трофологической недостаточности при ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВНПЖ). В частности, в докладе S. Stigliano (Италия) шла речь об остеопатии при ХП. Остеопатия приводит к повышению риска переломов, снижению качества жизни пациентов даже при отсутствии переломов. Очень важно, что остеопатия относится к осложнениям ХП, которые можно предотвратить.

Снижение минеральной плотности костной ткани развивается при ряде заболеваний органов пищеварения:

- целиакия — риск переломов повышен на 40%;
- гастрэктомия — остеопатия в 37–42%;
- болезнь Крона — остеопения в 22–55%, остеопороз в 3–6%;
- неспецифический язвенный колит — остеопения в 32–67%, остеопороз в 4–50%;
- ортотопическая трансплантация печени/первичный билиарный цирроз — в 46% (17% в первый год);
- ХП — остеопороз в 23%, любая остеопатия в 65%.

По результатам мультицентрового перекрестного европейского исследования, включавшего 135 больных ХП, которым выполнялась двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеопения диагностирована в 40,7%, остеопороз — в 23,7% случаев. Нормальная минеральная плотность костной ткани отмечалась в 35,6% случаев. Патологические изменения локализовались в шейке бедра в 37%, в поясничном отделе позвоночника — в 22%, обе локализации — в 41% случаев. По результатам статистического анализа, независимыми факторами риска остеопатии являются старший возраст и женский пол. Снижают риск остеопатии повышенный индекс массы тела и сахарный диабет (?!). Не выявлено корреляции между минеральной плотностью кости, фекальной эластазой и уровнем витамина D в крови.

Особое внимание привлек доклад N. Vallejo-Senra (Испания) о кардиоваскулярном риске при ВНПЖ у больных ХП. Докладчик привел результаты национального ретроспективного когортного исследования, проведенного в Дании, демонстрирующие достоверное увеличение смертности больных ХП по сравнению с общей популяцией (рис. 1). Вклад в летальность при ХП вносит и кардиоваскулярная патология.



Рис. 1. Летальность при хроническом панкреатите (по U. C. Bang et al., 2014 [19]).

Патофизиология кардиоваскулярных событий при ХП:

- алкоголь и курение;
- сахарный диабет;
- трофологическая недостаточность (ВНПЖ):
 - дефицит липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина A-1, липопротеина A;

ОБЗОРЫ

- дефицит витамина D;
- дефицит микронутриентов;
- воспалительный синдром, ассоциированный с мальнутицией.

По данным исследования N. Vallejo-Senra, продолжительность жизни больных ХП без ВНПЖ достоверно больше, чем с ВНПЖ (рис. 2).

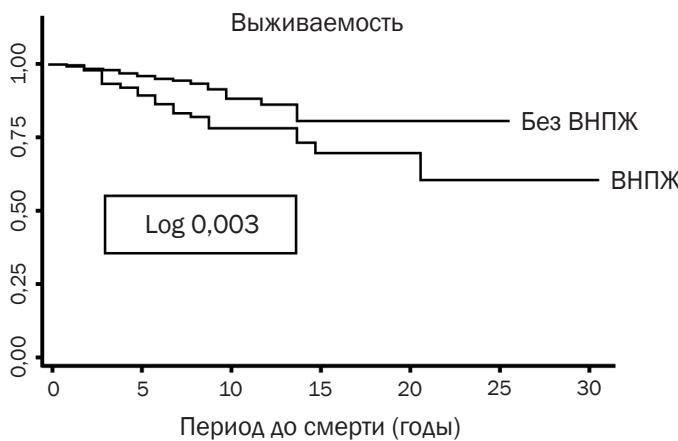


Рис. 2. Продолжительность жизни больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [2]).

В рамках проспективного когортного исследования автор обследовал 430 пациентов. Диагноз ХП устанавливали на основе данных эндосонографии, при необходимости выполняли магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию с секретином. Диагноз ВНПЖ основывался на результатах триглицеридного дыхательного теста. Оценивали нутритивный статус (гемоглобин, магний, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, гликозилированный гемоглобин). К большим кардиоваскулярным событиям относили инфаркт миокарда, инсульт, а к периферическим кардиоваскулярным событиям — артериальный тромбоз, перемежающуюся хромоту и др. Результаты исследования представлены в таблице 3. Риск кардиоваскулярных событий при ВНПЖ составил 2,46, без ВНПЖ — 0,67 ($p < 0,001$). Выводы: более 10% больных ХП в течение 8 лет наблюдения имели кардиоваскулярные события; кардиоваскулярные события ассоциируются с ВНПЖ, артериальной гипертензией и злоупотреблением алкоголем, курением; в перспективе необходимо изучить влияние заместительной ферментной терапии на частоту кардиоваскулярных событий при ХП.

Таблица 3
Частота кардиоваскулярных событий при ХП (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [2])

	ВНПЖ	Без ВНПЖ	p
Все кардиоваскулярные события	23,00%	5,26%	< 0,001
Большие кардиоваскулярные события	10,31%	2,63%	0,739
Периферические кардиоваскулярные события	12,69%	2,63%	0,309

L. K. Frandsen et al. (Дания) обследовали 166 больных ХП и показали, что при ВНПЖ снижается сила скелетных мышц. Так, они нашли корреляцию между массой жировой ткани в организме пациента по данным биоимпедансометрии и силой скелетных мышц, например, силой рукопожатия (измерялась динамометром) (рис. 3). Следовательно, при ВНПЖ появляется и постепенно нарастает астения.

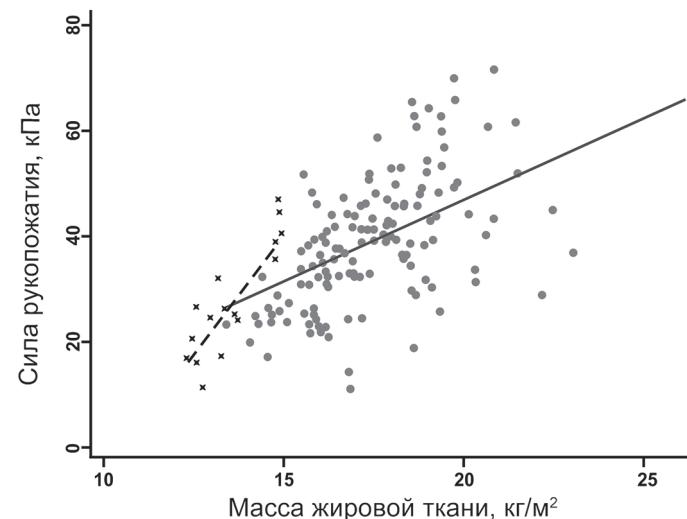


Рис. 3. Корреляция между массой жировой ткани в организме больных ХП (по данным биоимпедансометрии) и силой рукопожатия (измерение динамометром) (по L. K. Frandsen et al., 2016 [17]).

M. Moneo (Испания) обследовал 42 больных ХП при первом визите к врачу. У пациентов с ВНПЖ со следующей частотой был выявлен дефицит:

- витамина А — 34,6%;
- витамина Е — 15,4%;
- витамина D — 80,7%;
- ретинол-связывающего белка — 38,5%;
- магния — 7,7%;
- преальбумина — 42,3%.

Интересно, что при отсутствии ВНПЖ дефицит витамина D определялся в 75,1%, т. е. этот гиповитаминоз не зависит от ВНПЖ. При ВНПЖ избыточная масса тела отмечалась в 46,2%, ожирение — в 3,8% случаев, и только 3,8% пациентов имели сниженную массу тела.

Проф. M. Lerch (Германия) прочитал лекцию «Хронический панкреатит: показания и оптимизация заместительной ферментной терапии».

Основные симптомы ХП — боль, стеаторея, похудание:

- боль — рецидивирующая опоясывающая, часто сочетается с болью в пояснице;
- стеаторея — экскреция более 7 г жира в сутки как результат мальабсорбции;
- похудание — потеря более 20% массы тела.

Частота развития ВНПЖ при ХП представлена на рис. 4. Характеристика ВНПЖ:

- мальдигестия жиров, белков и углеводов;
- стеаторея, флатуленция, кишечные боли;
- снижение массы тела;
- задержка развития у детей;

- дефицит жирорастворимых витаминов;
- снижение минеральной плотности костей;
- дефицит минералов (цинк, магний и др.);
- повышенные заболеваемость и смертность.

Секретин-панкреозиминовый тест, который является «золотым стандартом» прямого зондового теста для диагностики ВНПЖ, в настоящее время на практике не применяется как из-за сложности методики выполнения, так и из-за высокой стоимости стимуляторов. Информативным методом диагностики ВНПЖ, но также редко применяемым на практике, является количественное определение жира в кале. Возможность выполнения теста определяется необходимостью сбора кала за 72 часа. Кроме того, стеаторея развивается только тогда, когда сохранено 10% и менее функционирующей паренхимы ПЖ с соответствующим снижением продукции липазы (рис. 5, 6). К рис. 6 следует добавить, что триглицеридный дыхательный тест позволяет диагностировать ВНПЖ при сохранении более 60% паренхимы ПЖ, т. е. по информативности приближается к секретин-панкреозиминовому тесту.

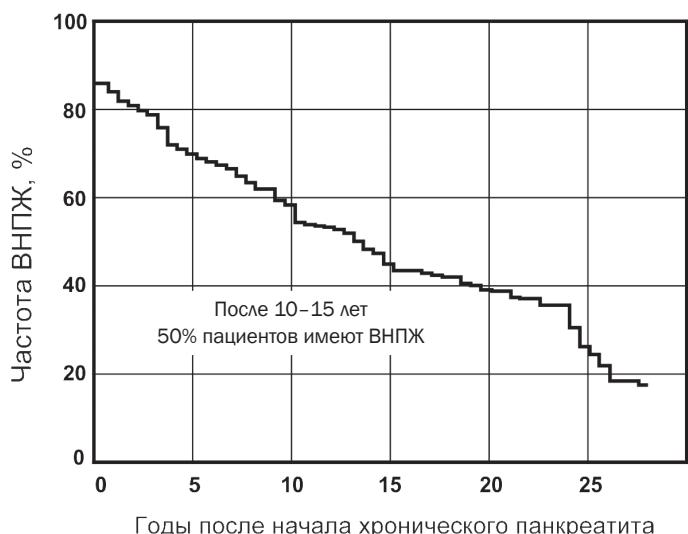


Рис. 4. Частота развития ВНПЖ при ХП (по P. Layer et al., 1994 [4]).

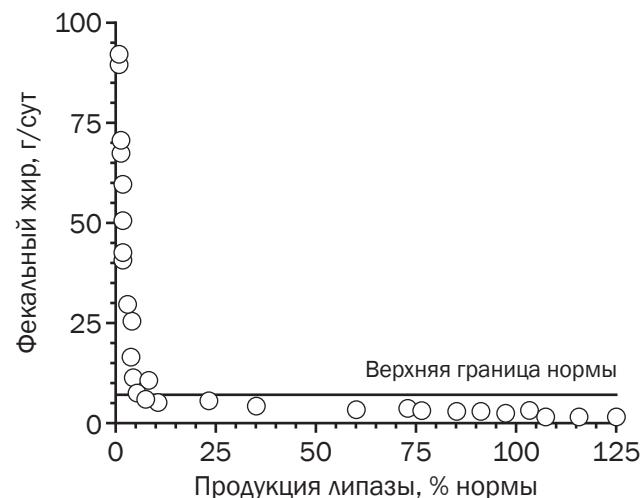


Рис. 5. Соотношение между степенью снижения продукции липазы ПЖ и развитием стеатореи (по E. P. DiMagno et al., 1973 [6]).

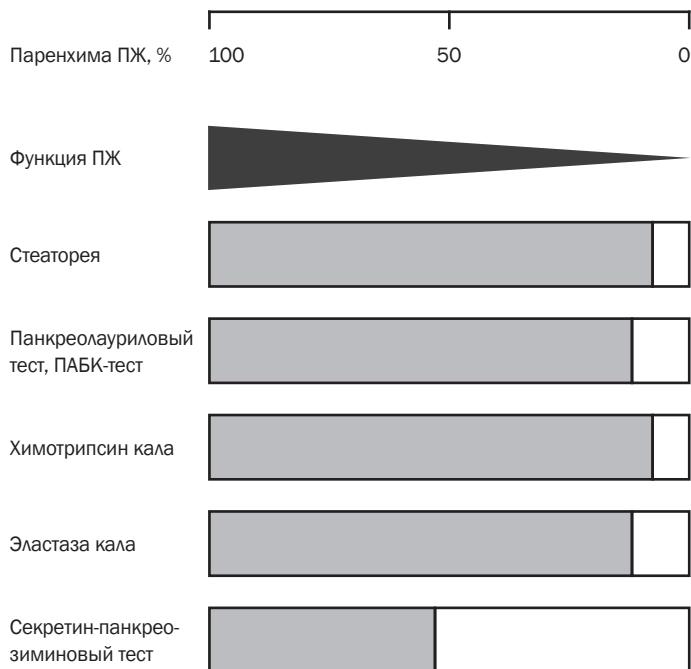


Рис. 6. Чувствительность функциональных тестов при патологии ПЖ (по M. W. Buchler et al., 2002 [3]).

Для диагностики ВНПЖ широко применяется фекальный эластазный тест. Показатели фекальной эластазы 1 коррелируют со стеатореей, т. е. эти показатели ниже при стеаторее (рис. 7). Кроме того, найдена корреляция с уровнем витамина D в крови (рис. 8). Это свидетельствует об отражении показателями фекальной эластазы 1 снижения экзокринной функции ПЖ и выраженной малабсорбции.

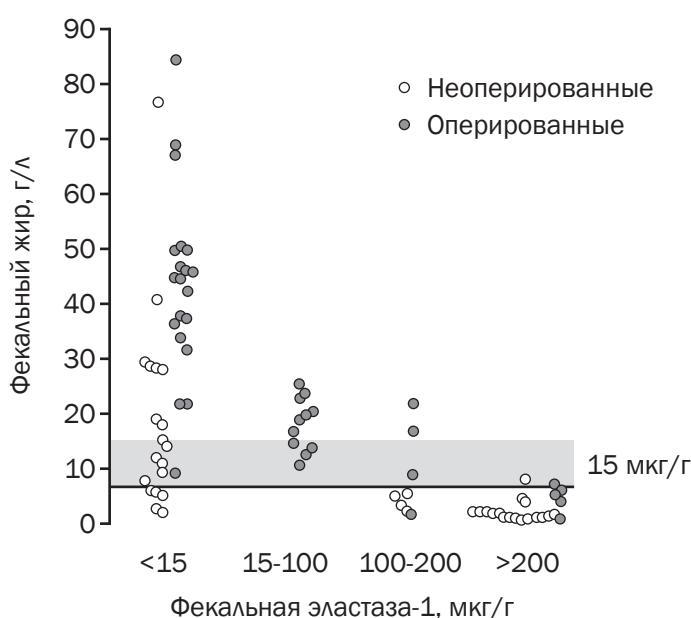


Рис. 7. Соотношение показателей фекальной эластазы 1 и стеатореи (по L. Benini et al., 2013 [9]).

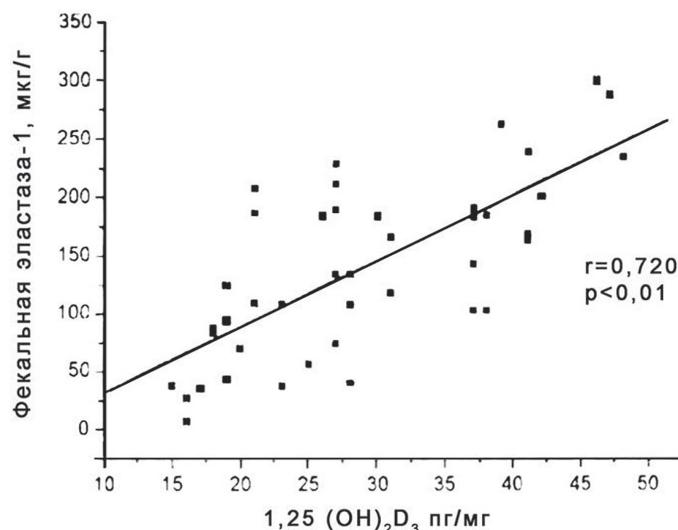


Рис. 8. Корреляция между показателями фекальной эластазы 1 и уровнем метаболита витамина D в крови (по S. T. Mann et al., 2003 [26]).

Преимущества фекального эластазного теста:

- неинвазивный беззондовий метод;
- эластаза 1 — панкреатоспецифический фермент;
- минимальные изменения активности эластазы при кишечном транзите;
- стабильность фермента;
- простое измерение в техническом отношении;
- нет необходимости в отмене ферментных препаратов;
- относительно невысокая стоимость.

ВНПЖ развивается не только при ХП, но и при других заболеваниях ПЖ, например, после перенесенного ОП (рис. 9). Особенность часто развивается ВНПЖ, в т. ч. тяжелая ВНПЖ со стеатореей у пациентов, перенесших тяжелый ОП, который потребовал выполнения некрэктомии. Так, после некрэктомии стеаторея развивается в 25%, ВНПЖ без стеатореи в 33% случаев, тогда как внешняя секреция ПЖ остается нормальной в 42% случаев. У пациентов, перенесших ОП, но без выполнения некрэктомии, функция ПЖ сохранена в 87%, ВНПЖ формируется в 13% случаев, а стеаторея вообще не регистрируется [22].

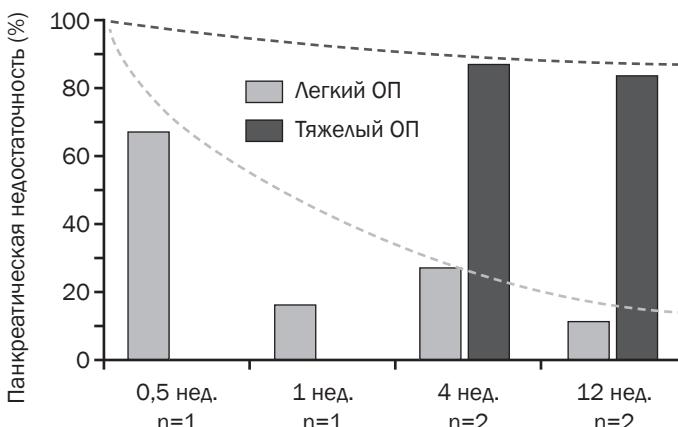


Рис. 9. Частота снижения внешнесекреторной функции ПЖ в период реабилитации после ОП в зависимости от тяжести ОП (по A. M. Masclee Ad et al., 2005 [18]).

ВНПЖ развивается у значительной части больных раком ПЖ (рис. 10), часто диагностируется при сахарном диабете, особенно 1-го типа [11]. ВНПЖ формируется и является основанием для назначения ферментных препаратов после хирургических вмешательств по поводу ХП (резекций ПЖ и др.) (рис. 11).

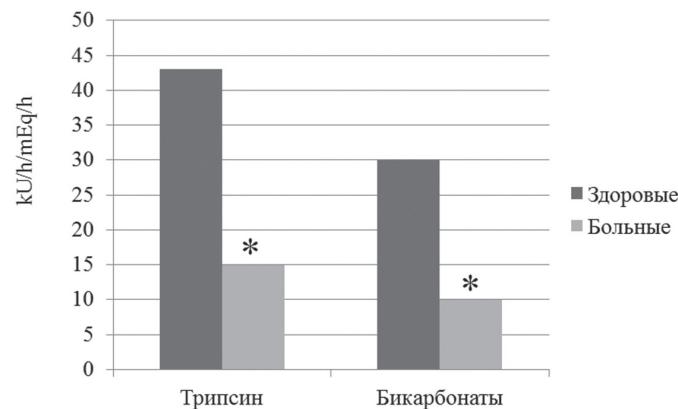


Рис. 10. Продукция трипсина и бикарбонатов у больных раком ПЖ по сравнению со здоровыми людьми (по E. P. DiMagno, 1979 [5]).

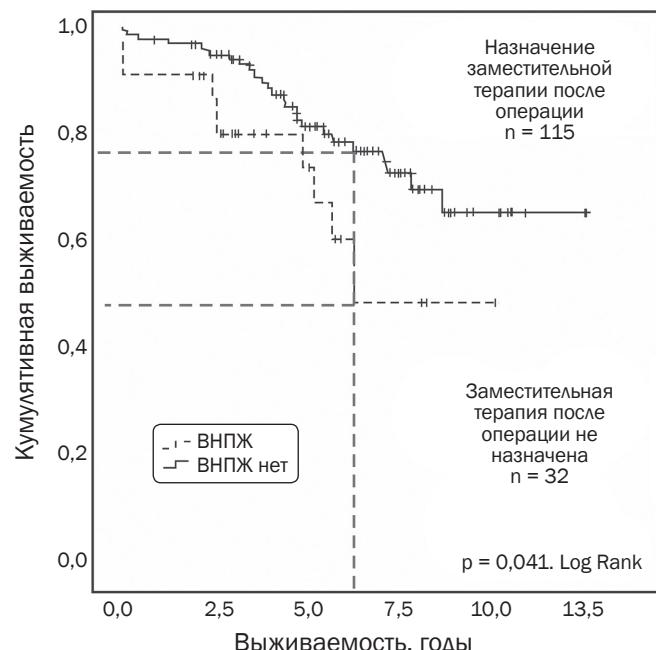


Рис. 11. Продолжительность жизни больных ХП после оперативных вмешательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по M. Winny et al., 2014 [14]).

Во избежание стеатореи необходимо наличие 30 тыс. ЕД FIP липазы в двенадцатериптическом просвете в постпрандиальном периоде (10% от нормы), но с учетом опасностей для липазы, принимаемой *per os* (действие кислоты и пепсина в желудке, возможный асинхронизм пассажа панкреатина и химуса в случае приема таблетированного препарата), нужно назначать больше — 40–50 тыс. ЕД FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. ЕД FIP на перекус [15].

Показания к ферментной заместительной терапии:

- препараты панкреатина показаны при доказанной или предполагаемой стеаторее;

- т. к. количественное определение жира в кале проводится редко, ферментные препараты показаны при патологических результатах функциональных тестов и клинических проявлениях мальабсорбции (снижение массы тела, абдоминальная боль, выраженный метеоризм, диспепсия, диарея);

- ферментные препараты показаны *ex juvantibus* при нечетких симптомах.

В готовящихся к публикации унифицированных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП (HaPanEu) представлены следующие положения, касающиеся заместительной ферментной терапии.

– Каковы показания к заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите?

- Заместительная терапия показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции (уровень 1А, сильное согласие).

– Каковы ферментные препараты выбора?

- Покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросфера или минимикросфера размером менее 2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм могут быть также эффективны, но научные доказательства их эффективности при ХП ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют (уровень 1В, сильное согласие).

Комментарий. Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивание с пищей; 2) эвакуация из желудка с пищей; 3) смешивание с duodenальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке.

– Как должны назначаться ферментные препараты?

- Пероральные ферментные препараты должны быть распределены между основными приемами пищи и перекусами (уровень 1А, сильное согласие).

– Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ вследствие ХП?

- Минимальная доза липазы от 40 000 до 50 000 ЕД FIP на основной прием пищи и половинная доза на перекус (уровень 1А, сильное согласие).

Проф. M. Lerch представил алгоритм заместительной ферментной терапии (рис. 12).

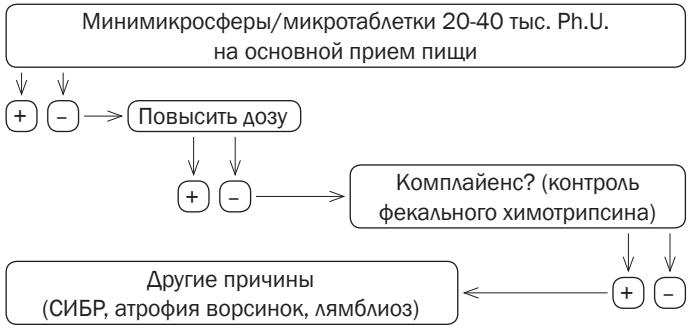


Рис. 12. Алгоритм заместительной ферментной терапии, представленный в лекции проф. M. Lerch.

Инновацией в заместительной ферментной терапии является создание препаратов на основе микробной липазы, например, препарата липротамазы. Проф. M. Lerch рассказал о доказательных исследованиях и перспективах применения данных препаратов (результаты одного из таких исследований представлены ниже). Микробные ферменты имеют ряд положительных качеств: широкая субстратная специфичность, сохранение активности в широких рамках pH и др.

В лекции было подчеркнуто, что при недостаточной эффективности ферментных препаратов их необходимо сочетать с ингибиторами протонной помпы для коррекции pH в duodenальном просвете. Ферментные препараты важно назначать в начале приема пищи, что создает лучшие условия для реализации их эффекта.

В продолжение лекции проф. M. Lerch были доложены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности нового ферментного препарата на основе микробной липазы при муковисцидозе (J. E. Heubi, Германия) (рис. 13). Интересно и важно, что этот препарат выпускается в жидкой форме (для питья), что позволяет назначать его маленьким детям и при необходимости вводить через зонд.

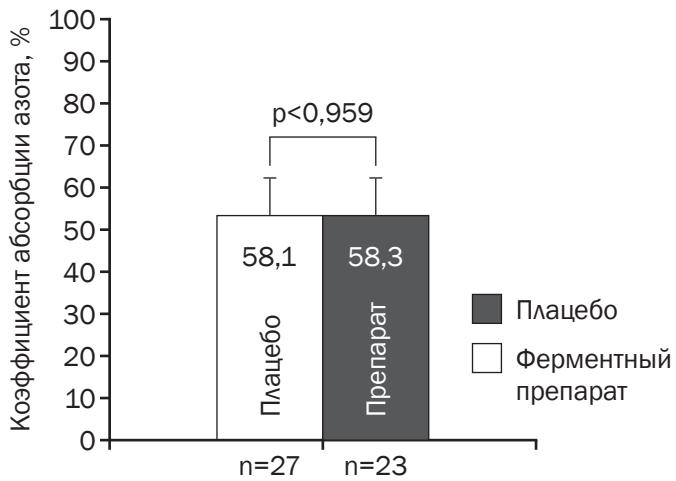
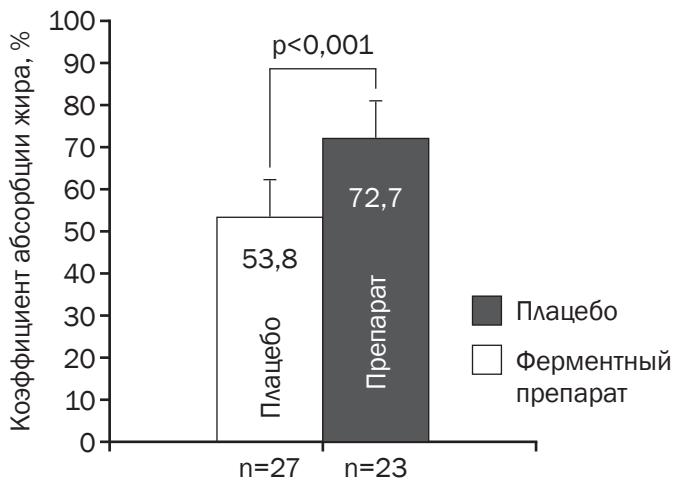


Рис. 13. Результаты исследования влияния ферментного препарата на основе микробной липазы у больных муковисцидозом на коэффициенты абсорбции жира и азота (по J. E. Heubi et al., 2016 [25]).

ОБЗОРЫ

Мониторинг эффективности лечения ВНПЖ:

- позитивная динамика клинических симптомов (увеличение массы тела, нормализация витаминного статуса, исчезновение абдоминальных симптомов);
- при отсутствии положительной динамики клинических проявлений необходимо провести функциональные тесты (триглицеридный дыхательный тест), оценить экскрецию жира с калом.

Интересные результаты получены при проведении экспериментального исследования A. Mosseler (Германия) «Таурин при ВНПЖ для улучшения усвоения жира». Таурин — сульфокислота, ее основная функция — образование конъюгатов с желчными кислотами. При ВНПЖ повышена потеря таурина из-за нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Имеет значение и то, что синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке приводит к деконъюгации желчных кислот. В рамках исследования были обследованы две группы животных с ВНПЖ (перевязка панкреатического протока) — лечили или только ферментным препаратом, или ферментным препаратом в сочетании с таурином. Показано, что таурин позитивно влияет на абсорбцию жиров у экспериментальных животных.

Несколько докладов были посвящены ХП, стеатозу ПЖ и их сочетанию со стеатозом печени. S. Beer et al. (Германия) обследовали 35 больных после резекции ПЖ по поводу ХП и 54 больных с ХП, не подвергавшихся хирургическому лечению. Стеатоз и фиброз печени оценивали с помощью фибротеста и фиброскана. Проводили фекальный эластазный тест. Результаты представлены на рис. 14 и 15. Авторы сделали вывод, что у больных ХП высока частота стеатоза (особенно после резекции ПЖ) и фиброза печени, но эти изменения со стороны печени не имели ассоциации со злоупотреблением алкоголем, степенью снижения внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ. Во всех случаях фиброз печени ассоциировался с ее стеатозом.

P. O. Soe (Великобритания) использовал магнитно-резонансную томографию со спектроскопией для выявления жира в ПЖ. Исследовали ткань ПЖ 12 больных, перенесших резекцию железы, а также анализировали результаты томографии 15 добровольцев. Автору удалось разработать метод количественной неинвазивной оценки содержания жира в ПЖ. Это важно, т. к. в эксперименте показано, что накопление жира в ПЖ предрасполагает к развитию аденокарциномы [20].

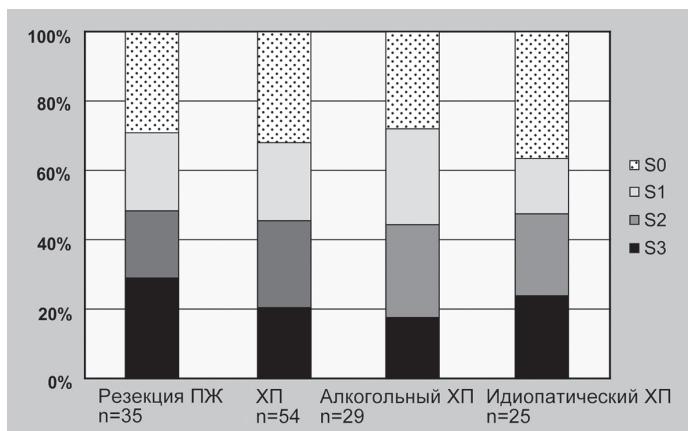


Рис. 14. Выраженность стеатоза печени у больных ХП (по S. Beer et al., 2016 [12]).

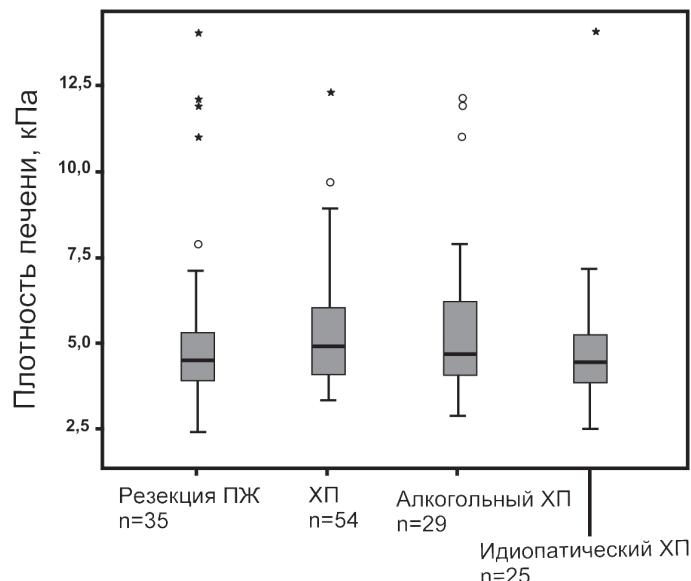


Рис. 15. Выраженность фиброза печени у больных ХП (по S. Beer et al., 2016 [12]).

G. Zsori et al. (Венгрия) проводили лечение неалкогольной жировой болезни печени и ПЖ метформином. Обследованы 14 больных. Степень накопления жира в печени и ПЖ оценивали по шкале Хаунсфильда (КТ). Назначали метформин в средних терапевтических дозах на 4 месяца. Если степень накопления жира в печени за период лечения достоверно уменьшилась, то существенного снижения выраженности стеатоза ПЖ не произошло. Т. е., ни данное, ни более ранние исследования не дали отчетливого результата в отношении лечения стеатоза ПЖ.

Проф. H. Friess выступил с лекцией о хирургическом лечении ХП.

Показания к оперативному лечению ХП:

- некупируемая боль;
- дуоденальный стеноз;
- стеноз холедоха;
- стеноз панкреатического протока;
- компрессия портальной вены;
- подозрение на рак ПЖ.

Основной вывод лекции: раннее хирургическое вмешательство (менее трех лет от начала абдоминальной боли) приводит к значительно лучшим показателям.

Результаты интересного ретроспективного исследования «В выходные и праздничные дни в стационар поступают больные с более тяжелым острым панкреатитом» представил S. Fernandes (Португалия). Действительно, при ретроспективном анализе историй болезни 524 больных оказалось, что в выходные и праздничные дни тяжелый ОП (по классификации Атланта) диагностировали в 68,9% случаев от всех поступлений в стационар, а в будние дни — в 56,0% ($p = 0,02$). Достоверной разницы в летальности не было.

S. Beer (Германия) изучал вопрос о связи рака ПЖ с повышенным поступлением кадмия в сигаретном дыме в организме пациентов. Исследованы 16 образцов ткани рака ПЖ и окружающая неопухоловая ткань (операционный материал). Кадмий в ткани определяли методом графитовой атомной абсорбции. В опухолевой ткани содержание кадмия составило $(13,58 \pm 3,99)$ мкг/г, а в окружающей опухоль ткани — $(5,60 \pm 1,36)$ мкг/г ($p < 0,05$). Автор

сформулировал гипотезу о том, что, возможно, курение вызывает рак ПЖ вследствие высокой концентрации кадмия в сигаретном дыме.

В Ливерпуле были доложены результаты еще ряда интересных и перспективных исследований, но все их невозможно изложить в рамках статьи.

Участники встречи в Ливерпуле вернулись домой с новой информацией и позитивными впечатлениями.

Литература:

1. 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S1–S130.
2. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP) / N. Vallejo-Senra, D. De la Inglesia-Garcia, A. Lopez-Lopez [et al.] / 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S80.
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. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107, No 5. — P. 1481–1487.
5. DiMagno E. P. Pancreatic cancer: a continuing diagnostic dilemma / E. P. DiMagno // Ann. Intern. Med. — 1979. — Vol. 90, No 5. — P. 847–848.
6. DiMagno E. P. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency / E. P. DiMagno, V. L. Go, W. H. Summerskill // N. Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 288, No 16. — P. 813–815.
7. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, W. Osler, S. O'Keefe // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1107–1116.
8. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
9. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection / L. Benini, A. Amodio, P. Campagnola [et al.] // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 38–42.
10. Fioravanti B. The ORL-1 receptor system: are there opportunities for antagonists in pain therapy? / B. Fioravanti, T. W. Vanderah // Curr. Top. Med. Chem. — 2008. — Vol. 8. — P. 1442–1451.
11. Groger G. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus / G. Groger, P. Layer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1995. — Vol. 7, No 8. — P. 740–746.
12. High prevalence of fatty liver disease in patients with chronic pancreatitis / S. Beer, T. Karlas, J. Wiegand [et al.] / 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S71–S72.
13. Inhibition of neuronal Ca⁽²⁺⁾ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex / K. Fink, D. J. Dooley, W. P. Meder [et al.] // Neuropharmacology. — 2002. — Vol. 42. — P. 229–236.
14. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis / M. Winny, V. Paroglu, H. Bektas [et al.] // Surgery. — 2014. — Vol. 155, No 2. — P. 271–279.
15. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // Gut. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 6. — P. 1–28.
16. Lieb J. G. Review article: pain and chronic pancreatitis / J. G. Lieb, P. E. Forsmark // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, No 7. — P. 706–719.
17. Malnutrition is a common complication in chronic pancreatitis outpatients and significantly associates with impaired muscle function / L. K. Frandsen, S. S. Olesen, J. L. Poulsen [et al.] / 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S46.
18. Masclee Ad A. M. Pancreatic exocrine insufficiency after acute pancreatitis / A. M. Masclee Ad, T. Symersky // Asian Pacific digestive disease week 2005. Proceedings of a Solvay satellite symposium. — Seoul (Korea), 2005. — P. 9–12.
19. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study / U. C. Bang, T. Benfield, L. Hyldstrup [et al.] // Gastroenterology. — 2014. — Vol. 146, No 4. — P. 989–994.
20. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN) / V. Rebours, S. Gaujoux, G. d'Assignies [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2015. — Vol. 21, No 15. — P. 3522–3528.
21. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management / C. Brock, S. S. Olesen, A. E. Olesen [et al.] // Drugs. — 2012. — Vol. 72. — P. 1847–1865.
22. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy / L. Sabater, E. Pareja, L. Aparisi [et al.] // Pancreas. — 2004. — Vol. 28, No 1. — P. 65–68.
23. Pathogenesis and treatment of pain in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, E. Tieftrunk, G. O. Ceyhan, A. M. Drewes // <http://www.pancreapedia.org/sites/www.pancreapedia.org/files/DOI%20Pathogenis%20and%20Treatment%20of%20Pain%20in%20CP.pdf>
24. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7292–7301.
25. A randomized, controlled clinical trial of a novel microbial lipase (NM-BL) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis / J. Heubi, D. Schaeffer, R. Ahrens [et al.] / 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S108.
26. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas / S. T. Mann, H. Stracke, U. Lange [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2003. — Vol. 48, No 3. — P. 533–538.

**RU Новости европейской панкреатологии
(по материалам 48-й встречи
Европейского Клуба Панкреатологов,
6–9 июля 2016 г., Ливерпуль,
Великобритания)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич,

А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Украина

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

В статье изложены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2015–2016 гг. Представлены достижения ведущих панкреатологов Европы в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы.

**UA Новини європейської панкреатології
(за матеріалами 48-ї зустрічі
Європейського Клубу Панкреатологів,
6–9 липня 2016 р., Ліверпуль, Велика
Британія)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич,

О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького, Україна

Ключові слова: Європейський Клуб Панкреатологів, Український Клуб Панкреатологів, діагностика та лікування хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність, креон

У статті викладені результати основних наукових досліджень в галузі панкреатології, які були проведені в 2015–2016 роках. Представлено досягнення провідних панкреатологів Європи у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, лікування панкреатитів, пухлин підшлункової залози.

**EN News of European pancreatology
(by materials of the 48th Meeting
of the European Pancreatic Club,
July 6–9, 2016, Liverpool, Great Britain)**

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich,
A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko**

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

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

Article represents the results of main scientific researches in pancreatology conducted in 2015–2016. There are stated achievements of leading pancreateologists of Europe regarding study of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of pancreatitis and tumors of the pancreas.

Эпидемиология и возможности диагностики заболеваний поджелудочной железы в Украине (2009–2015 гг.)

Ю. М. Степанов, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепр

Ключевые слова: болезни поджелудочной железы, хронический панкреатит, острый панкреатит, распространенность, заболеваемость, диагностика, хирургическая помощь

В Украине основной ущерб здоровью наносят неинфекционные заболевания и травматизм, поэтому их профилактика и контроль должны быть среди приоритетных задач в укреплении здоровья населения. Популяционная профилактика должна играть первоочередную роль в отношении неинфекционных заболеваний. Стратегии высокого риска и предупреждения прогрессирования ранних стадий неинфекционных заболеваний могут обеспечить быстрое снижение уровня корректируемых факторов их риска у значительной части населения, снизить заболеваемость и смертность.

Среди хронических неинфекционных заболеваний в последние годы отмечен неуклонный рост распространенности болезней поджелудочной железы (БПЖ), которые являются одной из важнейших медико-социальных проблем государства с существенным влиянием на экономику общества, здоровье и качество жизни людей в связи с высокой частотой временной нетрудоспособности, инвалидизацией пациентов и значительной летальностью вследствие острого панкреатита (ОП).

Частота хронического панкреатита (ХП) среди населения различных стран колеблется от 0,4 до 5%, причем она имеет отчетливую тенденцию к нарастанию. В развитых странах ХП заметно «помолодел», средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, на 30% увеличилась доля женщин, доля алкогольного панкреатита возросла с 40 до 75%. В 30% случаев развиваются ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из изъязвлений гастродуodenальной зоны, тромбоз в системе portalной вены, стеноз общего желчного протока и др.), летальность составляет 5,1%. В итоге в течение 10 лет умирает 30%, в течение 20 лет — более 50% больных ХП [2, 3].

В течение последних двух десятилетий проведено несколько эпидемиологических исследований, в которых обобщались тенденции уровня госпитализации и заболеваемости ХП, проанализированы этиологические факторы, вызывающие и способствующие его развитию в странах Западной Европы, Индии, Китае и Японии [4–9].

По данным литературы, в Европе уровень заболеваемости ХП колебался от 8,0 до 26,4 на 100 тыс. населения [6, 8, 11]. Наибольший уровень заболеваемости был отмечен в Финляндии (23,0 на 100 тыс. населения) и Франции (26,4 на 100 тыс. населения), а наименьшим этот показатель был в Швейцарии (8,0 на 100 тыс. населения) [6, 11].

В Китае в тот же период времени уровень заболеваемости ХП составлял 9,9 на 100 тыс. населения [5].

Наибольший уровень заболеваемости ХП в мире (32,9 на 100 тыс. населения) к концу 90-х годов XX столетия был зарегистрирован в Японии [9].

Остаётся вопросом официальная статистика ХП в Украине. На сегодня в формах Центра статистики Министерства здравоохранения Украины ХП не регистрируется отдельной статистической нозологией, а входит в группу БПЖ. Поэтому в нашем обзоре представлены данные официальной статистики именно по этой группе заболеваний, в которой преобладающая часть принадлежит ХП.

Цель исследования — проанализировать распространенность и заболеваемость БПЖ, а также хирургическую активность и послеоперационную летальность вследствие оперативных вмешательств на поджелудочной железе (ПЖ) среди населения Украины за 2009–2015 гг.

Материалы и методы. В работе применены структурно-логический анализ и клинико-статистический метод. Изучение показателей проводилось на основании анализа материалов официальной статистики Центра медицинской статистики МЗ Украины в динамике 2009–2015 гг. Для выявления характера изменений по определению общей тенденции использовался темп прироста/снижения. Для его вычисления за исходную величину были приняты показатели за каждый из предыдущих лет, а другие рассчитывались в процентном отношении к ней.

Результаты и обсуждение. Изучение данных официальной статистики свидетельствует о неуклонном росте количества больных с БПЖ. В 2015 г. в Украине было зарегистрировано почти 1 млн таких пациентов. Ситуация свидетельствует о том, что темп роста распространенности болезней ПЖ существенно превышает темп роста общей распространенности болезней органов пищеварения (БОП). Так, если общая распространенность БОП за последние 10 лет (2006–2016 гг.) уменьшилась на 0,4%, то распространенность БПЖ за этот период выросла на треть.

В 2015 г. в структуре распространенности БОП в Украине удельный вес БПЖ составлял 13,8%, в структуре впервые установленных диагнозов — 9,8%.

Это вторая по значимости патология после заболеваний билиарной системы [1].

ОБЗОРЫ

Углубленный анализ по регионам выявил пять территорий с очень высокими показателями распространенности патологии: г. Киев, Одесская, Днепропетровская, Винницкая и Хмельницкая области. Низкие показатели регистрировались в Волынской, Запорожской и Львовской областях (рис. 1).

Обращаем внимание на показатели 2014–2015 гг. В результате сложившейся в Украине социально-политической ситуации, все данные двух последних лет наблюдения имеют значения ниже предыдущих. Уменьшение статистических показателей по БПЖ не является следствием реального снижения заболеваемости, что противоречило бы тенденциям формирования и развития данной патоло-

гии, когда в развитых странах отмечают рост количества таких пациентов.

Большое значение в понимании ситуации по распространенности БПЖ имеет изучение статистических данных тех заболеваний, которые являются факторами для развития этой патологии.

Среди них выделяются болезни билиарного тракта — желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и хронический холецистит, а также сахарный диабет и метаболический синдром. В последние годы наблюдается значимый рост распространенности ожирения (на 14,5%) и сахарного диабета (на 11,1%), показатель в 2015 г. на 100 тыс. взрослых составил 1222,8 и 3457,6, соответственно (рис. 2).

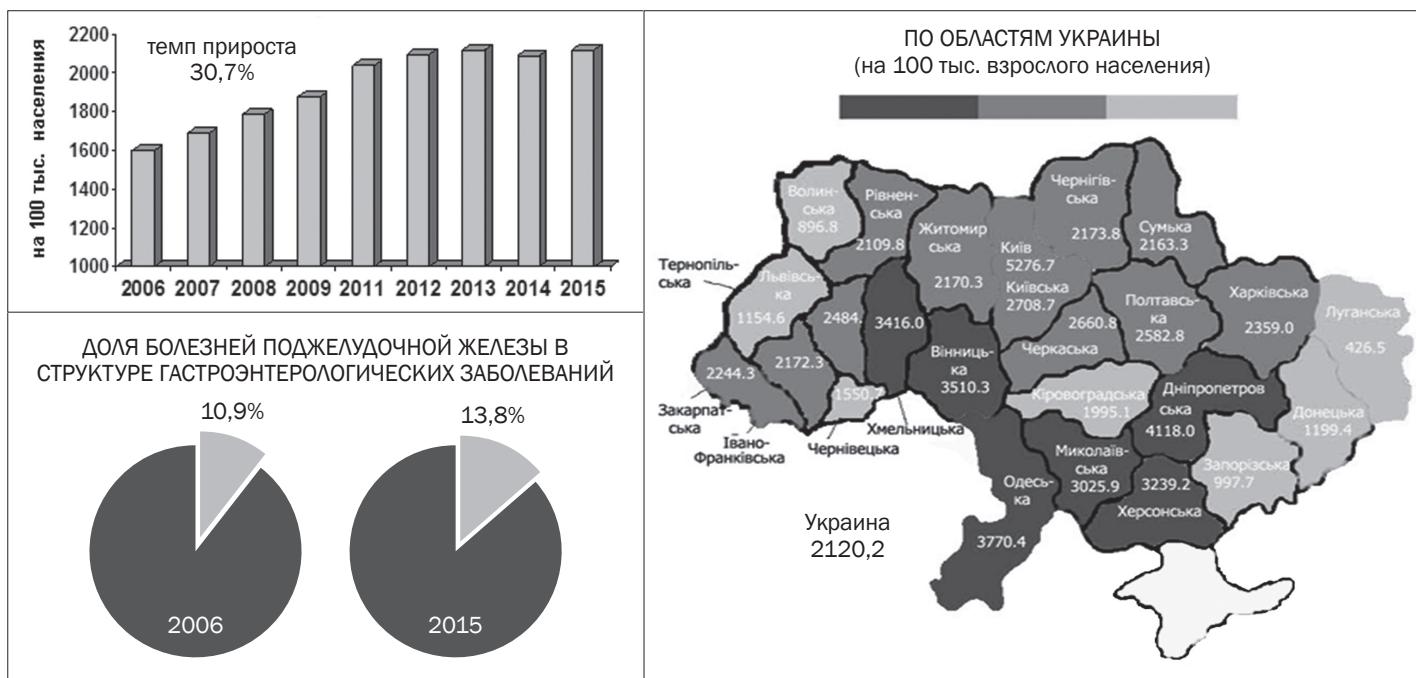


Рис. 1. Динамика распространенности БПЖ в Украине.

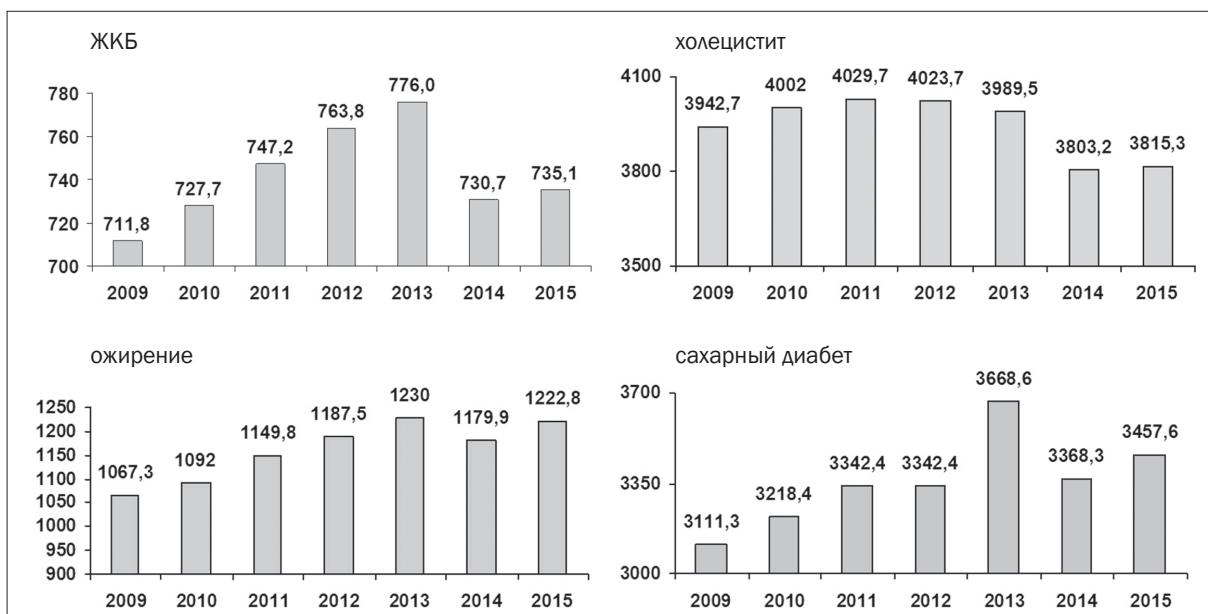


Рис. 2. Коморбидная патология при БПЖ среди взрослого населения на 100 тыс. человек.

Темп прироста распространенности ЖКБ с 2009 по 2013 гг. составлял 9,0%, однако только за год (2014 г.) он снизился на 6,0%, что в определенной мере явилось следствием уменьшения количества зарегистрированных пациентов в силу экономических причин.

Важность проблемы заболеваний ПЖ в современной медицине подтверждается при изучении показателя впервые установленных диагнозов, который за 7 последних лет увеличился на 6,5%.

Темп прироста распространенности БПЖ за указанные годы опередил темп прироста заболеваемости в 5 раз, что является свидетельством ухудшения здоровья населения Украины, а именно накопления хронической пато-

логии ПЖ. Это связано с изменением образа жизни людей в целом.

Высокие значения показателя впервые установленных диагнозов регистрировали в Одесской, Николаевской, Днепропетровской и Херсонской областях. Низкие — в Волынской и Запорожской областях.

Социальная значимость данной патологии определяется тем, что среди общего числа БПЖ на долю детей зарегистрировано 2,4% случаев, лиц пожилого возраста — 52,1%. При этом важной особенностью является то, что почти половина (46,1%) взрослых пациентов с БПЖ — это лица трудоспособного возраста. В сельской местности проживают 24,8% больных (рис. 3).

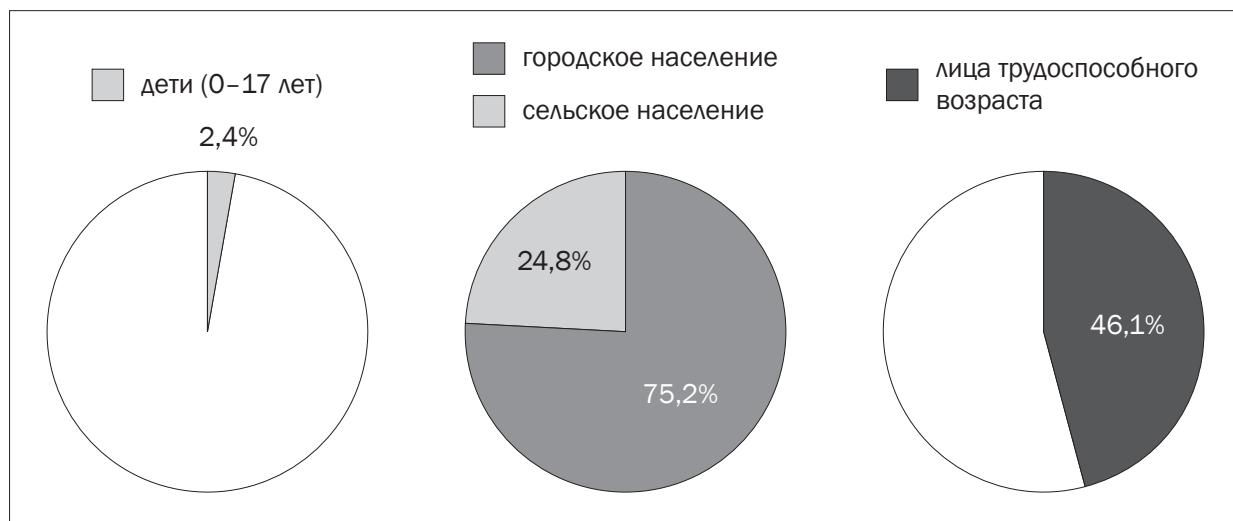


Рис. 3. Распределение групп населения в структуре зарегистрированных пациентов с БПЖ.

Отмечена тенденция к увеличению распространенности БПЖ у взрослого населения на 30%. Скорее всего, этот рост произошел по двум причинам.

Первая причина связана с улучшением существующих и внедрением новых методов визуализации ПЖ с высокой разрешающей способностью, которые позволяют верифицировать панкреатит на более ранних стадиях поражения ПЖ.

Вторая причина связана с увеличением количества потребляемых спиртных напитков (в том числе низкого качества) на душу населения в мире.

Пол, генетические и другие факторы могут играть базовую роль, и вследствие этого термин «алкогольный панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем. Курение повышает риск развития, а также прогрессирования алкогольного ХП [11].

Показатель распространенности БПЖ среди взрослого населения в 2015 г. зарегистрирован на уровне 2518,0 случаев на 100 тыс., темп прироста составил 32,1%. В детской популяции с 2006 до 2014 г. он вырос на 5,6% и за 2015 г. снизился на 11,6%.



Рис. 4. Распространенность БПЖ среди взрослого и детского населения.

Количество случаев БПЖ у лиц трудоспособного возраста выросло на 26,8%, пожилого — на 12,2%.

Обращает внимание существенный рост распространенности БПЖ в сельской популяции на 30,6% в сравнении с городскими жителями, среди которых она увеличилась на 19,9%.

В последнее десятилетие в Украине операции на ПЖ составляют 1,3% в структуре операций на органах пищеварения и брюшной полости. При этом доля оперативных вмешательств при ХП составила 18,3% от всех операций на ПЖ.

При изучении динамики показателей оперативных вмешательств у пациентов с БПЖ было установлено, что их абсолютное количество за последние 10 лет снизилось с 4606 операций в 2006 г. до 3572 в 2015 г., темп снижения составил 22,4%.

Одновременно на 0,6% увеличилось количество операций при ХП, которых в 2015 г. было выполнено 653 (рис. 5). Здесь обращаем внимание на тот факт, что в промежутке между 2006 и 2014 гг. количество хирургических вмешательств при ХП составляло более 800 случаев в год.

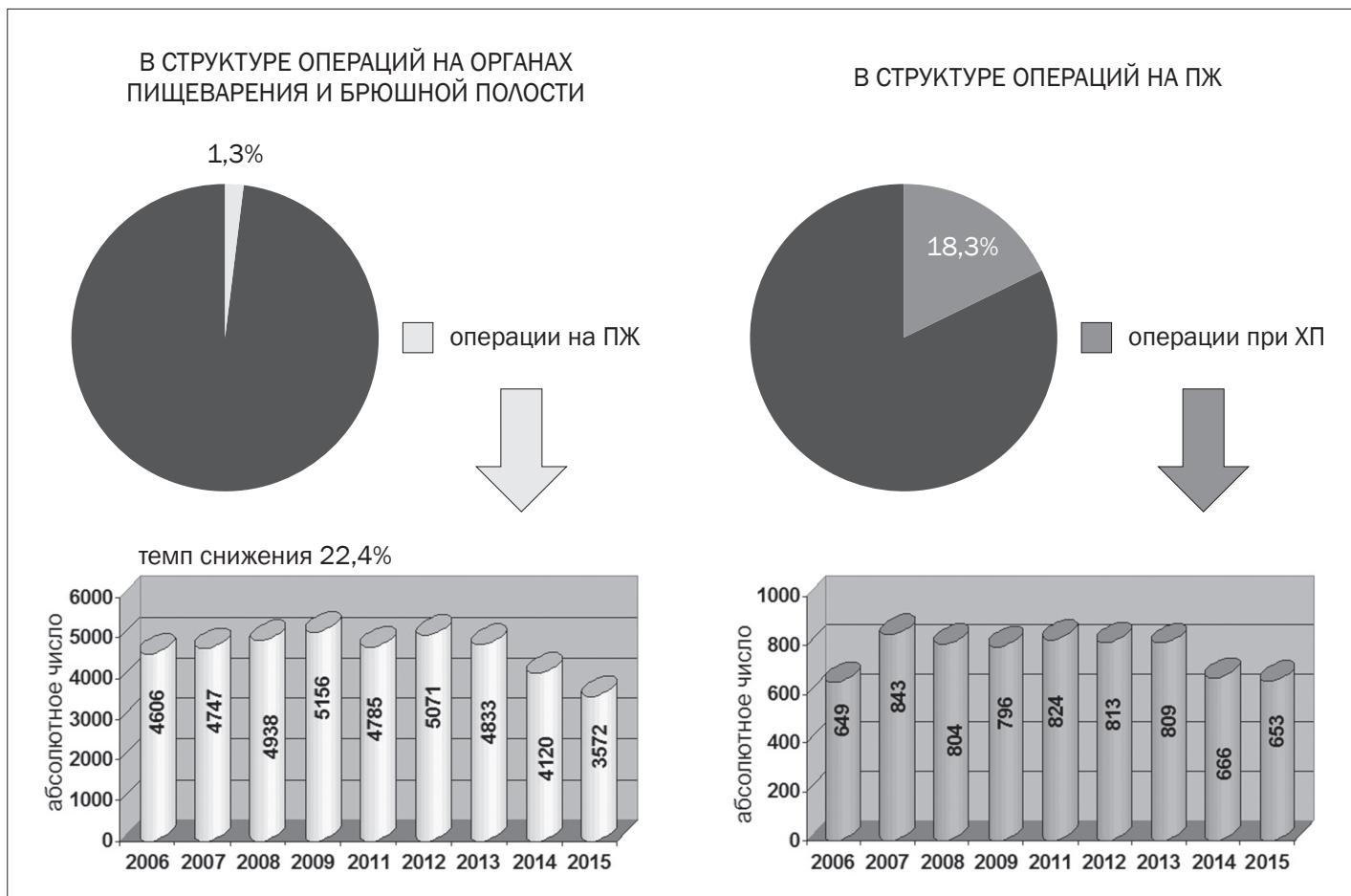


Рис. 5. Показатели оперативных вмешательств.

При изучении послеоперационной летальности мы проанализировали показатели вследствие операций на органах пищеварения и на брюшной полости, на ПЖ, а также при ХП. Следует отметить, что летальность при операциях на ПЖ остается высокой и в 5 раз превышает аналогичный показатель при операциях на органах пищеварения. Динамика показала, что в период 2006–2015 гг. летальность при операциях на ПЖ имела тенденцию к снижению, за исключением операций при ХП, вследствие которых она возросла в 1,2 раза и составила в 2015 г. 6,28% (рис. 6).

Для оценки неотложной хирургической помощи при БПЖ, которая представлена данными по ОП, нами были проанализированы все официально зарегистрированные случаи поступления в стационар, в том числе позднее 24 часов, количество операций и послеоперационная летальность.

Было выявлено, что количество случаев стационарного лечения ОП уменьшилось на 13% и составило в 2015 г. 30 тыс. случаев. В период с 2009 до 2013 гг. их количество было больше на 3–5 тыс.

Важной проблемой остается госпитализация позднее 24 часов. Удельный вес таких случаев в общем количестве доставленных в стационар больных при ОП — 37,6%.

Поздняя и непрофильная госпитализация является одной из основных причин неудовлетворительных результатов лечения ОП, при этом смерть больных наступает вследствие запоздалой диагностики, недооценки тяжести состояния пациентов, несвоевременного начала интенсивной терапии.

Установлено, что в Украине общее количество операций при ОП за 7 лет уменьшилось на 37,6% и составило в 2015 г. 2465 случаев в сравнении с 3949 в 2009 г. Показатель на 10 тыс. населения снизился на 32,6% (рис. 7).

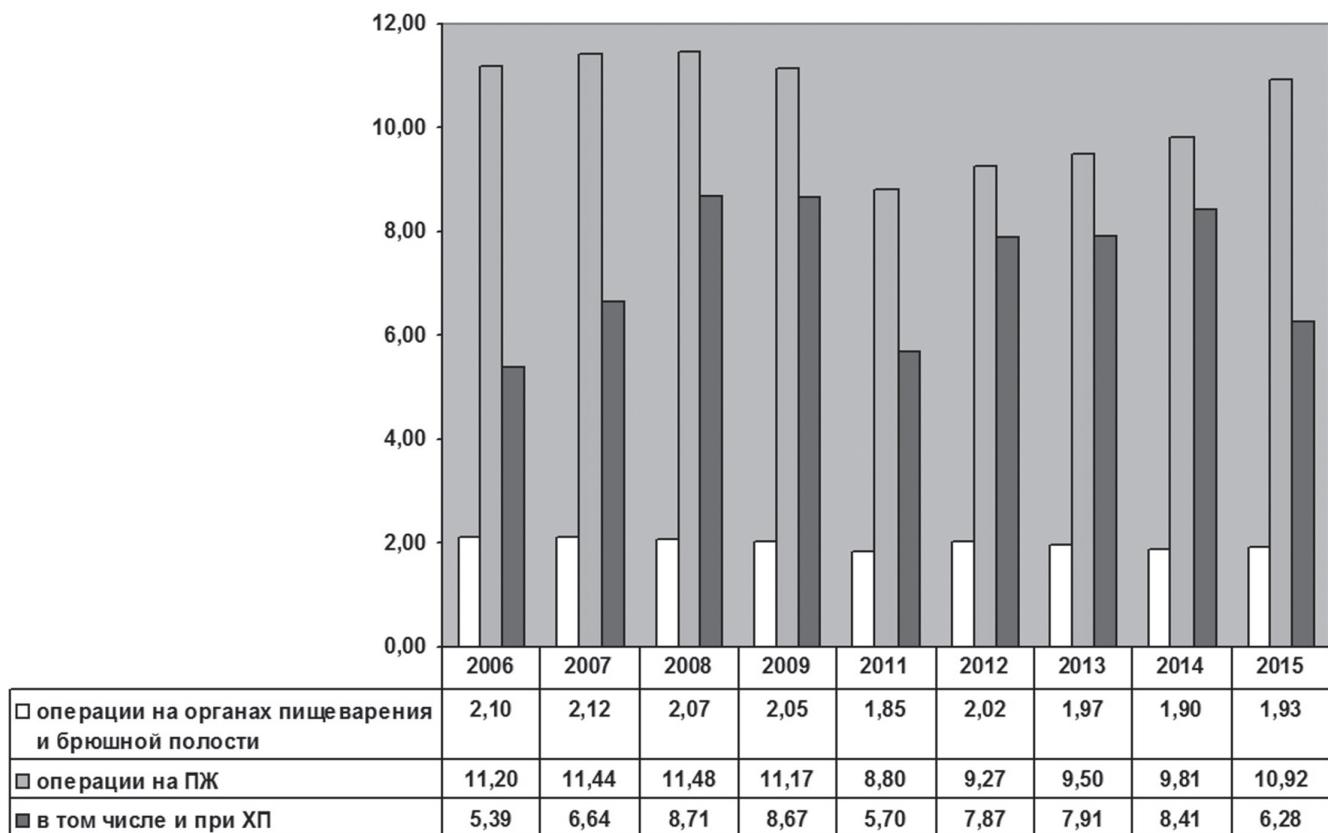


Рис. 6. Послеоперационная летальность при ХП (%).

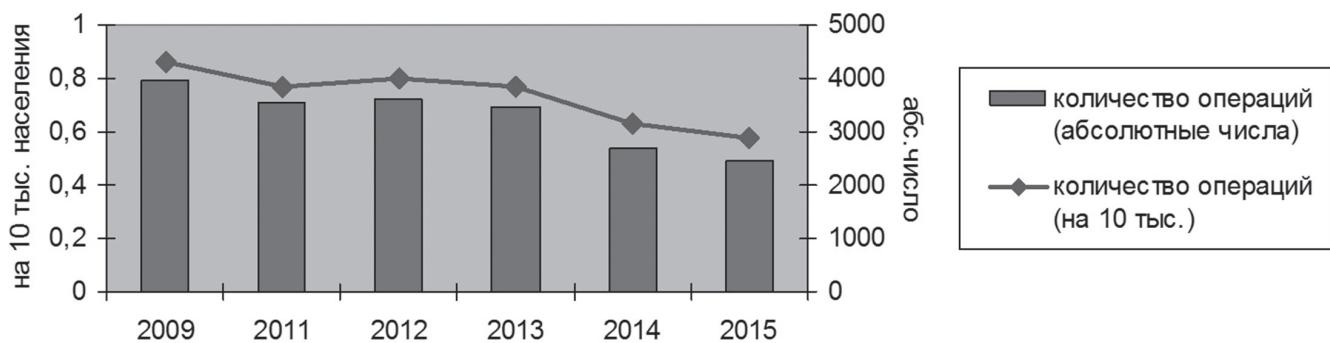


Рис. 7. Динамика операций при ОП.

В общей структуре всех ургентных вмешательств операции при ОП составили в 2015 г. 12%. Также обращаем внимание на снижение за последние 7 лет удельного веса срочных операций от их общего количества на 29,4%, что свидетельствует об улучшении ситуации по лечению ХП.

Часто рецидивирующее течение ХП с развитием осложнений, требующих хирургического лечения, приводит к ухудшению качества жизни (порой к инвалидности) наиболее трудоспособного населения.

По данным динамики послеоперационной летальности при ОП, можно сделать следующие выводы: послеоперационная летальность за 7 последних лет последовательно снижалась на 14% до 2013 г., когда она составила 10,84%.

Однако в 2015 г. произошел рост этого показателя до 13,1%, то есть за 2 года (2014–2015 гг.) послеоперационная летальность повысилась на 21,3%.

Послеоперационная летальность при поздней госпитализации не имеет тенденции к снижению и за 6 лет выросла на 12,9%.

Инструментальная диагностика ХП строится на методах визуализации ПЖ, из которых в Украине широко применяется ультразвуковое исследование (УЗИ).

В 2015 г. количество исследований органов брюшной полости составило около 10 млн случаев, показатель на 10 тыс. населения — 2142,2. По сравнению с 2009 г. показатель УЗИ органов брюшной полости уменьшился на 12,1%.

ОБЗОРЫ

Действующих аппаратов УЗИ в 2015 г. в Украине насчитывалось 3614 единиц, что на 21,7% превысило показатель 2009 г.

Наиболее важными методами дифференциальной диагностики ХП являются такие методы визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), трансабдоминальная ультрасонография и эндосонография.

Однако в Украине применение этих методов очень ограничено вследствие того, что большинство лечебно-профилактических учреждений Украины не могут предоставлять эти диагностические услуги из-за отсутствия аппаратуры. В тех же заведениях, где они есть, стоимость этой диагностики достаточно высока.

В 2014 г. в Украине на органах пищеварения было выполнено 80 тыс. КТ-исследований. Показатель на 10 тыс. населения вырос по сравнению с 2009 г. на 32,2%.

Ещё меньшую долю составили случаи МРТ, показатель которых на 10 тыс. населения составил 0,4, что на 20% меньше, чем в 2009 г.

Соотношение УЗИ, КТ и МРТ составило 99,9% против 0,88 и 0,03%.

Следует отметить, что в проанализированных показателях мы не нашли статистических данных по таким методам, как ретроградная холангиопанкреатография, по морфологической диагностике, эндоУЗИ, которые на сегодня не входят в официальную статистическую отчетность и которые очень часто становятся определяющими в правильной и своевременной диагностике ХП.

Неадекватная оценка патологии может способствовать выбору неправильной тактики ведения больного — динамическому наблюдению за больным, которому показано оперативное лечение при недиагностированном опухолевом процессе, либо, напротив, расширенная панкреатодуоденальная резекция при ХП.

Выводы. БПЖ — вторая по значимости патология после заболеваний билиарной системы. В Украине за период 2009–2015 гг. отмечен рост количества больных с БПЖ. Однако, в результате сложившейся в Украине социально-политической ситуации, данные двух последних лет наблюдения имеют значения ниже предыдущих.

Социальная значимость данной патологии определяется тем, что почти половина взрослых пациентов с БПЖ — это лица трудоспособного возраста.

При изучении динамики показателей оперативных вмешательств у пациентов с БПЖ было установлено, что их абсолютное количество за последние 10 лет снизилось на 22,4% при одновременном увеличении количества операций при ХП на 0,6%.

Рецидивирующее течение ХП с развитием осложнений, требующих хирургического лечения, приводит к ухудшению качества жизни (порой к инвалидности) наиболее трудоспособного населения.

Летальность при операциях на ПЖ остаётся высокой и в 5 раз превышает аналогичный показатель при операциях на органах пищеварения.

Отсутствуют статистические данные по таким методам, как ретроградная холангиопанкреатография, по морфологической диагностике, эндоУЗИ, которые очень часто становятся определяющими в правильной и своевременной диагностике ХП.

Литература:

1. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировская, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко // Гастроентерологія : збірник наукових статей. — 2014. — № 3 (53). — С. 7–14.
2. Бордин Д. С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита / Д. С. Бордин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 122–129.
3. Данилов М. В. Тактика лечения осложненных псевдокист поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Г. Зурабиани // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 53–58.
4. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India / V. Balakrishnan, A. G. Unnikrishnan, V. Thomas [et al.] // JOP. J. Pancreas (Online). — 2008. — Vol. 9, No 5. — P. 593–600.
5. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis / W. X. Chen, W. F. Zhang, B. Li [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2006. — Vol. 5, No 1. — P. 133–137.
6. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / P. Levy, M. Barthet, B. R. Mollard [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2006. — Vol. 30, No 6–7. — P. 838–844.
7. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P. C. Bornman, J. F. Botha, J. M. Ramos [et al.] // S. Afr. Med. J. — 2010. — Vol. 100, No 12 Pt 2). — P. 845–860.
8. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic / P. Dite, K. Starý, I. Novotny [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 749–750.
9. Otsuki M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases / M. Otsuki, M. Tashiro // Intern. Med. — 2007. — Vol. 46, No 2. — P. 109–113.
10. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 315–326.
11. Pedersen N. T. Chronic pancreatitis / N. T. Pedersen, H. Worning // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 216. — P. 52–58.

УДК 616–036.2+616.37/616–071

RU Эпидемиология и возможности диагностики заболеваний поджелудочной железы в Украине (2009–2015 гг.)

Ю. М. Степанов, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепр

Ключевые слова: болезни поджелудочной железы, хронический панкреатит, острый панкреатит, распространенность, заболеваемость, диагностика, хирургическая помощь

Среди хронических неинфекционных заболеваний в последние годы отмечен неуклонный рост распространенности болезней поджелудочной железы (БПЖ). Остается вопросом официальная статистика хронического панкреатита в Украине. На сегодня в формах Центра статистики

Министерства здравоохранения Украины хронический панкреатит не регистрируется отдельной статистической нозологией, а входит в группу БПЖ.

В 2015 г. в Украине было зарегистрировано почти 1 млн пациентов с БПЖ. Ситуация свидетельствует о том, что темп роста распространенности БПЖ существенно превышает темп роста общей распространенности болезней органов пищеварения. Отмечена тенденция к увеличению распространенности БПЖ у взрослого населения на 30%.

Количество случаев стационарного лечения острого панкреатита уменьшилось на 13%, при этом удельный вес случаев госпитализации позднее 24 часов составил 37,6%. Послеоперационная летальность при остром панкреатите за 7 последних лет последовательно снижалась на 14% до 2013 г., когда она составила 10,84%. Однако в 2015 г. произошел рост этого показателя до 13,1, то есть за 2 года (2014–2015 гг.) послеоперационная летальность повысилась на 21,3%.

Послеоперационная летальность при поздней госпитализации не имеет тенденции к снижению и за 6 лет выросла на 12,9%.

В 2015 г. показатель ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости на 10 тыс. населения составил 2142,2. Показатель компьютерных томографических (КТ) исследований на 10 тыс. населения вырос по сравнению с 2009 г. на 32,2%. Меньшую долю составили случаи магнитно-резонансной томографии (МРТ), показатель которых на 10 тыс. населения составил 0,4, что на 20% меньше, чем в 2009 г. Соотношение УЗИ, КТ и МРТ составило 99,9% против 0,88 и 0,03% соответственно.

УДК 616–036.2+616.37/616–071

UA Епідеміологія і можливості діагностики захворювань підшлункової залози в Україні (2009–2015 рр.)

Ю. М. Степанов, І. Ю. Скирда, О. П. Петішко

Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпро

Ключові слова: хвороби підшлункової залози, хронічний панкреатит, гострий панкреатит, поширеність, захворюваність, діагностика, хірургічна допомога

Серед хронічних неінфекційних захворювань в останні роки відзначено неухильне зростання поширеності хвороб підшлункової залози (ХПЗ). Залишається питанням офіційна статистика хронічного панкреатиту в Україні. На сьогодні в формах Центру статистики Міністерства охорони здоров'я України хронічний панкреатит не реєструється окремою статистичною нозологією, а входить в групу ХПЗ.

У 2015 р. в Україні було зареєстровано майже 1 млн пацієнтів з ХПЗ. Ситуація свідчить про те, що темп зростання їх поширеності істотно перевищує темп зростання загальної поширеності хвороб органів травлення. Відзначено тенденцію до збільшення поширеності ХПЗ у дорослого населення на 30%.

Кількість випадків стационарного лікування гострого панкреатиту зменшилася на 13%, при цьому питома вага випадків госпіталізації пізніше 24 годин дорівнює 37,6%.

Післяопераційна летальність при гострого панкреатиті за 7 останніх років послідовно знижувалася на 14% до 2013 р., коли вона складала 10,84%. Однак в 2015 р. відбулося зростання цього показника до 13,1%, тобто за 2 роки (2014–2015 рр.) післяопераційна летальність підвищилася на 21,3%.

Післяопераційна летальність при пізній госпіталізації не має тенденції до зниження і за 6 років зросла на 12,9%. У 2015 р. показник ультразвукових досліджень (УЗД) органів черевної порожнини на 10 тис. населення становив 2142,2. Показник комп'ютерних томографічних (КТ) досліджень на 10 тис. населення зрос відповідно з 2009 р. на 32,2%. Меншу частку становили випадки магнітно-резонансної томографії (МРТ), показник яких на 10 тис. населення дорівнював 0,4, що на 20% менше, ніж у 2009 р. Співвідношення УЗД, КТ і МРТ становило 99,9% проти 0,88 і 0,03% відповідно.

EN Epidemiology and opportunities for diagnosis of pancreatic diseases in Ukraine (2009–2015)

Y. M. Stepanov, I. Y. Skirda, O. P. Petishko

Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnepropetrovsk

Key words: pancreatic diseases, chronic pancreatitis, acute pancreatitis, prevalence, incidence, diagnosis, surgical care

A steady increase has been reported recently in the prevalence of pancreatic diseases among the chronic non-communicable diseases. Official statistics of chronic pancreatitis in Ukraine still remain unclear. As for today, chronic pancreatitis is not recorded as a separate nosology in the forms of the Statistics Center of the Ministry of Health of Ukraine, but as a part of the whole pancreatic diseases group.

During 2015, about 1 million of patients with pancreatic diseases had been registered in Ukraine. The situation shows that the growth rate of pancreatic diseases prevalence is significantly higher than the growth rate of the overall prevalence of digestive diseases. The tendency of increasing incidence of pancreatic diseases in the adult population is up to 30%.

The number of cases of hospital treatment for acute pancreatitis had been decreased by 13%, while the proportion of hospitalizations within 24 hours was 37.6%.

Postoperative mortality in acute pancreatitis for the last 7 years was successively reduced by 14% until 2013, when it amounted 10.84%. However, in 2015 there was a growth of this index to 13.1, that is, for 2 years (2014–2015), postoperative mortality increased by 21.3%.

Postoperative mortality in cases of late hospitalization does not tend to decrease, and for 6 years was grown by 12.9%.

In 2015, index of abdominal ultrasound performed per 10 thousands amounted to 2142.2. CT index performed per 10 thousands increased compared to 2009 by 32.2%.

A smaller share was allotted to MRI index, the rate of which was 0.4 per 10 thousands, which is 20% less than in 2009. The ratio of ultrasound to CT and MRI was 99.9 vs. 0.88 and 0.03%.

Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікувальної тактики

К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, Б. О. Мігенько

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, холецистектомія, дисфункція сфінктера Оді, постхолецистектомічний синдром, жовчнокам'яна хвороба, лікування

Лікування хронічного панкреатиту (ХП) залишається актуальним, оскільки ХП став найчастішим у популяції захворюванням підшлункової залози (ПЗ). За останні 30 років у цілому світі спостерігається збільшення захворюваності гострим панкреатитом (ГП) і ХП більше, ніж у 2 рази, поширеність захворювань ПЗ серед дорослого населення за останні 10 років збільшилася у 3 рази, а серед підлітків — більше, ніж у 4 рази [13]. Згідно із даними світової статистики, частота жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), яка є частиною причинами формування ХП, має тенденцію до зростання як серед дітей, так і серед людей середнього та похилого віку. Значно зростає також число холецистектомій (ХЕ). Щороку в світі їх виконують понад 2,5 млн, тобто по частоті виконання дане оперативне втручання поступається лише апендектомії. Проте оперативне втручання не завжди вирішує проблему покращення стану здоров'я хворих: 20–30% з них продовжують скаржитися на погане самопочуття. Крім цього, сама операція призводить до різноманітних порушень органів травлення [19]. Згідно з даними літературних джерел, після виписки зі стаціонару майже кожен другий хворий на ГП потребує реабілітації та продовження лікування, що збільшує економічні витрати, робить складнішим процес відновлення і змінює якість подальшого життя пацієнтів.

Після ХЕ зберігається чи розвивається порушення жово-чоутворення і жовчовиділення, секреторної функції ПЗ, що може привести до порушення травлення та всмоктування. Вважається, що «виконана за показаннями своєчасна пла-нова ХЕ в умовах висококваліфікованого хірургічного ста-ціонару приводить до повного одужання і відновлення пра-цездатності та якості життя у більшості пацієнтів» [11]. У зв'язку з цим, до теперішнього часу існує думка, що па-цієнти, які перенесли ХЕ, не потребують подальшої меди-каментозної терапії, а видалення жовчного міхура (ЖМ) автоматично усуває фактори, що сприяють розвитку і про-гресуванню захворювання. Проте, на жаль, це далеко не так. За даними різних авторів, після ХЕ скарги гастроен-терологічного характеру відзначають у 5–40% (3–48% і, навіть, у 74,3%) хворих. Після ХЕ лише 46% пацієнтів відзначають покращення самопочуття, на відсутність змін вказують 25%, на погіршення — 29%, на відновлення при-ступів болю у животі скаржаться близько третини пацієн-

тів [17]. Після ХЕ знижується якість життя хворих [1], хоча в деяких дослідженнях показано її покращення. Питання значення ХЕ у прогнозі хворих на ЖКХ і ХП залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення. Надзвичайно актуальним є також питання визначення особливостей ведення таких хворих.

Лікування хворих на ХП взагалі та після перенесеної ХЕ зокрема значною мірою залежить від ступеня заго-стрення захворювання, наявності болю, диспепсії та син-дромів екзокринної та ендокринної недостатності.

Основні підходи до лікування хворих на ХП:

1) усунення болю і диспепсичних розладів, зокрема клі-нічних проявів зовнішньо- і внутрішньосекреторної недо-статності ПЗ;

2) ліквідація запальних змін ПЗ і супутніх пошкоджень інших органів;

3) терапія ускладнень, які потребують хірургічного втручання;

4) попередження ускладнень і реабілітація хворих;

5) підвищення якості життя.

Консервативне лікування повинне бути спрямоване на корекцію функціональних і структурних порушень, які іс-нували ще до операції, чи тих, які розвинулися внаслідок оперативного втручання. Лікування має компенсувати від-сутність ЖМ, допомагати органам травлення адаптувати-ся в нових умовах. Метою лікування є відновлення нормального поступлення жовчі та панкреатичного секрету з біліарних і панкреатичних протоків у дванадцятипалу кишку (ДПК). У хворих на ХП після ХЕ клінічні прояви можуть бути пов'язані зі зміною хімічного складу жовчі, порушенням її пасажу в ДПК, дискінезією сфінктера Оді (СО), розвитком надлишкового бактеріального росту в ки-шечнику. Саме корекція даних порушень і є основним завданням лікування.

Важливу роль у лікуванні хворих на ХП відіграє дієто-терапія. Встановлено, що передчасний початок харчово-го навантаження сприяє раннім рецидивам захворювання. Несприятливу дію перорального харчового навантаження в ранні строки від початку захворювання пов'язують із сти-муляцією екзокринної панкреатичної секреції в стиснутих набряком панкреатичних протоках і рецидивом ферментно-го ураження у вигляді набряку та некрозу ацинарних клітин паренхіми ПЗ. Основний принцип дієтотерапії хворих на ХП [18] в перші 1–2 дні від початку загострення — голод. З цією метою забороняється прийом їжі, щоб знизити се-крецію ПЗ. На тлі терапії, при покращенні загального ста-ну, хворого можна перевести спочатку на обмежене, а згодом і на повноцінне пероральне харчування. При цьому ді-ють основні принципи дієтотерапії хворих на ХП — їжа повинна бути механічно і хімічно щадною, низькокалорій-ною, містити фізіологічну норму білка (з включенням 30% білків тваринного походження). Виключаються продукти,

які викликають метеоризм, містять грубу клітковину, багаті на екстрактивні речовини, стимулюють секрецію травних соків. Усю їжу готують у вареному вигляді, на пару, рідко чи напіврідкої консистенції. Режим харчування дрібний — 5–6 разів на добу.

Останнім часом багато науковців-гастроентерологів не рекомендують засилатися на усталені рекомендації М. І. Певзнера з лікуваного харчування. Однак, на нашу думку, у цих класичних рекомендаціях багато цінного, що аж ніяк не втратило актуальності. Тому при покращенні стану хворого на ХП його варто перевести на харчування за типом першого варіанту дієти № 5п за М. І. Певзнером. Обмежують стимулятори панкреатичної секреції: сіль до 8–10 г на добу, жири до 40–60 г на добу, вуглеводи до 200 г на добу, виключають бульйони, екстрактивні речовини, прянощі, спеції, жарену, копчену їжу, цибулю, часник, міцний чай та каву [6]. Основним способом стабільного перебігу ремісії є пильне дотримання дієтичного режиму. Їжа повинна містити підвищену кількість білка — 120–140 г/добу, рекомендується зменшити кількість жирів. Дієта хворих у період ремісії включає, в основному, ті ж продукти, що в період загострення, тільки страви можуть бути менш щадними. Їжу готують в перетертому вигляді, на пару чи запікають у духовці. Хворим не рекомендується вживати жирну та гостру їжу, кислі сорти яблук і фруктові соки, алкогольні та газовані напої, а також продукти, які сприяють метеоризму чи посилюють його. В комплексній терапії бальового синдрому у хворих на ХП необхідним є суворе дотримання дієти, виключення алкоголю та куріння, газованих напоїв, копчених, жирних і жарених страв, приправ, оскільки вони можуть викликати спазм СО.

Залежно від самопочуття і стану хворого для лікування ХП застосовують різні лікарські препарати: засоби, що зменшують секрецію ПЗ, частіше за все антацидні препарати (маалокс, альмагель та ін.); антагоністи H_2 -рецепторів гістаміну (квамател, гастросидин та ін.); інгібітори протонної помпи (ІПП) (омепразол, рабепразол, езомепразол та ін.); холінолітики (гастроцепін, атропін, платифілін і ін.); ферментні препарати; засоби, які пригнічують активність панкреатичних ферментів (контрикал, гордокс); спазмолітики (но-шпа, дуспatalін); прокінетики (мотиліум, церукал та ін.); знезболювальні засоби (баралгін, нестероїдні протизапальні препарати та ін.); антибіотики; плазмозамінні розчини (розчин глукози 5–10%, реополіглюкін та ін.) [4].

Основною причиною болю при біліарному ХП є гіпертензія в протоковій системі ПЗ. Саме тому біль може бути усунений заходами, спрямованими на зниження тиску в протоках, зменшення набряку і запальної інфільтрації ПЗ, без вживання анальгетиків. Для зниження секреції ПЗ призначають ранітидин, фамотидин, омепразол, октреотид. Доцільно починати з октреотиду по 100 мкг 3 рази на добу підшкірно. Середній курс лікування становить 5 днів. При недостатньому клінічному ефекті добову дозу можна збільшити до 600 мкг. Одночасно хворим показано призначення блокаторів шлункової секреції парентерально протягом 3–5 днів, потім — перорально до відновлення структурно-функціональної активності ПЗ. Показані антациди з високою кислото-нейтралізуючою активністю кожні 2–3 год. [5]. Варто відзначити, що біліарна гіпертензія і запальний процес зменшують постачання лікарських препаратів у вогнище ураження. У зв'язку з цим гепариніза-

ція низькомолекулярними гепаринами за рахунок покращення мікроциркуляції підвищує ефективність терапії.

Для профілактики утворення біліарного сладжу потрібно зменшити в раціоні кількість продуктів, що містять холестерин (жири тваринного походження) та жирні кислоти (смажені продукти). Препаратором, який коригує біохімічний склад жовчі, її фізико-хімічні властивості, знижує її літогенність, залишається урсодезоксихолева кислота (урсофальк). Прийом даного препаратору в дозі 5–10 мг/кг/добу показаний не лише при ЖКХ, але й після ХЕ для профілактики рецидиву холелітазу [7]. Довготривала терапія урсофальком попереджує у 75% розвиток атак ідіопатичного рецидивуючого панкреатиту, який у переважній більшості випадків зумовлений біліарним сладжем. Після ХЕ урсофальк необхідно приймати протягом 6 місяців. Можна застосовувати або хенофальк, або урсофальк, або їх комбінацію (рівень доказовості А). Хенофальк приймають у дозі 15 мг/кг/добу перед сном, запиваючи рідиною. Можна застосовувати комбінацію хенофалька по 7–8 мг/кг/добу з урсофальком в дозі 7–8 мг/кг/добу одноразово ввечері, запиваючи рідиною. Таке лікування дозволяє добитися розчинення холестеринових камінців у 70–90% пацієнтів.

Медикаментозне лікування дискінезії СО спрямоване на усунення спазму гладкої мускулатури останнього. З цією метою застосовують такі препарати, як дротаверин (но-шпа), галідор. Проте дані препарати є неселективними щодо СО, мають багато небажаних ефектів, зумовлених дією на гладку мускулатуру судин, сечовидільної системи і всіх відділів травного тракту. Із селективних спазмолітиків використовують також гастроцепін, із неселективних — препарати красавки, платифілін, метацин, проте при прийомі препаратів даної групи спостерігається достатньо широкий спектр побічних ефектів: сухість у роті, затримка сечовиділення, закрепи, підвищення внутрішньоочного тиску, сонливість. Також із спазмолітиків застосовують антагоністи кальцію (ніфедіпін, амлодіпін, верапаміл), проте вони мають множинні кардіоваскулярні ефекти, в першу чергу, вазодилатуючі, у зв'язку з чим не знайшли широкого використання при лікуванні дискінезії СО. Найбільш ефективний міотропний спазмолітик з прямою селективною дією — дуспatalін (мебеверин) — його релаксувальна селективність стосовно СО в 20–40 раз перевищує ефект папаверину. Крім того, препарат не викликає небажаної гіпотонії кишечника. Препарат (200 мкг мебеверину гідрохлориду у вигляді мікросфер, покритих кислотостійкою оболонкою) приймають по 1 капсулі двічі на добу до прийому їжі. Тривалість курсу становить 2–3 тижні. Доведено, що розвитку панкреатичного болю сприяє як гіпертонус СО, який викликає внутрішньопротокову гіпертензію, так і його недостатність, яка призводить до дуодено-панкреатичного рефлюксу та активації панкреатичних ферментів у вірсунгіановій протоці. Усуваючи спазм СО і не допускаючи його недостатності, дуспatalін блокує обидва механізми розвитку ХП і купує панкреатичний біль [15]. Ефективність дуспatalіну при постхолецистектомічному синдромі (ПХЕС) є доведеною. Крім того, дуспatalін ефективно коригує діяльність СО на фізико-хімічній стадії ЖКХ, тобто у випадку формування біліарного сладжу після ХЕ [10].

Ще одним рекомендованим у таких ситуаціях препаратором із спазмолітичною дією є одестон (гімекромон). Цей жовчогінний препарат збільшує утворення та виведення жовчі, має селективну спазмолітичну дію на жовчні

ОБЗОРЫ

протоки та СО, не знижує перистальтику шлунково-кишкового тракту, зменшує застій жовчі, попереджує кристалізацію холестерину і, цим самим, розвиток холестазу. Препарат призначають за 30 хв до прийому їжі по 200–400 мг 3 рази на добу протягом двох тижнів.

У відновленні нормального відтоку жовчі за відсутності ЖМ поряд із проходністю СО велике значення має рівень тиску в ДПК. Якщо він перевищує секреторний тиск жовчі та панкреатичного соку, вони будуть депонуватися у біліарних і панкреатичних протоках із відповідними наслідками. У зв'язку з цим, зменшення дуоденальної гіпертензії вважають умовою лікування хворих з дискінезією СО. При виборі тактики лікування необхідно враховувати, що основним патогенетичним механізмом розвитку дуоденальної гіпертензії є надмірний вміст рідини і газу в просвіті ДПК у результаті бродильно-гнилісних процесів, обумовлених мікробною контамінацією. Для деконтамінації ДПК проводять 1–2 семиденних курси антибактеріальної терапії зі зміною препарату при черговому курсові лікування. Антибіотики варто призначати навіть з профілактичною метою, не чекаючи розвитку гнійних ускладнень. Для емпіричного призначення антибіотика варто враховувати ступінь проникнення препарату в тканину ПЗ, чутливість відносно мікробної флори (кишкова паличка, стафілокок) та наявність панкреотоксичності. Карбапенеми, фторхінолони добре проникають в тканину ПЗ, створюючи там концентрацію, що значно перевищує мінімальну пригнічуvalьну. При грибковому ураженні препаратом вибору буде флюконазол. Препарати, тканинна концентрація яких при внутрішньовенному введенні перевищує мінімальну пригнічуvalьну, — пеніциліни широкого спектру, цефалоспорини III і IV поколінь. Аміноглікозиди, цефалоспорини I покоління, тетрацикліни погано проникають в ПЗ, не створюють навіть мінімальної пригнічуvalьної концентрації. При біліарних панкреатитах, особливо при холангіті, доцільні ампіокси (4–6 г на добу, цефоперазон (2–4 г на добу), бісептол, нітрофурани). Варто пам'ятати, що цефтіріаксон викликає утворення біліарного сладжу, а панкреотоксичними є такі антибіотики, як рифампіцин, ізоніазид, сульфаніламіди та сульфасалазин, саме тому їх не варто застосовувати при панкреатитах [8]. Препаратами вибору є доксициклін — 0,1 г двічі на добу, бісептол — 950 мг двічі на добу, фуразолідон — 0,1 мг тричі на добу, ципрофлоксацин — 250 мг двічі на добу [14]. Одночасно з призначенням кишкових антисептиків у ряді випадків застосовують пребіотики. При проносах — хілак-форте 60 крапель тричі на добу протягом тижня, потім по 30 крапель тричі на добу протягом 2 тижнів. У випадку закрепів — лактулоза по 1–2 столові ложки 1 раз на добу до нормалізації випорожнень. Після закінчення антибіотикотерапії показані пробіотики. Одним із відомих представників групи пробіотиків є біфіформ, який призначають по 1 капсулі двічі на добу протягом 2 тижнів.

Важливу роль у розвитку функціональних розладів і хронічного абдомінального болю відіграють психосоціальні фактори та соціальна дезадаптація. Існує думка, що вони можуть бути первинними в розвитку функціональних розладів, а у поєднанні з генетичною склонністю визначають формування моторних порушень і вісцеральну гіперчутливість. Тестування хворих за шкалами психосоматичних скарг вказує на посилення психосоматичних страждань після ХЕ, що зумовлює проведення психосоматичної корекції (транквілізатори, антидепресанти, нейролептики).

Вісцеральний біль при патології біліарної системи виникає у відповідь на швидке збільшення внутрішньопротокового тиску та розтягнення стінки ЖМ і жовчновивідної протоки завдяки подразненню більових рецепторів, розміщених у м'язовій оболонці цих органів. Причини розвитку жовчної гіпертензії і жовчної коліки різноманітні, але переважно зумовлені дискінезією СО, ПХЕС. При гіперсекреторних формах ХП, який перебігає, зазвичай, з інтенсивним рецидивуючим більовим синдромом, що приносить хворим фізичні і психічні страждання, важливе патогенетичне значення має усунення більового синдрому [16].

На першому етапі основним завданням є створення функціонального спокою ПЗ, оскільки саме активна панкреатична секреція є головною причиною підвищення гідростатичного тиску в протоковій системі ПЗ при затрудненні відтоку (основна причина болю). Це досягається наступними шляхами:

- прийом великих доз сучасних поліферментних препаратів (кроен, мезим форте). Висока концентрація ферментів у ДПК викликає пригнічення екзосекреції ПЗ шляхом інгібування вивільнення в ДПК холецистокініну і секретину, які за нормальніх умов стимулюють секрецію ПЗ. Також сприяють зникненню порушень травлення, які призводять до появи диспесичних розладів (метеоризм, діарея) [3];

- максимальне пригнічення кислої шлункової секреції шляхом прийому ППП, блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну. Саме соляна кислота шлункового соку, переміщуючись в ДПК, стимулює утворення секретину і панкреозиміну, які різко підвищують екзосекрецію ПЗ;

- введення сандостатину (окtreотиду) — синтетичних аналогів гормону соматостатину, який інгібує утворення секретину і панкреозиміну в ДПК і підвищує виділення ендогенних морфінів (енкефалінів і ендорфінів), що мають знеболювальний ефект і впливають на загальний адаптаційний синдром.

Перелічені заходи зменшують і усувають біль за рахунок зниження гіпертензії в протоковій системі ПЗ.

За даними G. Costano, знеболювальним ефектом при ХП володіють антиоксиданти (1-метіонін, каротин, вітамін С і Е, селен) — інтенсивність болю зменшувалась у 90,0 % хворих, зокрема у 30,0 % біль зникав зовсім.

При появі у хворих феномену «ухилення панкреатичних ферментів у кров» частина авторів і надалі рекомендує призначення інгібіторів протеаз і коректорів кінінового дисбалансу — аптротиніну та його аналогів (контрикал, гордокс), які інактивують трипсин у кров'яному руслі і здатні обмежити вогнище аутолізу і зменшити запальний набряк тканини ПЗ. У випадку, коли вказаних мір для купування болю недостатньо, призначають ненаркотичні анальгетики: метамізол натрію (анальгін), комбінований анальгетик барабан, диклофенак (вольтарен), кетапрофен, парацетамол.

Згідно із даними літератури і клінічних спостережень Т. Д. Звягінцевої, препарати дексалгін та спазмолізен проявили високу терапевтичну ефективність, зокрема, біль була купована у всіх хворих з ПХЕС. Дексалгін у пацієнтів з ПХЕС має виражену противібільову і протизапальну дію при внутрішньом'язовому введенні в перші 30–45 хв і є препаратом швидкого вибору у випадках, коли таблетовані спазмолітики не повністю купують більовий синдром; також при проведенні діагностичних маніпуляцій (фіброгастроуденоскопія, дуоденальне зондування), під час виконання яких виникає необхідність швидкого усунення

болового спазму. У дослідженні спазмомен проявив виражений терапевтичний ефект, обумовлений спазмолітичною та антиноцицептивною дією, також у 50% пацієнтів після лікування даним препаратом було виявлено зменшення болю, явищ дисхолії та літогенності жовчі [12].

Застосування ПП (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол та ін.) при ХП виправдане, оскільки вони пригнічують синтез соляної кислоти парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка, внаслідок чого значно зменшують продукцію секретину і зовнішньосекреторну активність ПЗ. Препарати мають виражений знеболювальний ефект при панкреатитах у хворих, резистентних до блокаторів Н₂-рецепторів гістаміну. Розвиток тимчасового гіпоацидного стану, особливо при лікуванні омепразолом, може привести до посилення здуття живота і діареї, саме тому ПП при ХП призначають лише до 8–10 днів.

Наявність у більшості хворих відносної ферментної недостатності у результаті руйнування травних ферментів дуоденальною та тонкокишечною мікрофлорою, зниження інтратріоденального рівня рН, а також порушення процесу змішування їх з харчовим хімусом є обґрунтуванням для призначення ферментних препаратів. Ферменти ПЗ виконують не лише травну функцію, але й регулюють моторну функцію шлунка і ДПК. При схильності до проносів призначають препарати панкреатину: мезим форте, креон, панцитрат та інші по 1 дозі тричі на добу під час їжі; при схильності до закрепів — комбіновані засоби, які містять панкреатин, жовчні кислоти, геміцелюлозу: фестал, дигестал по 1 драже тричі на добу під час прийому їжі. Адекватна терапія ПХЕС панкреатичними ферментами потребує використання сучасних препаратів з високою ефективністю та доступною ціною. Спільнотою терапевтичною рекомендацією є призначення ферментних препаратів у післяопераційному періоді в достатній дозі за 20 хв до прийому протягом 2–3 місяців, а далі на підтримуючій терапії ще протягом 1–2 місяців для досягнення повного ефекту. Препарати панкреатичних ферментів є нетоксичними і безпечними, характеризуються дуже незначним числом побічних проявів, які далеко не завжди зв'язані з прийомом препарату, представляючи собою прояв основного захворювання (діарея, дискомфорт у животі).

В теперішній час встановлено, що мікргранульовані лікарські форми ферментних препаратів мають переваги перед таблеткованими. Препарати, які містять мінімікосфери (креон 10 000 і креон 25 000), є препаратами першого вибору ферментної терапії. Їхніми перевагами є мінімікосферична форма випуску, висока активність ферментів, надійна кислотостійка, але в той же час добре розчинна в ДПК оболонка, наявність у препараті додаткових ліполітичних ферментів, оптимальне співвідношення коліпаза/ліпаза.

Для нормалізації калу при закрепах показані мукофальк та/або дуфалак. Обидва препарати є безпечними та ефективними. Перевагою мукофалька є можливість підбору дози препарату для лікування як закрепу, так і проносу, а також те, що він сприяє зниженню рівня холестерину в крові. Дуфалак при ПХЕС показаний не лише тому, що володіє послаблювальною дією, але й тому, що має виражений пребіотичний ефект, крім цього, дуфалак зменшує літогенні властивості жовчі.

Ферментативна недостатність ПЗ закономірно супроводжується метеоризмом та почастішанням випорожнень, саме тому для усунення цих проявів доцільно признача-

ти смекту, яка володіє обволікаючим, закріплювальним ефектами, адсорбує продукти гниття, токсини патогенних та умовно патогенних бактерій [8]. Також для стимуляції відновлення клітинних мембран і збереження рівноваги між перекисним окисненням ліпідів та антиоксидантним захистом до комплексного лікування включають і антиоксиданти, зокрема токоферол, аскорбінову кислоту, метіонін, унітіол [9].

Забезпечення відтоку секрету ПЗ проводиться за допомогою ендоскопічної техніки, коли порушення мають органічний характер (стенозуючий папіліт), чи шляхом медикаментозного лікування, коли наявні порушення функціонального характеру (дуоденостаз, спазм чи недостатність СО) [6]. За наявності біліарної гіпертензії, холедохолітіазу, стенозуючого папіліту залежно від показань призначають балонну дилатацію або папілосфінктеротомію з видаленням камінців зі спільнотою жовчної протоки.

Хворим з ХП та ПХЕС для реабілітації призначають фізіотерапевтичне лікування (лікувальні грязі, магнітотерапію) і санаторно-курортне лікування. Зазвичай, санаторно-курортне лікування показане через 6 місяців після ХЕ. У комплекс реабілітації включають води малої та середньої мінералізації («Нафтуся», «Моршинська»), які, в свою чергу, знижують внутрішньодуоденальний тиск, зменшують гіпертонус СО, стимулюють жовчоутворення, жовчовиділення, зовнішньосекреторну функцію ПЗ [2].

Протягом останніх років ренесанс переживають «чисті» немедикаментозні методи корекції стану хворих на ХП і, зокрема, після перенесеної ХЕ, які, після їх наукового та клінічного обґрунтування, повинні широко включатись до комплексної реабілітації вказаної групи хворих. Спектр таких методів дуже великий: класична акупунктура, гомеосиндромія, гомеопатія, фітотерапія, багатоголчаста різнометалева аплікація, інформотерапія та ін.

Література:

1. Анохіна Г. Особливості терапії хворих постхолецистектомічними синдромами / Г. Анохіна, І. Лопух // Ліки України. — 2000. — № 9. — С. 40–44.
2. Бабаков К. Ранняя реабилитация больных, перенесших операции на билиарной системе / К. Бабаков, Н. Драгомирецкая, О. Кондратюк // Мед. реабилитация и курортология. — 2000. — № 2. — С. 33–36.
3. Bruno M. I. Exocrine pancreatic insufficiency: efficacy of enzyme replacement therapy / M. I. Bruno. — Amsterdam : Thesis publishers, 1995. — Р. 160.
4. Васильев Ю. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение / Ю. В. Васильев // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 63–68.
5. Губергриц Н. Б. Возможности препарата «Октра» в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 4. — С. 55–61.
6. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк, 2000.
7. Губергриц Н. Б. Постхолецистэктомический синдром. Часть II. Лечение / Н. Б. Губергриц, А. В. Юрьева, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3. — С. 76–80.
8. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит. 2. Лечение // Лікування та діагностика. — 2003. — № 1. — С. 47–58.

ОБЗОРЫ

9. Губергриц Н. Б. Антигомотоксична терапія в реабілітації хворих з хронічним панкреатитом : метод. Рек. / Н. Б. Губергриц, В. Я. Колкіна. — К., 2005. — 32 с.
10. Дюспаталин при физико-химической стадии желчно-каменной болезни / В. Максимов, С. Бунтин, С. Каратаев [и др.] // Врач. — 2003. — № 5. — С. 47–49.
11. Желчнокаменная болезнь / С. А. Даудвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков . — М. : Видар-М, 2000. — 150 с.
12. Звягинцева Т. Д. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди. Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія — 2012. — № 6 . — С. 81–92.
13. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения : материалы III Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В. В. Цуканова. — Красноярск, 2003. — С. 70–73.
14. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и лечение / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко, Н. Г. Агафонова [и др.] // Леч. врач . — 2004. — № 4. — С. 34–38.
15. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса? / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1 (69). — С. 55–64.
16. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть II. Клиника, диагностика, классификация, принципы лечения: обзор / Я. С. Циммерман // Клин. Медицина. — 2007. — Т. 85, № 2. — С. 9–14.
17. Ягмур В. Б. О причинах нарушения пищеварения у больных, перенесших холецистэктомию / В. Б. Ягмур // Международный медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 65–68.
18. Imrie C. W. The scientific basis of medical therapy of acute pancreatitis: could it work and is there a role for leciprofant? / C. W. Imrie, C. J. McKay // Gastroenterol. Clin. North Am. —1999. — Vol. 28, No 3. — P. 591–599.
19. A stone in a grossly dilated cystic duct stump: a rare cause of postcholecystectomy pain / K. Mergener, P. A. Clavien, M. S. Brancy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 229–231.

УДК 616.37.-002.2-06:616.366-089.87-06-08

RU Хронический панкреатит после холецистэктомии: особенности лечебной тактики

К. Ю. Кицай, Л. С. Бабинец, Б. О. Мигенько

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, холецистэктомия, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь, лечение

В статье осуществлен анализ литературных данных о современных методах и перспективных направлениях комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом после перенесенной холецистэктомии.

EN Chronic pancreatitis after cholecystectomy: features of medical tactics

K. Y. Kitsay, L. S. Babinets, B. O. Mihen'ko

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

Key words: chronic pancreatitis, cholecystectomy, sphincter Oddi's dysfunction, post cholecystectomy syndrome, cholelithiasis, treatment

Article presents the analysis of literature on the modern methods and future directions of the complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy.

УДК 616.37.-002.2-06:616.366-089.87-06-08

UA Хронічний панкреатит після холецистектомії: особливості лікування

К. Ю. Кицай, Л. С. Бабінець, Б. О. Мігенько

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, холецистектомія, дисфункція сфинктера Одді, постхолецистектомічний синдром, жовчнокам'яна хвороба, лікування

У статті здійснено аналіз літературних даних щодо сучасних методів і перспективних напрямків комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит після перенесеної холецистектомії.

Клініко-патогенетичні особливості ентеропанкреатичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та його корекція на амбулаторному етапі

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець, А. Р. Малярчук

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисбіоз товстої кишки, піридоксин, тіамін, гіповітаміноз вітамінів В₁ і В₆

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) у поєднані із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та наявністю ентеропанкреатичного синдрому супроводжується дисбіозом товстої кишки (ДБК). Часто порушений при ХП гідроліз харчових нутрієнтів під дією панкреатичних і тонкокишкових ферментів супроводжується надходженням до товстої кишки недостатньо перетравлених білків, внаслідок чого активується протеолітична мікрофлора кишки (МФК), що забезпечує процеси гниття з утворенням великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптанів, індолову, скатолу) і порушенням глибини травлення у дванадцятипалій та інших відділах тонкої кишки, що власною чергою призводить до надходження до кишки залишків їжі, не підготовлених до утилізації. Триває і надмірне застосування хворими на ХП замісної терапії препаратами із вмістом панкреатичних ферментів, особливо тих, що містять целюлозу і геміцелюлозу, супроводжується глибоким гідролізом основних компонентів їжі (білків, жирів, вуглеводів і клітковини), метаболіти яких необхідні для харчування МФК і підтримки нормального мікробіоценозу [1, 6].

Нормальна МФК товстої кишки забезпечує процеси пристінкового травлення, синтез вітамінів групи В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), вітамінів К, РР, фолієвої та пантотенової кислот. Виникнення ДБК спричиняє розвиток відповідних гіповітамінозів, порушення місцевого імунітету, зниження протиірусного та протипухлинного захисту.

Ранні клінічні симптоми гіповітамінозів В₁ і В₆ з боку травної системи (зниження апетиту, нудота, закріп), нервової системи (головний біль, дратівлівість, ослаблення пам'яті, сонливість) часто зустрічаються у хворих на ХП, що спонукало нас детальніше вивчити дану проблему [2, 7].

Мета роботи — визначити рівень вітамінів В₁ (тіаміну) і В₆ (піридоксину) у хворих на ХП із супутнім ДБК та встановити динаміку їх рівня під впливом запропонованих програм корекції.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стали 46 хворих на ХП у фазі ремісії чи нестійкої ремісії, які лікувалися у денному стаціонарі Тернопільської міської лікарні № 2. Вік хворих — від 18 до 69 років, з них — 26 жінок і 20 чоловіків. Верифікацію діагнозу проводили згідно із робочою класифікацією ХП, запропонованою Я. С. Циммерманом з доповненнями Н. Б. Губергріц [3]. Визначення рівня вітамінів В₁ і В₆ проводили флюорометричним методом за методикою В. Н. Букіна та Е. П. Скоробогатової. Всім обстеженим проводили дослідження копрокультури на ДБК за методикою Р. В. Епштейн-Літвак і Ф. Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно із загальноприйнятою класифікацією (Г. І. Кузнецова, 1975; І. Б. Куваєва, К. С. Ладо, 1991) [5].

Обстежуваних поділили на дві групи: 1-ша (21 хворий) отримувала загальноприйняту схему лікування, яка включала дотримання дієти № 5п за Певзнером, відмову від вживання алкоголю та куріння, застосування регуляторів моторики органів травлення — спазмолітиків (но-шпа 0,08 г 2 рази на добу) та/або прокінетиків (мотиліум 0,01 г 3 рази на добу), блокаторів Н₂-рецепторів (квамател 0,02 г ввечері) та/або інгібіторів протонної помпи (проксіум 0,04 г вранці) і ферментів (креон 25 000 3 рази на добу). Усі засоби призначалися «за вимогою», оскільки хворі перебували у фазі ремісії чи нестійкої ремісії [4]. 2-га група (25 осіб) додатково до загальноприйнятої схеми лікування отримувала пропребіотичний препарат Лактіяле по 2 капсули на добу після основного прийому їжі протягом 4 тижнів.

Результати та обговорення. Проведені клінічні дослідження виявили наявність у хворих таких синдромів: болюсний — у 80,9% пацієнтів 1-ї групи і у 84,0% пацієнтів 2-ї групи, астеноневротичний — у 71,4% і 80,0%, диспесичний — у 85,7% і 100%, анемічний — у 61,9% і 68,0%, стеаторея — у 66,7% і 76,0% відповідно.

При визначені рівня вітамінів В₁ та В₆ (норма тіаміну в сироватці крові — 0,03–0,045 мкмоль/л, піридоксину — 0,059–1,06 мкмоль/л), встановлено зниження рівня тіаміну в 1-й групі до 0,027 мкмоль/л, в 2-й — до 0,020 мкмоль/л та піридоксину до рівня 0,055 мкмоль/л в 1-й групі і до 0,047 мкмоль/л в 2-й, що дає можливість констатувати гіповітаміноз в усіх обстежуваних хворих обох груп до лікування.

При оцінці бакпосіву копрокультури серед хворих 1-ї групи виявлено у 47,6% ДБК I ступеня, у 19,0% — ДБК

II ступеня. У 33,4% пацієнтів дисбактеричних змін не спостерігалося. В обстежуваних 2-ї групи встановили наявність у 48,0% ДБК I ступеня, у 20,0% — ДБК II ступеня, у 12,0% — ДБК III ступеня, у 20,0% хворих показники були в межах норми. Таким чином, дані обох груп були зіставними з дещо більш глибокими проявами ДБК в 2-й групі.

Після проведеного лікування за запропонованими програмами корекції спостерігалася позитивна динаміка за клінічними синдромами, рівнем тіаміну та піридоксину і за результатами бакпосіву копрокультури в обох групах. Однак результати в групі з включенням пропреобіотичного препарату лактіале були достовірно кращими, ніж такі в 1-й групі ($p < 0,05$).

Результати лікування за параметрами клінічної симптоматики наведено на рис. 1. Клінічні синдроми в обстежуваних хворих після проведеного курсу лікування стали спостерігатися рідше: серед хворих 1-ї групи в середньому на 27,9%, а серед хворих 2-ї — на 47,4%.

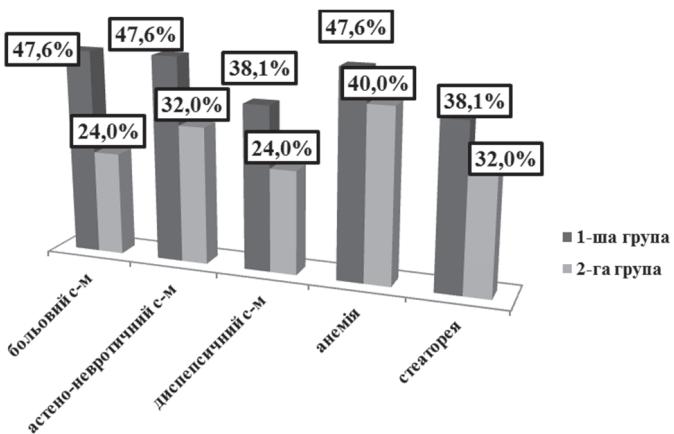


Рис. 1. Динаміка клінічної симптоматики під впливом різних схем корекції.

Оцінюючи результати повторних визначень рівня тіаміну та піридоксину, виявили зростання даних показників у 2-ї групі до нижньої межі норми ($B_1 = 0,032 \text{ мкмоль/л}$, $B_6 = 0,060 \text{ мкмоль/л}$), а результати в 1-й групі, хоча і зросли, але різниця не перевищила статистичної похибки.

Результати бакпосіву калу показали, що у пацієнтів 1-ї групи хоча і з'явилася позитивна тенденція, але ще у 38,1% хворих виявили ДБК I ступеня, у 14,3% — ДБК II ступеня. У 47,6% показники відповідали нормі. А у хворих 2-ї групи кишкова флора нормалізувалася, лише в 24,0% хворих спостерігався ДБК I ступеня.

Висновки:

- З поглибленим ДБК вміст піридоксину і тіаміну знижувався до рівня гіповітамінозу.
- Включення пропреобіотичного препарату лактіале до комплексної корекції ХП значно покращило стан пацієнтів не лише за параметрами дисбіозу товстої кишки (мікрофлора нормалізувалася, лише в 24,0% спостерігався ДБК I ступеня), але й за динамікою клінічних синдромів (сумарно на 47,4%) і рівнем тіаміну та піридоксину в сироватці крові (сумарно на 43,9%) ($p < 0,05$).

Література:

- Бабінець Л. С. Дисбактеріоз кишечника як предиктор ускладнення клінічного перебігу хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець, Д. В. Гаврилюк // Український мед. альманах. — № 5. — 2005. — С. 11–13.
- Бабінець Л. С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Ю. В. Коваль, Ю. Я. Коцаба // Вісник наукових досліджень. — 2011. — № 4. — С. 40.
- Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
- Наказ МОЗ України від 13 червня 2005 р. № 271 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».
- Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю. М. Мостового. — 14-е вид., доп. і перероб. — Вінниця, 2012. — 576 с.
- Beger H. G. Diseases of the Pancreas / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. — Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. — 905 p.
- Misiewicz J. J. Chronic pancreatitis / J. J. Misiewicz, R. E. Pounder, C. W. Venables // Diseases of the gut and pancreas. — Oxford : Blackwell Science, 1994. — P. 441–454.

УДК 616.37-002-036.12-06-616.345-008.87]-092

UA **Клініко-патогенетичні особливості ентеропанкреатичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та його корекція на амбулаторному етапі**

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець, А. Р. Малярчук

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисбіоз товстої кишки, піридоксин, тіамін, гіповітаміноз вітамінів B_1 і B_6

На основі дослідження копрокультури хворих на хронічний панкреатит за методикою Р. В. Епштейн-Літвак і Ф. Л. Вільшанської встановили зниження росту біфідо- та лактобактерій, збільшення — умовно-патогенної флори. У 67,4% хворих виявили дисбіоз товстої кишки. Наявність дисбіозу ускладнювала перебіг основного захворювання та поглиблювала недостатність піридоксину і тіаміну до рівня гіповітамінозу. Включення пропреобіотичного препарату лактіале до комплексної корекції хронічного панкреатиту значно покращило стан пацієнтів не лише за параметрами дисбіозу товстої кишки (мікрофлора нормалізувалася, лише у 24,0% спостерігався дисбіоз товстої кишки I ступеня), але й за динамікою клінічних синдромів (сумарно на 47,4%) і рівнем тіаміну та піридоксину в сироватці крові (сумарно на 43,9%) ($p < 0,05$).

RU Клинико-патогенетические особенности энтеропанкреатического синдрома у больных хроническим панкреатитом и его коррекция на амбулаторном этапе

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабинец, А. Р. Малярчук

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, дисбиоз толстой кишки, пиридоксин, тиамин, гиповитаминоз витаминов B₁ и B₆

На основе исследования копрокультуры больных хроническим панкреатитом по методике Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Ольшанской установили снижение роста бифидо- и лактобактерий, увеличение – условно-патогенной флоры. У 67,4% больных обнаружили дисбиоз толстой кишки. Наличие дисбиоза осложняло течение основного заболевания и углубляло недостаточность пиридоксина и тиамина до уровня гиповитаминоза. Включение проприобиотического препарата лактиале в комплексную коррекцию хронического панкреатита значительно улучшило состояние пациентов не только по параметрам дисбиоза толстой кишки (микрофлора нормализовалась, только у 24,0% наблюдался дисбиоз I степени), но и по динамике клинических синдромов (суммарно на 47,4%) и уровню тиамина и пиридоксина в сыворотке крови (суммарно на 43,9%) ($p < 0,05$).

EN Clinical and pathogenetic features of enteropancreatic syndrome in patients with chronic pancreatitis and its correction at the outpatient stage

Y. Y. Kotsaba, L. S. Babinets, A. R. Malyarchuk

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

Key words: chronic pancreatitis, dysbiosis of the colon, pyridoxine, thiamine, B₁ and B₆ vitamin deficiencies

On the basis of coproculture of the patients with chronic pancreatitis, studied by R. V. Epstein-Lytvak and F. L. Ol'shanskaya technique, the lowering of the bifido- and lactobacteria growth has been stated, as well as the increasing numbers of conditionally pathogenic microorganisms. Dysbiosis of colon has been determined in 67.4% of patients. The presence of dysbiosis complicated the course of the basic disease and deepened the insufficiency of pyridoxine and thiamine to the level of deficiency. The inclusion of prebiotic preparation lactiale in the complex correction of chronic pancreatitis has greatly improved the condition of patients not only in terms of dysbiosis of the colon (microflora was normalized), but also the dynamics of clinical syndromes (totally by 47.4%) and the level of thiamine and pyridoxine in blood serum (totally of 43.9%) ($p < 0.05$).

Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

Н. М. Железнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, ендотоксикоз, імунітет, коморбідність

Перsistентний характер запального процесу при хронічній патології внутрішніх органів призводить до підвищено-го навантаження на імунну систему, що виявляється формуванням вторинного імунодефіциту та зниженням реактивних властивостей організму. Обсяг і особливості імунних змін у кожному окремому випадку зумовлені низкою аспектів: характером патології, наявністю або відсутністю чужорідного антигену, генетичними факторами імунологічної реактивності організму, обсягом і якістю проведеної терапії та виразністю синдрому ендогенної інтоксикації [1, 2, 4, 5]. Утворені ендотоксини відповідальні за розвиток «метаболічного імунодефекту», тому саме в результаті їх патогенного впливу порушуються процеси регуляції імунопоезу, проліферації та метаболізму імунокомпетентних клітин, авторегуляції імунної відповіді [2, 4, 5].

Синдром ендогенної інтоксикації за більшістю клінічних, біохімічних та імунологічних виявів у сучасній літературі розглядають як неспецифічний процес, зумовлений не-відповідністю між синтезом і екскрецією продуктів «нормального» та патологічного метаболізму [2, 3]. За своєю суттю він є закономірним наслідком порушень мікроциркуляції, газообміну, процесів перекисного окиснення ліпідів, які призводять до накопичення в тканинах і біологічних рідинах продуктів тканинної деструкції і клітинних стресових медіаторів. Інтоксиційний синдром — основний патологічний синдром, що зустрічається практично при всіх захворюваннях і становить собою неспецифічну відповідь організму на наявність патології [2, 3]. При цьому, незважаючи на його неспецифічність, різноманітність клінічних ситуацій, саме наявність супутньої патології надає цьому синдрому індивідуальних, специфічних рис. Отже, вивчення механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації в умовах коморбідної патології є актуальним.

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування», номер державної реєстрації 0110U001806.

Мета роботи — визначити шляхи реалізації автоімунних процесів у хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи. Під наглядом перебувало 79 хворих на ХОЗЛ віком ($44,7 \pm 4,9$) року і з тривалістю анамнезу від 3 до 23 років. Серед обстежених превалювали пацієнти чоловічої статі — 58 (73,4%) осіб. Основну групу склали 47 пацієнтів із ХОЗЛ, у яких на попередніх етапах лікування було діагностовано ХП із тривалістю анамнезу від 2 до 21 року. Група порівняння представлена 32 хворими з ізольованим перебігом ХОЗЛ. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб аналогічного віку і статі. Проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові оцінювали в реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), при цьому використовували культури лімфоцитів з фітогемаглутініном (ФГА), ліпполіпісахаридом (ЛПС) і монокультуру без мітогену. Активність автоімунних процесів — у реакції автологічного розеткоутворення лімфоцитів із власними еритроцитами. Виразність синдрому ендотоксикозу оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) шляхом осадження їх з плазми крові. Рівень автосенсибілізації лімфоцитів відносно нормальних антигенів тканин людини визначали в РБТЛ з підрахунком кількості проліферативних лімфоцитів на 100 клітин і відсотка проліферації.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0».

Результати та обговорення. Під час дослідження функціональної активності лімфоцитів у РБТЛ встановлено значне зниження функціональної активності Т-лімфоцитів порівняно з показниками здорових осіб у хворих обох груп на тлі одночасного істотного збільшення активності В-лімфоцитів (табл. 1). Водночас виявлено вірогідне підвищення основного імунорегуляторного коефіцієнта (ОІРК), що свідчить про формування автоімунних процесів [2].

Отримані результати свідчать, що виражений дефіцит Т-лімфоцитів і зниження їх функціональної активності ініціює порушення механізмів регуляції як клітинних, так і гуморальних реакцій, що призводить до втрати толерантності В-лімфоцитів до автоантигенів і зумовлює можливість розвитку автоагресивних реакцій із підвищеною В-клітинною імунною відповідю у вигляді гіперпродукції автоантитіл [1, 4, 5]. Отже, недостатність супресорної функції Т-клітин і гіперактивність В-клітин щодо автоантигенів може стати причиною розвитку автоімунних реакцій у цієї категорії хворих.

Під час дослідження активності лімфоцитів в автологічному розеткоутворенні у хворих на ХОЗЛ зареєстровано значну пошкоджувальну дію цільної автологічної сироватки крові щодо власних лейкоцитів (табл. 2). Дослідження ак-

тивності різних фракцій сироватки крові, які транспортують токсини, показало, що пошкоджувальна дія була притаманна всім фракціям, проте провідну роль відігравали глобулінова фракція і сполуки середніх розмірів (10–200 нм).

Таблиця 1**Показники функціональної активності лімфоцитів у РБТЛ в обстежених хворих**

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
Стимуляція ФГА, %	35,67 ± 1,20*	29,44 ± 1,60*/**	42,23 ± 2,57
Стимуляція ЛПС, %	14,53 ± 1,10*	18,22 ± 0,90*/**	11,35 ± 0,57
OIPK	1,57 ± 0,03*	1,68 ± 0,04*/**	1,40 ± 0,05

Примітка. Тут і далі p < 0,05 *порівняно з аналогічними показниками групи контролю; **порівняно з аналогічними показниками групи зіставлення.

Таблиця 2**Показники активності лімфоцитів в автологічному розеткоутворенні в обстежених хворих**

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
Спонтанна реакція, %	22,45 ± 0,97*	25,17 ± 0,84*/**	15,22 ± 0,89
Цільна автологічна сироватка крові, %	50,90 ± 3,40*	61,70 ± 2,70*/**	20,20 ± 0,12
Альбумінова фракція, %	38,50 ± 2,30*	62,60 ± 2,70*/**	19,50 ± 0,85
Глобулінова фракція, %	52,80 ± 4,20*	68,90 ± 3,40*/**	12,20 ± 0,37
Фракція сполук середніх розмірів, %	56,80 ± 2,70*	48,70 ± 2,50*/**	15,20 ± 0,39

Підвищення рівня токсинів середніх розмірів і основних фракцій, що транспортують токсини, у хворих на ХОЗЛ розглядається як індикатор вираженості синдрому ендотоксикозу, що виник у результаті дестабілізації клітинних мембрани. Висока активність цих фракцій, очевидно, зумовлена накопиченням у сироватці крові автоагресивних речовин прямої пошкоджувальної дії і МСМ.

У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП також визначається підвищення показників цитолітичної активності автологічної сироватки крові щодо власних лейкоцитів. Незважаючи на менш інтенсивне накопичення токсинів середніх розмірів, їх внесок у синдром ендогенної інтоксикації доволі значний. Дослідження активності різних речовин сироватки крові, які транспортують

токсини, показало наявність значної пошкоджувальної дії переважно альбумінової і глобулінової фракцій сироватки крові. Такий перерозподіл активності фракцій, які транспортують токсини, порівняно з групою зіставлення свідчить про значну декомпенсацію токсинзв'язувальної здатності альбуміну та накопичення продуктів тканинної деструкції.

Проведене дослідження виявило у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ підвищення вмісту МСМ до (0,73 ± 0,07) од. опт. щільноті, що в 1,3 рази перевищує показники контролю та підтверджує розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Значну роль у його формуванні відіграло збільшення гідрофобної фракції МСМ, показники якої у 2,8 рази перевищували контрольні (p < 0,05) (табл. 3).

Таблиця 3**Вміст МСМ та їх фракцій в обстежених хворих**

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
МСМ (загальні), од. опт. щільноті	0,73 ± 0,07*	0,89 ± 0,05*	0,56 ± 0,06
Гідрофобні, од. опт. щільноті	0,39 ± 0,05*	0,57 ± 0,05*	0,14 ± 0,03
Гідрофільні, од. опт. щільноті	0,34 ± 0,04*	0,32 ± 0,03*	0,42 ± 0,04

У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вміст МСМ становив (0,89 ± 0,05) од. опт. щільноті, що в 1,6 рази перевищувало величини контролю (p < 0,05).

При цьому також визначалося підвищення вмісту МСМ гідрофобної природи в 4,1 рази порівняно зі значеннями в здорових осіб.

УДК 616.24-007.272-036.12-092:616.37-002

UA **Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту**

Н. М. Желєзнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, ендотоксикоз, імунітет, коморбідність

Мета роботи — визначити шляхи реалізації автоімунних процесів у хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи. Вивчено особливості розвитку метаболічної інтоксикації і формування автоімунних реакцій у 79 хворих на ХОЗЛ і з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП. Результати та обговорення. Наявність супутнього ХП посилювала вияви синдрому ендотоксикозу та дисбаланс механізмів регуляції клітинної та гуморальної ланки імунітету, що значно підвищує ризик розвитку автоімунних ускладнень.

Висновки. Супутній ХП у пацієнтів з ХОЗЛ слід розглядати як прогностично несприятливий чинник.

УДК 616.24-007.272-036.12-092:616.37-002

RU **Иммунологические аспекты коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита**

Н. М. Железнякова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, эндотоксикоз, иммунитет, коморбидность

Цель работы — определить пути реализации аутоиммунных процессов у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП).

Материалы и методы. Изучены особенности развития метаболической интоксикации и формирования аутоиммунных реакций у 79 больных с ХОЗЛ и с сочетанным течением ХОЗЛ и ХП.

Результаты и обсуждение. Наличие сопутствующего ХП усиливало проявления синдрома эндотоксикоза и дисбаланс механизмов регуляции клеточного и гуморального звена иммунитета, что значительно повышает риск развития аутоиммунных осложнений.

Выводы. Сопутствующий ХП у пациентов с ХОЗЛ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор.

EN

Immunological aspects of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

N. M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, endotoxicosis, immunity, comorbidity

Objective. To identify ways to implement the autoimmune process in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP). Materials and methods. The study has been held for the peculiarities of the development of metabolic intoxication and formation of autoimmune reactions in 79 patients with COPD and with combined course of COPD and CP.

Results and discussion. The presence of concomitant CP exacerbates the syndrome of endogenous intoxication and the imbalance of regulatory mechanisms of both cellular and humoral immunity, which significantly increases the risk of autoimmune complications.

Conclusions. This fact allows us to consider the presence of concomitant CP in patients with COPD as unfavorable prognostic factor.

Особенности изменений ингибиторов протеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом

Г. Р. Юлдашева

Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Узбекистан

Ключевые слова: хронический панкреатит, патогенез, белки и ингибиторы сыворотки крови, ферментно-ингибиторный дисбаланс, острофазные белки

Поражение поджелудочной железы как следствие воздействия неблагоприятных факторов клинически может проявляться в диапазоне от незначительных болевых ощущений до тяжелейшего ферментативного шока [1, 2].

Хронический панкреатит может много лет развиваться без выраженных клинических признаков или с острыми кратковременными приступами боли. Поэтому наиболее достоверная диагностика панкреатита и его клинико-морфологических форм может быть достигнута комплексным обследованием больных, включающим оценку биохимических показателей развития хронического панкреатита (высокоактивного ингибитора панкреатической эластазы α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина). В механизмах воспаления ни в одном органе протеолитическое повреждение не играет такой роли, как в поджелудочной железе. Считают, что именно с активации протеолитических ферментов начинается воспалительный процесс при хроническом панкреатите. Отсюда важность исследования характера изменений состояния ингибиторов протеиназ, блокирующих протеолиз [3].

Известно, что энзимные белки поджелудочной железы (трипсин, амилаза), выделяемые в тонкую кишку, частично резорбируются в форме нерасщепленных, целых молекул. В крови они связываются антипротеиназами (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин), образуя комплекс, и тем самым маскируются антигенные детерминанты протеина. Поджелудочная железа резорбирует из плазмы крови гидролазы, а некоторая их часть захватывается Купфферовыми клетками печени, а также накапливается в местах воспаления [4]. В литературе данные, касающиеся динамики реагентов острой фазы воспаления и антипротеиназ у больных хроническим панкреатитом, вообще не освещены.

Цель исследования — изучение характерных изменений реактивных белков, синтезируемых в печени, и содержания антипротеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом.

Материалы и методы. Всего обследовано 58 больных хроническим панкреатитом (49 женщин и 9 мужчин) в воз-

расте от 36 до 77 лет (средний возраст $(52,3 \pm 2,7)$ года), продолжительность заболевания от 1 года до 28 лет. Билиарную этиологию хронического панкреатита отмечали у 88% пациентов, идиопатическую — у 7,9%, алкогольную — у 4,1%. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц. Диагноз хронического панкреатита устанавливали на основании характерных симптомов: боль в эпигастральной области, тошнота, запоры, многократная рвота duodenальным содержимым, метеоризм; а также на основании результатов лабораторных и инструментальных исследований. Содержание реактивных белков (C-реактивный белок, гаптоглобин), а также антипротеиназ (α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин) исследовали на биохимическом анализаторе «Cobas Emira» (Roche), содержание фибриногена — по Рутберг, содержание антитромбина III — на иммуноферментном анализаторе. Во всех исследованиях использовали наборы фирмы «Human». Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. C-реактивный белок является острофазным белком плазмы крови, рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления и тканевого повреждения. Данные о величине C-реактивного белка у больных хроническим панкреатитом представлены в таблице.

Как видно из результатов исследования, у обследуемых лиц содержание C-реактивного белка достоверно повышается в 112,5 раза и составляет $(102,2 \pm 8,93)$ мг/л при норме $(4,21 \pm 0,08)$ мг/л, что указывает на повреждение эндотелиальных клеток стенок сосудов, а также активацию компонента комплемента, моноцитов, стимуляцию молекул адгезии ICAM-1, E-селектина на поверхности эндотелия.

К реагентам острой фазы воспаления относится фибриноген, синтезируемый, в основном, в печени. При анализе полученных данных, представленных в таблице, видно, что у больных хроническим панкреатитом отмечается повышение содержания фибриногена в плазме крови до $(3,83 \pm 0,13)$ г/л, это на 24% выше исходных значений, что указывает на воспалительный процесс. Антитромбин III — это α_2 -глобулин, наряду с протеином является важным участником системы антикоагулянтов. Антитромбин III связывает все активированные факторы свертывания, относящиеся к сериновым протеазам. Его активность резко возрастает при взаимодействии с гепарином на поверхности эндотелия, что способствует быстрому взаимодействию реактивного сайта антитромбина с активным центром тромбина и оказывает антикоагулянтное действие.

В наших исследованиях мы видим достоверное повышение уровня антитромбина III, что направлено на взаимодействие с сериновыми протеазами для купирования тромботических осложнений. Дефицит мощного ингибитора протеаз — α_1 -антитрипсина — является одним из факторов риска развития хронического панкреатита и его рецидивов. Обострение хронического панкреатита, протекающее с высоким уровнем в крови панкреатических, а при некоторых формах и лизосомальных фермен-

тов свидетельствует о недостаточности антипротеолитической защиты. Отсюда важность оценки состояния ингибиторов протеиназ, блокирующих протеолиз в начале активации и сдерживающих его в процессе воспаления.

Важная функция α_1 -антитрипсина состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение.

Таблица 1

Содержание реактивных белков и ингибиторов протеиназ сыворотки крови у больных хроническим панкреатитом

Показатель	Здоровые (контроль) (n = 15)	Больные хроническим панкреатитом (n = 58)
С-реактивный белок, г/л	4,21 ± 0,08	102,20 ± 8,93*
Фибриноген, г/л	3,40 ± 0,24	3,83 ± 0,13*
Антитромбин III, %	98,20 ± 2,56	122,40 ± 5,11*
α_1 -антитрипсин, мкмоль/л	56,30 ± 3,44	22,80 ± 1,24*
α_2 -макроглобулин, мг/дл	194,60 ± 8,71	298,20 ± 5,24*
Гаптоглобин, мг/дл	109,01 ± 8,93	176,40 ± 9,01*

Примечание: * — достоверность различий $p < 0,05$

Как видно из данных таблицы, у больных хроническим панкреатитом отмечается усиленное потребление α_1 -антитрипсина и достоверное снижение его содержания в плазме крови в среднем на 60% ($p < 0,05$).

Еще одним ингибитором всех классов эндопептидаз (серин, цистеин, аспартатметаллопротеиназа) является α_2 -макроглобулин, который в качестве острофазного белка защищает эндотелий от действия протеаз. Анализ полученных результатов указывает на достоверное повышение в 1,5 раза содержания данного белка плазмы крови, указывая тем самым на хронический воспалительный процесс. Гаптоглобин также является острофазным белком, участвующим не только в связывании гемоглобина и образовании комплекса, обладающего пероксидазной активностью, но также достаточно ингибирующей активностью в отношении катепсинов С, В и L (лизосомальных ферментов). В наших исследованиях мы отметили достоверное повышение в 1,6 раза уровня острофазного белка в плазме крови.

Выводы. Таким образом, у больных хроническим панкреатитом отмечено достоверное повышение уровня острофазных белков (С-реактивный белок, фибриноген, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин) и усиленное потребление α_1 -антитрипсина в плазме крови.

Литература:

- Губергриц Н. Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии / Н. Б. Губергриц. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 100 с.
- Маев И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2008. — 558 с.

3. Bernard J. P. Molecular basis of chronic pancreatitis / J. P. Bernard // Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases, Postgraduate Course, Nantes. — 1997. — P. 185–192.

4. Quantitative untersuchungen zur resorption von trypsin, chymotrypsin, amylase, papain und pankreatin aus dem magen-darm-trakt nach oraler applikation / J. Seifert [et al.] // Allgemeinarzt. — 1990. — Vol. 19. — P. 132.

УДК 616.37-002

RU Особенности изменений ингибиторов протеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом

Г. Р. Юлдашева

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан

Ключевые слова: хронический панкреатит, патогенез, белки и ингибиторы сыворотки крови, ферментно-ингибиторный дисбаланс, острофазные белки

При изучении характерных изменений реактивных белков, синтезируемых в печени, и содержания антипротеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом отмечено достоверное повышение уровня острофазных белков (С-реактивный белок, фибриноген, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин) и усиленное потребление α_1 -антитрипсина в плазме крови.

UA Особливості змін інгібіторів протеїназ в сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит

Г. Р. Юлдашева

Ташкентський інститут удосконалення лікарів, Узбекистан

Ключові слова: хронічний панкреатит, патогенез, білки і інгібітори сироватки крові, ферментно-інгібіторний дисбаланс, гострофазні білки

При вивченні характерних змін реактивних білків, синтезованих в печінці, і змісту антипротеїназ в сироватці крові у хворих на хронічний панкреатит відзначено достовірне підвищення рівня гострофазних білків (С-реактивний білок, фібриноген, α_2 -макроглобулин, гаптоглобін) і посилене споживання α_1 -антитрипсина в сироватці крові.

EN Particular features of the proteinase inhibitors changes in blood serum in the patients with chronic pancreatitis

G. R. Yuldasheva

Tashkent Advanced Training of Doctors Institute, Uzbekistan

Key words: chronic pancreatitis, pathogenesis, proteins and inhibitors of blood serum, enzyme-inhibitor misbalance, proteins in acute phase

At studying of specific changes of reactive proteins synthesized in a liver and level of antiproteinases in blood serum in the patients with chronic pancreatitis it was noted authentic increase of protein level in acute phase (the C-reactive protein, fibrinogen, an α_2 -macroglobulin, gaptoglobine) and the wide consumption an α_1 -antitrypsin in blood serum.

Зміни показників системи імунітету, медіаторів запалення, фіброзування та каменеутворення в динаміці лікування хворих на хронічний панкреатит

О. О. Крилова

Клініка сучасної хірургії «ГАРВІС», Дніпро, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, імунна система, літостатин, цитокіни, лікування

Хронічний панкреатит (ХП) — широко розповсюджене захворювання, яке характеризується тривалим перебігом, розвитком тяжких ускладнень, суттєво погіршує якість життя значних верств населення і тому має велику соціальну значущість і потребує фундаментального вивчення патогенетичних механізмів розвитку хвороби [2, 9–11].

У хворих на ХП відзначаються патологічні зміни у багатьох органах та системах, зокрема і в імунній системі, яка відіграє важливу роль в патогенезі захворювання.

Мета роботи. Вивчити стан системи імунітету, рівень медіаторів запалення, фіброзування, каменеутворення та їх динаміку в результаті лікування у хворих на різні форми ХП.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилось 210 хворих на ХП. Дослідження проведено в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро). Серед обстежених було 169 чоловіків і 41 жінка, вік пацієнтів коливався від 26 до 72 років, середній вік становив ($47,3 \pm 0,7$) років. Співвідношення жінок і чоловіків — 1:4,1. Відповідно до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р. пацієнти були розподілені на 4 клінічні групи: І група — 26 (12,4%) хворих на обструктивну форму ХП, ІІ — 56 (26,7%) пацієнтів з кальцифіуючою формою, ІІІ — 78 (34,1%) хворих з фіброзно-паренхіматозною формою, ІV — 50 (23,8 %) пацієнтів з ХП, ускладненим псевдокістю.

Для вивчення стану імунної системи визначали субпопуляційний склад лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD3, CD19, CD4, CD8, CD16, CD25 за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH США) з використанням моноклональних антитіл [6, 8]. Гуморальну ланку імунітету (зміна рівнів класів імуноглобулінів IgA, IgM, IgG в сироватці крові) визначали методом радіальної імунофлуоресценції за Mancini (1965) [13]. Мононуклеарні клітини виділяли з периферичної венозної крові пацієнтів в градієнти щільноті 1,077 г/см. Функціональну активність гранулоцитів оцінювали в тесті з нітросинім тетразолем (НСТ-тест) за реакцією відновлення нітросинього тетразолю [4]. Циркулюючі

імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Haskova (1977) [12]. Вивчення рівня прозапальних та профібротичних інтерлейкінів TNF- α , IL-10, REG-1 α , TGF- β 1 проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з застосуванням наборів «Вектор БЕСТ» (м. Новосибірськ) згідно інструкції до них. Визначення концентрації лактоферіну проводили на тест-системах «Лактоферін-стріп» виробництва ЗАО «Вектор-БЕСТ» згідно інструкції виробника. Результати ІФА реєстрували на фотометрі «Stat Fax 303+». Застосовували методи статистичного аналізу.

Результати та обговорення. Порушення імунного статусу виявлено у всіх хворих на ХП. Кількість лейкоцитів у хворих на ХП була достовірно більшою в порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$), але не перевищувала загально-прийняту норму (табл. 1). Активація запалення, за даними показників лейкоцитів у крові, була у 18,9% хворих. Аналіз цього показника залежно від форми ХП показав, що найчастіше підвищення рівня лейкоцитів визначено у І групі хворих — більш ніж у третини (38,5%), що достовірно вище, ніж в ІІ групі (11,4%, $\chi^2 = 4,26$, $p = 0,039$), але не відрізняється від рівня у ІІІ (17,2%) та ІV (20,7%) груп (табл. 2).

У всіх хворих відзначали достовірне підвищення загальної кількості лімфоцитів, як абсолютноного числа, так і їх відсоткового вмісту (табл. 1, $p < 0,01$), причому незалежно від форми захворювання. У хворих всіх груп виявлено зниження вмісту Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-хелперів ($CD4^+$) ($p < 0,01$). Відзначалось підвищення абсолютної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів ($CD8^+$) у пацієнтів І, ІІ та ІV груп ($p_{1, 2, 4} < 0,01$). Встановлено достовірне підвищення абсолютної кількості натуральних кілерів ($CD16^+$) при ХП, але відносна їх кількість не мала значних відхилень від показників групи контролю. У всіх хворих був знижений індекс імунорегуляції ($CD4^+/CD8^+$), причому більш значно — у пацієнтів ІІІ та ІV груп ($p < 0,01$).

НСТ-тест характеризує дві основні стадії фагоцитозу — поглинання чужорідних часток та перетравлення — «кисневий вибух». Проведені дослідження НСТ-тесту у хворих на ХП свідчать про функціональну повноцінність нейтрофілів при цьому захворюванні. У всіх хворих встановлена підвищена фагоцитарна активність нейтрофілів — показники неспецифічної резистентності (НСТ) були достовірно вищими від контролю, причому найбільш значне їх підвищення визначалось у ІІ групі хворих в порівнянні з ІІІ та ІV ($p < 0,002$), що може свідчити про найвищу бактеріальну заселеність, яка приводить до збільшення числа

Helicobacter pylori-инфекция: внедородочные эффекты и заболевания (критический анализ)

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, поражение гастроуденальной зоны, сердечно-сосудистые заболевания, патология желчных путей, М-микрофлора

С открытием *Helicobacter pylori* (НР) [41] в гастроэнтерологии появился мощный стимул к изучению роли инфекционного фактора в развитии различных гастроуденальных заболеваний, поскольку, как выяснилось, экологической нишой для НР служит именно слизистая оболочка желудка, прежде всего, его пилороантрального отдела. Некоторые авторы стали даже говорить об инфекционном «ренессансе» [4, 5], т. е. о возрождающихся попытках связать происхождение ряда идиопатических (неизвестной этиологии) заболеваний с бактериальной инфекцией, имея в виду, прежде всего, НР.

За прошедшие 30 с лишним лет после открытия НР было опубликовано огромное количество исследований, в которых изучались различные аспекты проблемы НР-инфекции: микробиологическая характеристика, молекулярно-биологические основы изменчивости, факторы вирулентности (патогенности), эпидемиология, пути передачи и клинические формы НР-ассоциированных заболеваний. Так, была изучена роль НР в этиологии некоторых форм хронического гастрита (ХГ), патогенезе язвенной болезни (ЯБ), развитии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности и дистального рака желудка (РЖ).

Этот шквал публикаций и чрезмерный интерес гастроэнтерологов к НР-инфекции как к патогенному фактору, участвующему в развитии ряда распространенных гастроэнтерологических заболеваний, можно объяснить отсутствием крупных достижений и открытых в гастроэнтерологии предшествующего периода.

Эпидемиологическими исследованиями было установлено, что НР-инфекция широко распространена среди населения всех континентов земного шара: до 60% общей популяции инфицированы НР, начиная с детского возраста. Однако, как выяснилось, НР не обладают инвазивностью и в большинстве случаев (примерно 70%) в течение всей жизни человека не вызывают развития у него каких-либо патологических процессов. Е. И. Ткаченко (1999), желая подчеркнуть низкую вирулентность НР, предложил именовать их «терапевтической инфекцией» (в отличие от высоковирулентной «хирургической инфекции») [13]. Было высказано обоснованное суждение, что НР — это комменсалы («сопротезники»), являющиеся составной частью нормо-

биоценоза человека, а приобретение некоторыми штаммами НР вирулентных (цитотоксических) свойств — результат возникших мутаций, обусловленных нерациональной антибактериальной терапией, и, следовательно, имеет ятрогенное происхождение [13, 19, 20, 24–26].

В этой статье мы не ставили задачу обсудить роль НР-инфекции в этиологии и/или патогенезе НР-ассоциированных гастроуденальных заболеваний — эти вопросы мы всесторонне рассматривали в предыдущих публикациях [15–21].

Наша цель — установить обоснованность наметившейся тенденции к утверждению, будто НР-инфекция играет роль в развитии различных внедородочных заболеваний, в том числе идиопатических (гастроэнтерологических, кардиоваскулярных и др.).

Поскольку до последнего времени НР рассматривали в качестве неинвазивного микробы с нерезко выраженным вирулентными свойствами, который способен в определенных условиях вызывать патологические процессы только в местах своего обитания (желудок, реже двенадцатиперстная кишка (ДПК), при условии образования в ней очагов желудочной метаплазии), возможность развития НР-обусловленных заболеваний в других органах пищеварительной системы и, тем более, в других системах и органах требует всестороннего обсуждения с позиции доказательной медицины.

Ранее, как уже указывалось, доказательными исследованиями было установлено, что НР — неинвазивный микроб, способный колонизировать только цилиндрический эпителий слизистой оболочки желудка, но он не может существовать и размножаться ни на цилиндрическом эпителии кишечника, ни на многослойном плоском неорговевающем эпителии пищевода. Тем не менее, в отечественных медицинских журналах периодически стали появляться публикации, в которых утверждается, будто НР, в том числе и их цитотоксические (CagA-позитивные) штаммы, свободно циркулируют в крови (бактериемия) и образуют микробные колонии на плоском эпителии пищевода [2, 12]. Поскольку эти данные в корне противоречат ранее установленным фактам, необходима тщательная проверка их доказательной базы, в том числе специфичности и чувствительности применявшимся методик. В этой связи уместно напомнить, что статья J. Warren и B. Marshall (1983) об открытии ими НР не публиковалась редакцией журнала «Lancet» до тех пор, пока представленные данные не были подтверждены (перепроверены) в других научных лабораториях [41].

Только в том случае, если будет безусловно доказано, что НР — это инвазивный микроб, персистирующий в кровяном русле человека, что он способен вызывать образование метастатических очагов в других органах и тканях, можно

всерьез обсуждать возможность существования НР-ассоциированных внеделудочных заболеваний, изучать причинно-следственные связи между ними, признать прямую или косвенную роль НР в их появлении и развитии.

Так, неоднократно предпринимались попытки связать с НР-инфекцией развитие ряда гепатобилиарных заболеваний. Однако доказательными исследованиями С. А. Fallone и соавт. (2003) было установлено, что при холелитиазе, первичном склерозирующем холангите и панкреобилиарном раке в желчи, полученной при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, НР, как правило, отсутствуют. Авторы использовали для идентификации НР ген-специфические праймеры, способные обнаружить в 1 мл желчи от 100 до 1000 микроорганизмов. У 122 из 125 больных с гепатобилиарной патологией желчь оказалась НР-негативной (по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР)) [32]. Эти данные ставят под сомнение возможную связь между НР-инфекцией и развитием указанных заболеваний.

Возникает вопрос, каким образом в трех случаях НР все-таки могли оказаться в желчи? Известно, что основным путем инфицирования НР является фекально-оральный [5]. В неблагоприятных для их существования условиях НР трансформируются из спиралевидной в кокковидную форму, что служит способом их выживания как вида в случае вытеснения микробов из их экологической ниши в слизистой оболочке желудка. Тем самым обеспечивается их сохранность в кишечнике и выделение во внешнюю среду (почву, воду и т. п.). Интересный факт: с помощью ПЦР были обнаружены фрагменты антигенов НР в кишечнике у южноамериканских мумий (в Колумбии), возраст которых исчисляется в 1700 лет [34]. Возможно, в исключительных случаях кокковидные формы НР могут ретроградно (восходящим путем) проникать из ДПК в желчный пузырь. Но это не может служить доказательством способности НР к адгезии и образованию микробных колоний на эпителии желчного пузыря, их причинной роли в развитии билиарной патологии. Существует понятие о «простой бактериохолии», когда микробы, проникшие в желчный пузырь, проходят через него транзитом и выделяются с желчью в ДПК.

Из желчи были выделены не НР, а *Helicobacter bilis* (веретенообразный грамотрицательный микроб в виде подвижной палочки). Однако не удалось доказать его этиологическую роль в патологии желчного пузыря и внепеченочных желчных путей, в развитии конкретных заболеваний гепатобилиарной системы. Кроме того, *Helicobacter bilis* были выделены только у животных (собаки, кошки, мыши, крысы), а не у человека [1, 31].

Также было высказано предположение, что при циррозе печени НР-инфекция в слизистой оболочке желудка может способствовать повышению уровня аммония в сыворотке крови [30]. Однако доказательными исследованиями не удалось подтвердить различия в содержании аммония в крови при начальной (субклинической) стадии печеночной энцефалопатии, осложнившей цирроз печени, у НР-позитивных и НР-негативных больных [33, 40].

Гипотетическая связь НР-инфекции с заболеваниями поджелудочной железы основывается на их предполагаемой роли в развитии билиарной патологии (которая не подтверждается), поскольку известно о существовании билиарнозависимого хронического панкреатита [7]. Автор

исследования вынужден признать, что конкретные механизмы взаимосвязи НР с заболеваниями поджелудочной железы науке неизвестны. В качестве доказательства роли НР в развитии заболеваний поджелудочной железы он ссылается на обнаружение антител (IgG) к НР в сыворотке крови у таких больных. Однако с учетом широкого распространения НР в популяции наличие анти-НР-антител в сыворотке крови у больных с патологией поджелудочной железы указывает лишь на персистенцию этих бактерий в желудке человека, но не может свидетельствовать об их роли в развитии панкреатической патологии. Кроме того, у 60% обследованных была одновременно диагностирована НР-ассоциированная ЯБ ДПК. Автор упомянутой публикации даже пытался выявить специфические штаммы НР, первично поражающие поджелудочную железу, но, как и следовало ожидать, ему это не удалось, как не удается обнаружить ульцерогенные и канцерогенные штаммы НР, поскольку их не существует в природе [3]; нет и панкреогенных штаммов НР.

В единичных публикациях сообщалось, будто НР (их VacA-позитивные штаммы, содержащие вакуолизирующую цитотоксин), подавляют экзокринную функцию поджелудочной железы [35]. Но даже в случае, если эти данные подтверждятся, они не могут служить доказательством непосредственного участия НР в развитии патологии поджелудочной железы. Нет сомнений в существовании тесной связи между всеми органами гастродуоденохолангиопанкреатической системы (комплекса), поэтому при развитии любых НР-ассоциированных гастродуodenальных заболеваний (ХГ, ЯБ, РЖ и др.) в той или иной мере неизбежно нарушаются функции всех или большинства органов этой системы, в том числе поджелудочной железы, имеющих общие механизмы регуляции и постоянно взаимодействующих в процессах пищеварения.

При хронических воспалительных заболеваниях кишечника в 60,9% случаев выявлена НР-инфекция в слизистой оболочке желудка. Это послужило основанием для поиска взаимосвязей между НР и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в частности, образованием у таких больных гастродуodenальных эрозий [8]. При этом выяснилось, что у больных язвенным колитом и болезнью Крона НР-инфекция встречается статистически значимо реже, чем в общей популяции и в группах контроля (60,9; 82,5 и 100% соответственно), а эпителизация выявленных у них гастродуodenальных эрозий не зависит от успешной эрадикации НР, поэтому эрадикационная терапия с целью устранить эрозии в слизистой оболочке желудка и ДПК у таких больных нецелесообразна, а какая-либо патогенетическая связь между НР-инфекцией, язвенным колитом и болезнью Крона отсутствует [8, 36].

Еще меньше оснований для предположения о наличии прямой или опосредованной связи между НР-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС). Некоторые авторы ссылаются на частоту выявления антител к НР у этой категории больных. Однако результаты метаанализа 18 доказательных эпидемиологических исследований, охвативших более 10 тыс. больных ИБС, не подтвердили существование связей между колонизацией слизистой оболочки желудка НР и развитием ИБС [28]. Следует заметить, что до сих пор не представлено ни одного исследования с эпидемиологическими доказательствами корреляции

НР-инфекции с ИБС [5]. С помощью ПЦР фрагменты антигенов НР также ни разу не были обнаружены в атероматозных бляшках [29], а эрадикация НР не влияла на уровень фибриногена и белков острой фазы воспаления в сыворотке крови у таких больных [27]. Лишь в одном исследовании [38] были получены данные о связи НР и ИБС. Однако при углубленном анализе с учетом различных факторов риска (социального статуса больных, индекса массы тела и др.) эта связь оказалась несущественной. Т. Е. Strandberg и соавт. (1997) при перекрестном анализе данных 624 больных ИБС различными способами доказательной медицины не обнаружили значимой корреляции между сероположительностью к НР и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные ими данные не выявили очевидную связь между наличием НР-инфекции и ИБС [39]. А. Khurshid и соавт. (1998) провели коронарографию у 179 больных с клиническими признаками ИБС. Одновременно определяли присутствие НР серологическими методами (метод иммуноферментного анализа). Признаки поражения коронарных артерий были выявлены у 68% обследованных. Какие-либо различия в частоте ИБС у НР-позитивных и НР-негативных пациентов установлены не были ($r = 0,63$) [37]. После учета других известных факторов риска относительный риск поражения атеросклерозом коронарных артерий при наличии и отсутствии НР составил 0,45 и 0,48 соответственно ($p > 0,1$). Таким образом, НР-инфекция не повышает риск ИБС и не влияет на выраженность атеросклеротического поражения коронарных сосудов. Авторы пришли к выводу, что НР не является независимым фактором риска атеросклероза коронарных артерий, а полученные в ходе исследования данные не подтверждают значение НР в развитии ИБС.

Анализируя причины ошибочных выводов отдельных авторов о существовании корреляции между частотой обнаружения антител к НР и наличием факторов риска ИБС, J. Danesh и R. Peto (1998) объясняют их либо случайным совпадением, либо публикацией только положительных результатов [4].

Были высказаны предположения о связи НР-инфекции с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, отек Квинке, хроническая рецидивирующая крапивница и др.), развитие которых, однако, оказалось возможным только при наличии способствующих факторов, таких как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), протозойные и глистные инвазии, дисбактериоз (дисбактериоз) кишечника [23]. Обсуждая предполагаемые механизмы развития аллергических заболеваний при наличии НР-инфекции, выдвигают три версии: 1) НР взаимодействуют с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов; 2) НР, выступая в качестве полноценных антигенов, вызывают аллергические реакции в организме человека; 3) НР снижают барьерную функцию кишечника, обусловливая (при неполном гидролизе нутриентов) поступление антигенов в кровь [6].

Между тем при наличии язвенного колита, болезни Крона, гельминтоза или протозойной инвазии, а также дисбактериоза кишечника его барьерная функция нарушается независимо от присутствия или отсутствия НР в слизистой оболочке желудка. Как и при проникновении в организм человека любого чужеродного агента, обладающего антигенными свойствами, при инфицировании НР происходит сенсибилизация

лизация макроорганизма и возникает возможность аллергических реакций. Однако нельзя не учитывать, что в человеческом организме, и в частности в желудочно-кишечном тракте, помимо НР, обитают сотни видов микроорганизмов, в том числе условно-патогенных, часть которых обладает инвазивностью. Поэтому нет достаточных оснований связывать возникновение аллергических реакций и заболеваний с персистированием именно НР в слизистой оболочке желудка. Ссылка на определенный клинический эффект курса эрадикационной (НР) терапии у пациентов с заболеваниями аллергической природы (хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма и др.), в частности на возможность снижения дозы или даже отмены антигистаминных и гормональных препаратов, не может служить доказательством роли НР-инфекции в их развитии, так как антибиотики, применяемые для эрадикации НР (кларитромицин, амоксициллин и др.), обладают широким спектром антибактериальной активности и подавляют жизнедеятельность не только НР, но и многих других микроорганизмов (облигатных, условно-патогенных и патогенных), в том числе и с инвазивными свойствами, которые способны вызывать аллергические реакции и заболевания.

Таким образом, предпринимаемые попытки связать с НР-инфекцией развитие различных вн妖елудочных заболеваний, в том числе причисляемых к группе идиопатических, оказались в целом несостоятельными и лишенными доказательной базы.

В заключение приведем результаты проведенных нами исследований М-микрофлоры, колонизирующей слизистую оболочку желудка и ДПК (помимо НР), у больных ЯБ ДПК. Эти данные могут иметь определенное значение при критическом анализе обсуждаемой темы.

Исследования последних лет показали, что у здоровых людей в слизистой оболочке антравального и (реже) фундального отдела желудка помимо контаминации их НР (44,4 и 33,3% случаев соответственно) можно обнаружить и другую микрофлору: стрептококки (44,5–55,6% случаев), стафилококки (61,1%), лактобациллы (44,4–50,0%), грибы рода *Candida* (22,2–27,7%) и др. [22]. При этом НР выявляют в количестве 5,25 lg KOE/g, стрептококки — 4 lg KOE/g, стафилококки — 3,7 lg KOE/g, лактобациллы — 3,15 lg KOE/g. Встречаются в небольшом количестве и другие микроорганизмы: бактероиды, корине- и энтеробактерии, микрококки. По-видимому, не только НР, но и другие бактерии способны адаптироваться к существованию в резко кислой среде желудка.

Причем они могут колонизировать слизистую оболочку желудка в виде как монокультуры, так и сочетания двух и более культур. Только у 10% здоровых лиц слизистая оболочка желудка оказалась стерильной [22].

Микробная флора желудка может иметь двойное происхождение: из ротовой полости и носоглотки (орально-респираторный путь) и из кишечника (восходящий фекальный путь).

При ХГ, РЖ и ЯБ состав микрофлоры, колонизирующей слизистую оболочку желудка, более разнообразен, а ее количество существенно возрастает [22].

В последних рекомендациях МК-4 (2011), посвященных диагностике и лечению НР-ассоциированных заболеваний, отмечено: «Пока недостаточно доказательств связи НР-инфекции с различными вн妖елудочными заболеваниями, включая кардиоваскулярные и неврологические» [14].

Таким образом, укоренившееся мнение, будто только НР в силу свойственных им адаптационных механизмов способны к контаминации слизистой оболочки желудка, не подтверждается. При всестороннем микробиологическом исследовании удалось доказать, что выявленная в мукозном слое слизистой оболочки желудка микрофлора не является транзиторной, не занесена случайно при взятии биопсийного материала; это М-микрофлора, интимно связанная (адгезия) с эпителиальным покровом. Установлено, что у колонизирующих слизистую оболочку желудка микроорганизмов имеются специфические антигены (К-антителы), которые в определенных условиях могут стать причиной патологических изменений в слизистой оболочке желудка или обострения ранее существовавшего заболевания (ХГ, ЯБ).

По нашим данным [10], при ЯБ ДПК М-микрофлора чаще всего выявляется в воспалительном валике, окружающем язвенный дефект в ДПК. Микробный пейзаж периульцерозной зоны представлен бактериями родов *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Actinomyces*, а их количество достигает 6 lg KOE/г (у здоровых — менее 4 lg KOE/г), причем в значительной части случаев выявляется сочетание 3–4 культур. При этом неизмененные участки слизистой оболочки желудка и ДПК остаются стерильными. НР были выделены из периульцерозной зоны ДПК только в 12,5% случаев [22].

Возникает вопрос: почему до недавнего времени внимание исследователей не привлекала М-микрофлора слизистой оболочки желудка и ДПК, не изучалась ее возможная роль в патогенезе ЯБ и ее рецидивов наряду с НР-инфекцией? Отчасти это объясняется увлеченностью исследователей НР, а также сложностью бактериологического изучения биоптатов на присутствие М-микрофлоры. Для качественного бактериологического анализа биоптат необходимо тщательно отмыть в пятикратно смешанном 0,85% стерильном растворе натрия хлорида, гомогенизировать в стерильной фарфоровой ступке, разбавить стерильным мясопептонным бульоном. После этого проводится посев на питательные среды: жидкие (мясопептонный бульон или среда Китта — Таронпи), плотные (мясопептонный агар, кровяной агар, среды Эндо, Чистовича, Сабуро или Квасникова).

При обследовании 30 больных ЯБ ДПК в фазе рецидива мы провели прицельную биопсию слизистой оболочки луковицы ДПК из зоны перифокального воспаления с последующим цитологическим исследованием мазка-отпечатка и гистологическим изучением биоптата. Определяли степень микробной контаминации слизистой оболочки ДПК в соответствии с визуально-аналоговой шкалой морфологических изменений. После получения биоптата с помощью стерильных щипцов эндоскопа его помещали в стерильную пробирку с сахарным мясопептонным бульоном (0,5 мл) с последующим отсевом на обычный агар. Бактериологическое исследование биоптата проводили по общепринятой методике. Степень периульцерозного воспаления оценивали визуально (в баллах): I степень — воспалительный валик менее 5 мм, II степень — 5–10 мм, III степень — более 10 мм.

Антимикробную терапию начинали с 5–7-го дня. При обнаружении в биоптатах НР назначали стандартную трехкомпонентную эрадикационную терапию (1-я группа); при выявлении М-микрофлоры проводили дифференцированную антимикробную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам (2-я группа). Курс

антимикробной терапии в обеих группах составил 10 дней. Через 4 недели осуществляли контрольные исследования.

У больных ЯБ ДПК в фазе рецидива I степень периульцерозного воспаления определена в 36,6% случаев. II степень — в 13,3% и III степень — в 51,1%. Колонизация перифокальной зоны в луковице ДПК М-микрофлорой выявлена у $56,7\% \pm 9,1\%$ пациентов, причем в $64,7\% \pm 11,5\%$ случаев преобладали *Streptococcus haemolyticus*, в $17,7\% \pm 9,2\%$ — *Streptococcus viridans*, в $5,8\% \pm 3,6\%$ — *Escherichia coli*, в $11,8\% \pm 6,8\%$ — грибы рода *Candida*. НР обнаружены у $76,7\% \pm 7,7\%$ больных, в том числе I степень контаминации определена у $39,2\% \pm 10,2\%$ пациентов, II степень — у $47,8\% \pm 10,4\%$ и III степень — у $13,0\% \pm 7,1\%$.

Антибактериальную терапию при обнаружении М-микрофлоры проводили прицельно трансэндоскопическим методом или назначали антибиотики внутрь. При выявлении гемолитического стрептококка наиболее эффективными оказались оксациллин и гентамицин, зеленящего стрептококка — цефалотин и линкомицин, кишечной палочки — канамицин и гентамицин.

Важно отметить, что М-микрофлора, выделенная из периульцерозной зоны у больных с рецидивом ЯБ ДПК, как правило, более вирулентна, чем НР, и нередко обладает инвазивностью.

Была установлена четкая связь между колонизацией слизистой оболочки луковицы ДПК М-микрофлорой и выраженностю периульцерозного воспаления ($r = 0,9$). Спустя 4 недели после курса антибактериальной терапии в обеих группах была достигнута клинико-анатомическая ремиссия [10].

Таким образом, по нашим данным, эффективность дифференцированной антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию М-микрофлоры у больных ЯБ ДПК в фазе рецидива, не уступает эффекту стандартной трехкомпонентной схемы эрадикации НР. Это дает основание предположить возможность участия М-микрофлоры в патогенезе рецидива ЯБ ДПК наряду с НР. Аналогичные данные, опубликованные в вышедшей несколько лет назад монографии, получены группой клиницистов и микробиологов из НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (Москва) [22].

В предисловии к упомянутой монографии известный микробиолог А. А. Воробьев отметил: «В последние годы активно обсуждается ведущая роль НР в этиологии и патогенезе язвенной болезни, хронического гастрита, эзофагита; разработаны и внедрены в практику десятки схем эрадикации НР, включающих комбинации различных антибактериальных препаратов, вызывающих нередко развитие дисбактериоза и кандидоза. Такое обстоятельство во многом обусловлено тем, что разработчики геликобактерной теории возникновения болезни выделяют из всей М-микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны только НР и не учитывают значения других представителей микробиоценоза».

И далее: «Доминирующее место в микробиоценозе желудка и ДПК занимают стафилококки, стрептококки, мицроплакты, лактобациллы, грибы рода *Candida* и реже — НР. Не геликобактериоз, а дисбактериоз, характеризующийся избыточным ростом М-микрофлоры, является важным фактором, способствующим активации воспалительно-эррозивно-язвенных поражений эзофагогастроуденальной зоны, а используемые в схемах эрадикации

антибактериальные средства действуют на всю М-микрофлору, а не только на НР».

В связи с попытками распространить роль НР-инфекции на различные идиопатические заболевания уместно вспомнить слова мудрого клинициста Е. М. Тареева: «Инфекционная концепция является постоянно действующим магнитом, который отвлекает внимание врачей и крупных ученых от неинфекционного агента» [11].

Проведенные исследования по поводу наличия (помимо НР) М-микрофлоры, колонизирующей слизистую оболочку желудка и ДПК у части здоровых людей и у больных ЯБ ДПК, свидетельствуют о том, что проблема НР-ассоциированных гастродуodenальных заболеваний, включая ЯБ, более сложна, чем это представлялось до недавнего времени, и еще далека от окончательного решения [10, 9]. Требуются дальнейшие совместные усилия гастроэнтерологов, патофизиологов, микробиологов, иммунологов по изучению роли инфекционного фактора в патогенезе ЯБ. Простые решения не всегда отличаются достоверностью...

Литература:

1. Андерсон Л. П. Новые виды рода *Helicobacter pylori* у человека / Л. П. Андерсон // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – № 2. – С. 81–84.
2. Белова О. Л. Персистирующая бактериемия *Helicobacter pylori* у больных с гастродуodenальной патологией / О. Л. Белова, А. И. Куличенко, С. И. Богословская / В кн.: «Материалы 111 Всероссийской конф. «Гомеостаз и инфекционный процесс». – Сочи, 2002. – С. 31–32.
3. Го М. Ф. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? / М. Ф. Го / В кн.: Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* : 2-й Международный симпозиум. – М., 1999. – С. 2–3.
4. Домарадский И. В. Внеделудочные эффекты *Helicobacter pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса» / И. В. Домарадский, В. А. Исаков, А. А. Томаскаускас // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 2 (Прилож. 10). – С. 16–22.
5. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М., 2003. – 412 с.
6. Карельская И. А. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных с хронической крапивницей и бронхиальной астмой / И. А. Карельская, В. К. Игнатьев // Клин. мед. – 2005. – № 3. – С. 58–61.
7. Кучерявый Ю. А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы / Ю. А. Кучерявый // Клин. фармакол. и тер. – 2004. – № 13. – С. 40–43.
8. Маев И. В. Рациональность антихеликобактерной терапии в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуodenальной слизистой у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / И. В. Маев, М. Г. Гаджиева // Клин. мед. – 2005. – № 1. – С. 46–49.
9. Мансуров Х. Х. Современный взгляд на некоторые спорные вопросы язвенной болезни и хеликобактерной инвазии / Х. Х. Мансуров // Клин. мед. – 2005. – № 2. – С. 63–65.
10. Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я. С. Циммерман, В. Е. Веденников, В. Н. Новиков, Н. Л. Касьянова // Сиб. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 12–13. – С. 61–63.
11. Мухин Н. А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней / Н. А. Мухин // Клин. мед. – 2000. – № 8. – С. 7–11.
12. Особенности гастроэзофагеальной болезни у лиц молодого возраста / М. А. Осадчук, С. Ф. Усик, И. Н. Юрченко, А. М. Золотовицкая // Клин. мед. – 2005. – № 3. – С. 61–65.
13. Ткаченко Е. И. Оптимальная терапия язвенной болезни / Е. И. Ткаченко // Клин. фармакол. и тер. – 1999. – № 1. – С. 11–13.
14. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2012. – № 9. – С. 28–34.
15. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция и рак желудка / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2004. – № 4. – С. 9–15.
16. Циммерман Я. С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2003. – № 4. – С. 4–11.
17. Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности *Helicobacter pylori* к проводимому лечению / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2004. – № 2. – С. 9–15.
18. Циммерман Я. С. Дискуссионные вопросы медикаментозного и хирургического лечения язвенной болезни / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2002. – № 7. – С. 64–68.
19. Циммерман Я. С. Концепция взаимоотношений организма человека и *Helicobacter pylori* / Я. С. Циммерман, М. Р. Зиннашумин // Клин. мед. – 1999. – № 2. – С. 52–56.
20. Циммерман Я. С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 5 (Прилож. 5). – С. 64–65.
21. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь и проблема *Helicobacter pylori*-инфекции: новые факты, размышления, предположения / Я. С. Циммерман // Клин. мед. – 2001. – № 4. – С. 67–70.
22. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуodenальной зоны / В. В. Чернин, В. М. Червинец, В. М. Бондаренко, С. Н. Балов. – Тверь, 2004.
23. Association of chronic urticaria with *Helicobacter pylori*-induced antrum gastritis / J. Bohmeyer, A. Heller, C. Hartig [et al.] // Hauztarzt. – 1996. – Vol. 47, No 2. – P. 106–108.
24. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. J. Blaser // Brit. Med. J. – 1998. – Vol. 316. – P. 1507–1510.
25. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10. – P. 15–18.
26. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M. J. Blaser // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, No 6. – P. 1523–1530.
27. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? / S. Niemala, T. Kartturaen, T. Korhonen [et al.] // Heart. – 1996. – Vol. 75, No 6. – P. 573–575.

28. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and risk factors of coronary heart disease: meta-analysis / J. Danesh, R. Peto // Brit. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 1130–1132.
29. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms / F. Blast, F. Demi, M. Erba [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1996. — Vol. 34, No 11. — P. 2766–2769.
30. Effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on hyperammonaemia in patients with liver cirrhosis (see comments) / H. Miyaji, S. Ho, T. Azuma [et al.] // Gut. — 1997. — Vol. 40, No 6. — P. 726–730.
31. *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* isolated from bile, liver and intestines of aged inbred mouse strains / J. G. Fox, L. L. Yan, F. E. Dewhurst [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1995. — Vol. 33. — P. 445–453.
32. Helicobacter DNA in bile: correlation with hepatobiliary disease / C. A. Fallone, S. Trail, M. Semret [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17. — P. 453–458.
33. *Helicobacter pylori* gastric juice and arterial ammonia levels in patients with cirrhosis / P. Chakrabarti, A. Zullo, C. Hassan [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 34, No 5. — P. 578–581.
34. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies / P. Correa, D. Willis, M. Allison [et al.] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114 (Suppl. 4). — P. A956.
35. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini / Y. Hori, Y. Takeyama, M. Shinkai [et al.] // Pancreas. — 1999. — Vol. 18. — P. 324–327.
36. Nardone G. Does *Helicobacter pylori* play a role in inflammatory bowel disease? / G. Nardone, A. Rocco, G. Budillon // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30, No 1. — P. 134–137.
37. Prospective controlled study of serologic rate revealing of *Helicobacter pylori* on coronary artery damage / A. Khurshid, T. Fenske, I. Bajwal [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 717–720.
38. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease and stroke in middle-aged men (letter, comment) / P. H. Wincup, M. A. Mendall, I. J. Peny [et al.] // Heart. — 1997. — Vol. 77, No 3. — P. 294–299.
39. Prospective study of *Helicobacter pylori* seropositive and cardiovascular disease in adults / T. E. Strandberg, R. S. Tilvis, M. Vuoristo [et al.] // Brit. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1317–1318.
40. Role of *Helicobacter pylori* infection and its eradication in patients with subclinical hepatic encephalopathy / J. Miquel, R. Barcena, D. Boixeda [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13, No 9. — P. 1067–1071.
41. Warren J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

УДК 616–022.7+616.33/34+616.37–022.7

**RU *Helicobacter pylori*-инфекция:
внеклассические эффекты и
заболевания (критический анализ)**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, поражение гастроуденальной зоны, сердечно-сосудистые заболевания, патология жёлчных путей, М-микрофлора

В статье проведен обзор современной литературы с критической оценкой и анализом автора о возможной связи заболеваний не только гастроуденальной зоны, но и жёлчных путей, печени, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, аллергических болезней с инфекцией *Helicobacter pylori*. Автор приводит и результаты собственных исследований и приходит к выводу о необходимости дальнейших исследований.

УДК 616–022.7+616.33/34+616.37–022.7

**UA *Helicobacter pylori*-інфекція:
позашлункові ефекти і захворювання
(критичний аналіз)**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ураження гастроуденальної зони, серцево-судинні захворювання, патологія жовчних шляхів, М-мікрофлора

У статті проведено огляд сучасної літератури з критичною оцінкою і аналізом автора про можливий зв'язок захворювань не тільки гастроуденальної зони, а й жовчних шляхів, печінки, підшлункової залози, серцево-судинної системи, алергічних хвороб з інфекцією *Helicobacter pylori*. Автор наводить і результати власних досліджень і приходить до висновку про необхідність подальших досліджень.

EN *Helicobacter pylori* infection: extragastric effects and diseases (critical analysis)

Y. S. Tsimerman

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

Key words: *Helicobacter pylori*, lesion of gastroduodenal zone, cardiovascular disease, biliary pathology, M-microflora

Article contains review of the current literature with a critical assessment and author's analysis of the possible relationship between not only diseases of gastroduodenal zone, but of biliary tract, liver, pancreas, cardiovascular system, allergic diseases and *Helicobacter pylori* infection. The author cites the results of their own research and considers it necessary to conduct further studies.

Стеатогепатит – вариант лекарственного поражения печени

**Е. Ю. Плотникова¹, Е. В. Ержанова¹, Е. А. Талицкая²,
Е. Н. Баранова³**

¹Кемеровская государственная медицинская академия,
Кемерово, Россия

²Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк,
Россия

³Кузбасский областной гепатологический центр городской
клинической больницы № 3 им. М. А. Подгорбунского,
Кемерово, Россия

Ключевые слова: лекарственная болезнь печени, лекарственно-индуцированный стеатоз печени, стеатогепатит, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды

Лекарственно-индуцированная болезнь печени (ЛБП) является клинико-патологической формой поражения печени, которое развивается на фоне приема лекарственных препаратов [25]. Истинная частота ЛБП неизвестна, но было подсчитано, что в Соединенных Штатах тяжелые лекарственные поражения печени составляют 5% всех больничных госпитализаций, занимая с четвертого по шестое место среди ведущих причин смертности [31]. В 1970-х гг. ЛБП была причиной от 2% до 5% госпитализаций по поводу желтухи, а в 1980-х — уже более 10% [33].

Стеатогепатит является редкой формой ЛБП, менее 2% всех случаев неалкогольных стеатогепатитов (НАСГ) относятся к лекарственно-индуцированным [38]. Роль одного или нескольких лекарственных препаратов с их перекрестным метаболизмом требует доказательства в развитии стеатогепатита. Необходимо установить временную связь между болезнью и началом приема лекарств, отсутствие заболевания печени до приема медикаментов, а также положительную клиническую динамику после отмены препарата. Кроме того, в настоящее время отмечается высокая распространенность НАСГ в популяционном масштабе, что также создает определенные сложности в уточнении этиологических факторов данного заболевания [28]. Медикаментозный стеатогепатит имеет большее сходство с алкогольной болезнью печени, чем с неалкогольной болезнью печени, которая связана с ожирением, сахарным диабетом и синдромом инсулинерезистентности. Прогressирование фиброза, трансформация его в цирроз печени при лекарственном стеатогепатите происходит гораздо быстрее (в течение недель или месяцев), в то время как цирроз печени в исходе НАСГ развивается крайне редко, а когда это все же происходит, то время формирования цирроза растягивается на десятки лет [27].

Препараты, которые способны спровоцировать стеатоз и стеатогепатит, можно разделить на три основные группы:

1. Лекарства, которые непосредственно вызывают стеатоз и стеатогепатит. Механизм гепатотоксичности этих пре-

паратов достаточно хорошо изучен. К ним относятся амиодарон, пергексилина малеат, синтетические эстрогены, тетрациклин, метотрексат, статины.

2. Лекарства, которые могут утяжелять и осложнять течение НАСГ у предрасположенных лиц, усиливая резистентность к инсулину, центральное ожирение, сахарный диабет и гипертриглицеридемию. Например: тамоксифен, ацетилсалициловая кислота, валпроат натрия, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция (нифедипин), аминохинолоны (делагил, плаквенил), антиретровирусные препараты [6, 39].

3. Лекарства, которые вызывают спорадические случаи стеатоза/стеатогепатита без изученных патологических механизмов повреждения печени, например, карбомазепин [35].

Лекарственно-индуцированный стеатогепатит связан с длительной терапией (более 6 месяцев) и, возможно, накоплением препарата в организме. Патогенез медикаментозного стеатоза/стеатогепатита имеет сходство с алкогольной болезнью печени. Морфологические изменения в печени при лекарственном стеатогепатите: возникает значительная воспалительно-клеточная инфильтрация, угнетается процесс β -окисления жирных кислот в митохондриях и нарушаются процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Высокая концентрация в крови некоторых препаратов может непосредственно ингибировать ферменты дыхательной цепи, в результате снижается протонный градиент, уровень аденоzinтрифосфата и наступает истощение никотинамидаденидинуклеотида (NADH), который оказывает дополнительное негативное влияние на β -окисление [26, 29]. Тельца Меллори являются характерной чертой ультраструктурных изменений медикаментозного стеатогепатита. Они связаны с фосфолипидозом, который является дозозависимым осложнением, и с физико-химическими свойствами гепатотоксичного препарата [19]. Лекарства, вызывающие фосфолипидоз, могут нарушать синтез лизосомальных фосфолипаз непосредственно или путем связывания с фосфолипидами, подавляя тем самым формирование липидного бислоя мембранны гепатоцита [34]. В то время как активность печеночных ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы) обычно нормализуется после отмены препарата, стойкие поражения печени и цирроз печени сохраняются даже после отмены препарата [17, 23, 36].

Еще один морфологический вариант лекарственной жировой дистрофии печени, когда острый, подострый или хронический макровезикулярный стеатоз является результатом «митохондриальной травмы» и возникает при приеме таких препаратов, как кокайн, тетрациклин, валпроевая кислота, зидовудин, аминептин, амиодарон, ибуプロfen, пирпрофен, фиалуридин, панадиплон, тианептин, ацетаминофен [22, 30].

Распознавание гепатотоксичности препаратов имеет решающее значение для предотвращения развития тяжелых форм заболевания печени. Ранняя диагностика лекарственных поражений печени представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, получающих различные лекарственные препараты, а также фитотерапию и препараты альтернативной медицины [2, 14]. Для оценки степени поражения печени необходимо оценивать уровень цитолиза и функциональные возможности печени, биохимическими маркерами которых являются сывороточный билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, уровень общего белка и альбумина сыворотки крови, липидный профиль.

Диагноз ЛБП устанавливается при наличии в анамнезе указаний на прием любого препарата или альтернативных средств, при исключении других причин и, в первую очередь, вирусных гепатитов (гепатит А, В, С, цитомегаловирусный, Эпштейна — Барра и др.), аутоиммунного гепатита, метаболических и холестатических заболеваний печени и билиарной системы. По клинической, биохимической и морфологической картине ЛБП в большинстве случаев неотличима от аналогичных заболеваний другой этиологии (острый или хронический гепатит, острые или хронические холестатические нарушения, алкогольная болезнь печени и т. д.), ее диагноз основывается преимущественно на предположениях лечащего врача. Проведенный в Великобритании анализ спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях показал, что примерно в половине случаев причинно-следственная связь с лекарственным средством (ЛС) отсутствует [18]. С целью определения причинно-следственной связи ЛБП с препаратом разработано несколько шкал, среди которых наиболее широкое применение у производителей и регуляторных органов получила шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), основанная на оценке следующих критериев: время возникновения ЛБП, ее клиническое течение, факторы риска, сопутствующие препараты, «нелекарственные» причины ЛБП, опубликованная информация о гепатотоксичности «подозреваемого» препарата и ответ на его повторное введение [21]. Однако целенаправленное исследование, проведенное по выявлению лекарственных поражений печени (Drug-Induced Liver Injury Network), показало, что метод RUCAM не может рассматриваться в качестве надежного инструмента изучения ЛБП. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют надежные методы определения причинно-следственной связи ЛБП с препаратом. Одним из наиболее важных критериев при определении причинно-следственной связи является возобновление нежелательной реакции при повторном введении препарата. Однако повторное назначение ЛС после прекращения лечения связано с высоким риском, так как может привести к быстрому развитию более тяжелого рецидива ЛБП [12, 37].

Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени учитываются следующие параметры [20]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции. Этиологическая связь считается предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной — в случае 90 и более дней.

2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата. Этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предположительной — в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней для холестатического поражения печени.

3. Исключение других причин поражений печени.

4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в два раза) при повторном введении препарата, если это допустимо.

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом препарата при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия [7]. Биопсия печени показана в случае сомнений относительно диагноза лекарственно-индукционной гепатотоксичности или опасений относительно ранее не установленной предполагаемой гепатотоксичности ЛС. Биопсия обычно не показана в тех случаях, когда доказана известная ранее гепатотоксичность ЛС [24, 32].

Лечение лекарственных поражений печени. В большинстве случаев первым этапом лечения является отмена лекарственного препарата, что само по себе может способствовать улучшению клинико-лабораторных данных. При развитии тяжелого гепатита требуется отмена препарата. Основные гепатопротекторы, используемые в лечении ЛБП: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов (адеметионин, орнитин-аспартат, α-липоевая кислота). При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикоиды. При ЛБП, протекающей по типу стеатоза/стеатогепатита, положительный эффект может быть достигнут при назначении ЭФЛ [4, 8].

Учитывая важную роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственного гепатита, представляется целесообразным назначение гепатопротекторов из группы ЭФЛ при различных формах ЛБП. Фосфолипиды регулируют проницаемость оболочки клетки для ионов, поддерживают процессы окисления и фосфорилирования в клетке и непосредственно в митохондриях. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, нормализуют их проницаемость. В спектр действия ЭФЛ входит также активация синтеза РНК, нормализация метаболизма белков, повышение содержания гликогена в печени, повышение детоксикационной функции печени, преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы, уменьшение уровня энергетических затрат печени, уменьшение и исчезновение жировой инфильтрации гепатоцитов, стабилизация физико-химических свойств желчи [15]. Мемброностабилизирующее и гепатопротекторное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьера функции мембран. Гепатопротекторное действие препарата основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени.

Представителем группы ЭФЛ является препарат эссливер форте (производства Nabros Pharma, Индия, ОАО «Нижфарм», Россия), представляющий собой комбинированный

препарат, содержащий ЭФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилиноцитол) [5, 10] в сочетании с витаминами В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР и Е. Витамины дополняют многочисленные эффекты фосфолипидов:

- витамин В₁ защищает мембранные клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т. е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуностимулятора;
- витамин В₂ — участник процессов регуляции высшей нервной деятельности;
- витамин В₆ служит коферментом для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен;
- витамин В₁₂ обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани;
- витамин РР (никотинамид) участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена;

– витамин Е — мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран.

Данные о несовместимости эссливер форте с другими лекарственными препаратами отсутствуют, что свидетельствует о целесообразности его использования в комплексной терапии различных заболеваний в качестве гепатопротектора. Особенно важна такая гепатопротекция у пациентов группы риска по лекарственному стеатозу/стеатогепатиту.

Г. М. Бондаренко и соавт. включили в комплексную терапию урогенитального трихомониаза эссливер форте с целью гепатопротекции [3]. При проведении исследований биохимических показателей крови, отражающих функцию печени у больных урогенитальным трихомониазом в двух сравниваемых группах, было установлено, что прием эссливер форте, содержащего ЭФЛ, параллельно с приемом имидазолов и антибиотиков позволил существенно снизить их негативный эффект в отношении гепатоцитов.

О. А. Чернов с целью защиты больных фтизиатрического профиля от побочных эффектов антибактериальной терапии исследовал гепатопротектор эссливер форте и сравнил его эффективность с другими гепатопротекторами растительного происхождения [13]. Выводы данного исследования: применение эссливер форте у пациентов с легочным туберкулезом, получающих массивную антибактериальную терапию, позволило значительно уменьшить количество и выраженность гепатотоксических реакций, избежать ситуаций, требующих временного прекращения полихимиотерапии, что сокращает сроки лечения и предотвращает развитие полирезистентности микобактерий туберкулеза; сохранить в схеме лечения один из наиболее эффективных препаратов (рифампицин); добиться лучших результатов противотуберкулезной терапии.

В. А. Поливанов выявил значительные экономические преимущества применения препарата эссливер форте перед препаратом эссенциале форте Н при стеатозе/стеатогепатите алкогольной этиологии [9].

Одним из исследований стал опыт применения эссливер форте в терапии жирового гепатоза и стеатогепатита, который проводился с ноября 2006 г. по март 2007 г. на

базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии [16]. В исследовании принимали участие пациенты с хроническими заболеваниями печени, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении. Пациенты, участвующие в исследовании, прошли курс терапии эссливер форте продолжительностью 12 недель (3 месяца). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что эссливер форте является препаратом выбора для больных с диагнозами стеатогепатит и жировая дистрофия печени.

Сравнительное исследование эффективности эссливер форте и эссенциале Н у пациентов с алкогольной болезнью печени в стадии стеатоза/стеатогепатита проводилось в четырех клинических центрах (Москва, Екатеринбург, Казань, Нижний Новгород). В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с диагностированной алкогольной болезнью печени. Было выявлено статистически достоверное незначительное различие общего клинического эффекта: у больных в группе эссливер форте — 48%, в группе эссенциале Н — 46%. В обеих группах было отмечено статистически и клинически значимое снижение выраженности астено-вегетативного синдрома, нормализация уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, альбумина, γ -глутамилтранспептидазы, глобулинов, общего белка, протромбина и щелочной фосфатазы и улучшение ультразвуковой картины (уменьшение размеров печени, снижение ее эхогенности и высоты «столба затухания звука» в печени). Кроме того, в группе эссливер форте наблюдалась статистически значимая положительная динамика уровня глюкозы, общего билирубина и непрямой фракции билирубина, α -амилазы в крови. В обеих группах отмечено восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови. Также было отмечено значимое улучшение оценок качества жизни в обеих группах больных. Оценка жизнеспособности и социальной активности после завершения терапии в группе эссливер форте была статистически значимо выше, чем в группе эссенциале Н. Таким образом, несомненно достаточно высокая клиническая эффективность эссливер форте [11].

Клинические исследования, проведенные с эссливер форте в России, еще раз доказывают высокую эффективность в лечении различных заболеваний печени ЭФЛ в комплексе с витаминами, которые применяются в гепатологии уже более 50 лет и также имеют большое количество положительных клинических наблюдений. Опыт использования гепатопротекторного комбинированного ЛС эссливер форте в клинической практике у больных с хроническими метаболическими заболеваниями печени показал, что препарат способствует замедлению трансформации гепатита любой этиологии в цирроз печени, нормализует липидный и углеводный профиль. За счет комплексного влияния на различные звенья патогенеза позволяет уменьшить количество одновременно принимаемых препаратов, способствует повышению комплémentности терапии и улучшению качества жизни [1].

Таким образом, эссливер форте имеет выраженный профиль безопасности. Он хорошо переносится больными и даже при длительном приеме редко вызывает побочные эффекты. Это обусловлено, прежде всего, сходством ЭФЛ и фосфолипидов организма. Безопасность при длительном приеме, хорошая переносимость и эффективность

позволяют отнести ЭФЛ к препаратам первой линии для профилактики и лечения различных форм лекарственно-индуцированных стеатозов/стеатогепатитов.

Литература:

1. Агаркова Е. В. Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны / Е. В. Агаркова // РМЖ. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 68–71.
2. Бацков С. С. Лекарственные поражения печени : учеб. пособие для слушателей / С. С. Бацков, А. В. Гордиенко. — СПб. : ВМедА, 2002. — 56 с.
3. Бондаренко Г. М. Эссливер Форте: обоснованная необходимость в комплексной терапии урогенитального трихомониаза / Г. М. Бондаренко, С. В. Унучко, Т. Д. Носовская // Клінічні спостереження. Дерматологія та венерологія. — 2010. — № 1. — С. 70–74.
4. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // Рус. мед. журнал. — 2001. — № 9. — С. 13–14.
5. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей (руководство для врачей) / В. Т. Ивашкин. — М.: «Дом М – Вести», 2002. — 111 с.
6. Ключарева А. А. Лекарственный гепатит / А. А. Ключарева // Медицинские новости. — 2007. — № 14. — С. 19–24.
7. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 11. — С. 16–21.
8. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Фармакология гепатопротекторов / В. Е. Новиков, Е. И. Климкина // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 2–20.
9. Поливанов В. А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н / В. А. Поливанов // Фармакоэкономика. — 2009. — № 1. — С. 7–11.
10. Справочник лекарств РЛС® <http://www.rlsnet.ru/>
11. Топорков А. С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / А. С. Топорков // РМЖ. — 2003. — № 14. — С. 836–838.
12. Ушkalova Е. А. Лекарственные поражения печени и регуляторные решения / Е. А. Ушkalova, Э. А. Коровякова // Рус. мед. журнал. — 2012. — № 1. — С. 36–41.
13. Чернов А. О. Опыт применения гепатопротектора «Эссливер форте» для коррекции побочных эффектов противотуберкулезной терапии / А. О. Чернов // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 12–38.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.) / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.
15. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Consilium medicum. — 2006. — № 8. — С. 37–44.
16. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, И. О. Ковязина, Н. А. Шапошникова // Consilium medicum. — 2007. — № 9. — С. 27–32.
17. Acute liver failure due to enalapril / M. Jeserich, C. Ihling, H. P. Allgaier [et al.] // Herz. — 2000. — Vol. 25. — P. 689–693.
18. Aithal G. P. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region / G. P. Aithal, M. D. Rawlins, Ch. P. Day // BMJ. — 1999. — Vol. 319. — P. 1541.
19. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: correlation of morphological and biochemical findings in an animal model / M. Pirovino, O. Muller, T. Zysset, U. Honegger // Hepatol. — 1988. — Vol. 8. — P. 591–598.
20. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders : report of an international consensus meeting / C. Benichou // J. Hepatol. — 1990. — Vol. 11. — P. 272–276.
21. Danan G. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries / G. Danan, C. Benichou // J. Clin. Epidemiol. — 1993. — Vol. 48. — P. 1323–1330.
22. Das S. K. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis / S. K. Das, D. M. Vasudevan // Indian J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 38. — P. 238–242.
23. Droste H. T. Chronic hepatitis caused by lisinopril / H. T. Droste, R. A. de Vries // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 95–98.
24. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel [et al.] // NEJM. — 2006. — Vol. 354. — P. 2191–2193.
25. Epatite da farmaci (Drug induced liver disease) / G. Gasbarrini, A. Grieko, L. Miele [et al.] // Ann. Ital. Med. Int. — 2001. — Vol. 16, Suppl. 4. — P. 1S–80S.
26. Farrell G. C. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis / G. C. Farrell // Falk Symposium 121-Steatohepatitis (NASH and ASH) / U. Leuschner, O. James, H. Dancygier. — Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2000.
27. Farrell G. C. Drugs and steatohepatitis / G. C. Farrell // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 185–194.
28. Fatty liver and drugs / A. Grieko, A. Forgione, L. Miele [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2005. — Vol. 9. — P. 261–263.
29. Inhibition by perhexiline of oxidative phosphorylation and the beta-oxidation of fatty acids: possible role in pseudo-alcoholic liver lesions / D. Deschamps, V. Debeco, C. Fisch [et al.] // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P. 948–961.
30. Labbea G. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies / G. Labbea, D. Pessayreb, B. Fromenty // Fundamental & Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol. 22. — P. 335–353.
31. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients : a meta-analysis of prospective studies / J. Lazarou, B. H. Pomeranz, P. N. Corey // JAMA. — 1998. — Vol. 279. — P. 1200–1205.
32. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity / W. M. Lee // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 474–485.
33. Lewis J. H. Drug-induced liver disease / J. H. Lewis, H. J. Zimmerman // Med. Clin. North. Am. — 1989. — Vol. 73. — P. 775–792.
34. Lullmann H. Drug-induced phospholipidoses II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine / H. Lullmann, R. Lullmann-Rauch, O. Wassermann // CRC Crit. Rev. Toxicol. — 1975. — Vol. 4. — P. 185–218.
35. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria / A. Grieko, B. Alfei, P. Di Rocco [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 973–975.

36. Ramipril-associated hepatotoxicity / E. Yeung, F. S. Wong, I. R. Wanless [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2003. – Vol. 127. – P. 1493–1497.
37. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J. Rochon, P. Protiva, L. B. Seeff [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P. 1175–1183.
38. Stravitz R. T. Drug-induced steatohepatitis / R. T. Stravitz, A. J. Sanyal // Clin. Liver Dis. – 2003. – Vol. 7. – P. 435–451.
39. Tamoxifen induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance / I. S. Elefsiniotis, K. D. Pantazis, A. Ilias [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 593–598.

УДК 616.36.–002–06:615.035.3

RU Степатогепатит — вариант лекарственного поражения печени

**Е. Ю. Плотникова¹, Е. В. Ержанова¹, Е. А. Талицкая²,
Е. Н. Баранова³**

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк, Россия

³Кузбасский областной гепатологический центр городской клинической больницы № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: лекарственная болезнь печени, лекарственно-индуцированный стеатоз печени, стеатогепатит, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды

Данная работа посвящена лекарственным поражениям печени, которые развиваются по типу стеатоза/стеатогепатита. Данная патология является не часто встречающейся, но если она развивается уже на фоне жировой дистрофии печени (алкогольной или неалкогольной), то течение ее может быть достаточно серьезным. Представлена классификация препаратов, которые вызывают различные варианты жировой дистрофии печени. Описаны патогенетические механизмы лекарственно-индуцированного повреждения печени по типу стеатоза/стеатогепатита. В разделе лечения лекарственно-индуцированного стеатоза/стеатогепатита приводятся современные данные о применении эссенциальных фосфолипидов как препаратов выбора при описываемой патологии. Препарат эсссливер форте является одним из эффективных средств, назначаемых как для профилактики, так и для лечения лекарственно-индуцированного стеатоза/стеатогепатита.

УДК 616.36.–002–06:615.035.3

UA Степатогепатит — варіант лікарського ураження печінки

**К. Ю. Плотнікова¹, О. В. Єржанова¹, О. А. Таліцька²,
Є. М. Баранова³**

¹Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

²Міська клінічна лікарня № 1, Новокузнецьк, Росія

³Кузбаський обласний гепатологічний центр міської клінічної лікарні № 3 ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія

Ключові слова: лікарська хвороба печінки, лікарсько-індукований стеатоз печінки, стеатогепатит, гепатопротектори, есенціальні фосфоліпіди

Дана робота присвячена лікарським ураженням печінки, що розвиваються за типом стеатозу/стеатогепатиту. Така патологія зустрічається не часто, але якщо вона розвивається вже на тлі жирової дистрофії печінки (алкогольної або неалкогольної), то її перебіг може бути досить серйозним. Представлена класифікація препаратів, які викликають різні варіанти жирової дистрофії печінки. Описано патогенетичні механізми лікарсько-індукованих уражень печінки за типом стеатозу/стеатогепатиту. У розділі лікування лікарсько-індукованого стеатозу/стеатогепатиту наведено сучасні дані про застосування есенціальних фосфоліпідів як препаратів вибору при описуваній патології. Препарат есслювер форте є одним з ефективних засобів, що призначаються як для профілактики, так і для лікування лікарсько-індукованого стеатозу/стеатогепатиту.

EN Steatohepatitis is a variant of the drug-induced liver disease

**E. Y. Plotnikova¹, Y. V. Yerzhanova¹, E. A. Talitskaja²,
Y. N. Baranova³**

¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

²City clinical hospital No 1, Novokuznetsk, Russia

³City clinical hospital No 3 n. a. M. A. Podgorbunsky, Kuzbass Regional Centre for Hepatology, Kemerovo, Russia

Key words: drug liver disease, drug-induced hepatic steatosis, steatohepatitis, hepatoprotectors, essential phospholipids.

This work is devoted to drug liver lesions that develop of the type of steatosis/steatohepatitis. This disease is not frequent, but if it has been developing on the background of hepatic steatosis (alcoholic or non-alcoholic), its course can be quite serious. The classification of drugs causing a variety of options of fatty liver is presented. We describe the pathogenetic mechanisms of drug-induced liver lesions of the type of steatosis/steatohepatitis. Chapter considering the treatment of drug-induced steatosis/steatohepatitis provides current data on the use of essential phospholipids as the drugs of choice upon the described pathology. The drug essliver forte is one of the effective means appointed for both prevention and treatment of drug-induced steatosis/steatohepatitis.

УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Статьи публикуются на русском и украинском, английском языках

2. Авторский оригинал состоит из двух экземпляров (одного – на бумаге, другого в электронном виде):

- текста (статья – до 12 страниц; обзор, проблемная статья – до 15 страниц; короткая информация – до 5 страниц);
- таблиц, рисунков, графиков, фотографий с добавлением электронных копий (см ниже);
- списка цитированной литературы (общее количество не должно превышать 50, при этом 50% из них должны быть не менее чем пятилетней давности);
- резюме на русском, украинском и на английском языках, которое должно содержать название статьи, фамилии и инициалы авторов, тест объемом не больше 0,5 страницы (для авторов, проживающих за пределами Украины, реферат на украинский язык будет переведен в редакции);
- индекс УДК.

3. Структура основного текста статьи должна соответствовать общепринятой структуре для научных статей. Так статьи, содержащие результаты экспериментальных исследований, в том числе диссертационных, состоят из следующих разделов: «Вступление», «Цель работы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы». Статьи должны включать следующие необходимые элементы: постановка проблемы в общем виде и ее связь с важными научными и/или практическими задачами; анализ последних исследований и публикаций, в которых положено начало решению данной проблемы и на которое опирается; выделение нерешенных прежде частей общей проблемы, которым посвящается указанная статья; формулирование целей статьи; изложение основного материала исследования с полным обоснованием полученных науч-

ных результатов; выводы этого исследования в данном направлении (Постановление Президиума ВАК Украины от 15.01.2003 г. «О повышении требований к профессиональным изданиям, внесенным в перечень ВАК Украины»).

4. На 1-й страницы текста помещают: 1) название статьи; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) учреждение, где работают авторы, город, страну (для иностранцев); 4) ключевые слова – от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице теста помещают: фамилию, имя, отчество, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний), e-mail автора, с которым может общаться редакция.

5. В связи с компьютерными технологиями подготовки журнала материалы принимают на дискетах 3,5 дюйма или по e-mail, набранные в редакторе Word for Windows (любой версии) гарнитурой «Times New Roman» 14 pt, через 1,5 интервала, без табуляторов, на странице размером А4 с полями по 20 мм со всех сторон. В тексте и заголовках не должно быть слов, набранных заглавными буквами. Для надежности сохранения материала просим помещать 2 копии файлов.

Таблицы должны быть выполнены гарнитурой «Times New Roman» 10 pt, без служебных символов внутри. Названия препаратов следует писать со строчной буквы.

6. Электронные копии рисунков принимаются в формате TIFF (не меньше 300 dpi); графиков и схем – в формате EPS или AI.

7. Все единицы приводятся в СИ.

8. Список литературы оформляется на отдельных страницах. Источники цитируются в алфавитном порядке (иностранные источники отдельно). Ссылки в тексте отмечаются цифрами в квадратных скобках.

9. Контактные данные:

Губергриц Наталья Борисовна profnbg@ukr.net

ПОРЯДОК ОТБОРА И РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ АВТОРСКИХ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ»

Для обеспечения надлежащего профессионального уровня публикаций в журнале «Вестник Клуба панкреатологов» (далее — Вестник) редакционная коллегия осуществляет рассмотрение статей, их подготовку к публикации и издание в такой последовательности:

- проверка соблюдения требований к оформлению и регистрация статьи;
- предварительное рассмотрение рукописи и направление ее на рецензирование членам редколлегии или экспертной группе;
- рецензирование статьи (минимальный срок — 5 дней, максимальный срок — 21 день) и, при наличии замечаний, направление авторам на доработку;
- формирование очередного номера из доработанных авторами, позитивно отрецензированных статей и окончательное утверждение его содержания главным редактором;
- редактирование и печать выпуска в издательстве RedMed.

1. Проверка соблюдения требований к оформлению статьи включает определение соответствия техническим требованиям к оформлению, предъявляемых редакционной коллегией Вестника.

2. Предварительное рассмотрение рукописи статьи осуществляется ответственным секретарем журнала и, при наличии положительного заключения, передается на анонимное рецензирование эксперту или группе в течение отведенного срока (5–21 день).

3. После рецензирования научного содержания рукописи статьи оформляется экспертное заключение установленной формы, которое передается для рассмотрения секретарю журнала.

4. При наличии положительного экспертного заключения и соблюдения требований к оформлению рукописи статьи редакционной коллегией выносится решение о включении публикации в очередной номер журнала. Автора извещают о принятом решении.

5. При несоблюдении требований по оформлению рукописи статьи и/или наличии экспертного заключения с замечаниями редакционная коллегия отправляет представленную статью на доработку.

6. Из числа отрецензированных и проверенных статей формируется очередной номер журнала, который подписывается в печать главным редактором по решению Ученого совета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (г. Лиман).

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ІІІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ **VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**

Інновації в медицині – здоров'я нації

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- Компанія LMT

Генеральний партнер:

TOSHIBA Leading Innovation >>

MEDICA EXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН 30 **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ**

ЕКСПОНЕНТІВ 350 **ДОПОВІДАЧІВ**

ВІДВІДУВАЧІВ 11 000 **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

25–27 КВІТНЯ 2017
Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-б

ХІТПАЛАЗА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер: **Ідеалекс**

Генеральний інформаційний партнер: **ПРАКТИКА УПРАВЛІННЯ МЕДИЧНИМ ЗАКЛАДОМ**

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO: **Аптека**

Офіційні інформаційні партнери:

- УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
- Часопис MEDOPERT
- МЕДІАПОРТА

Генеральний інтернет-партнер: **ЗДОРОВІ-ІНФО**

3 питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

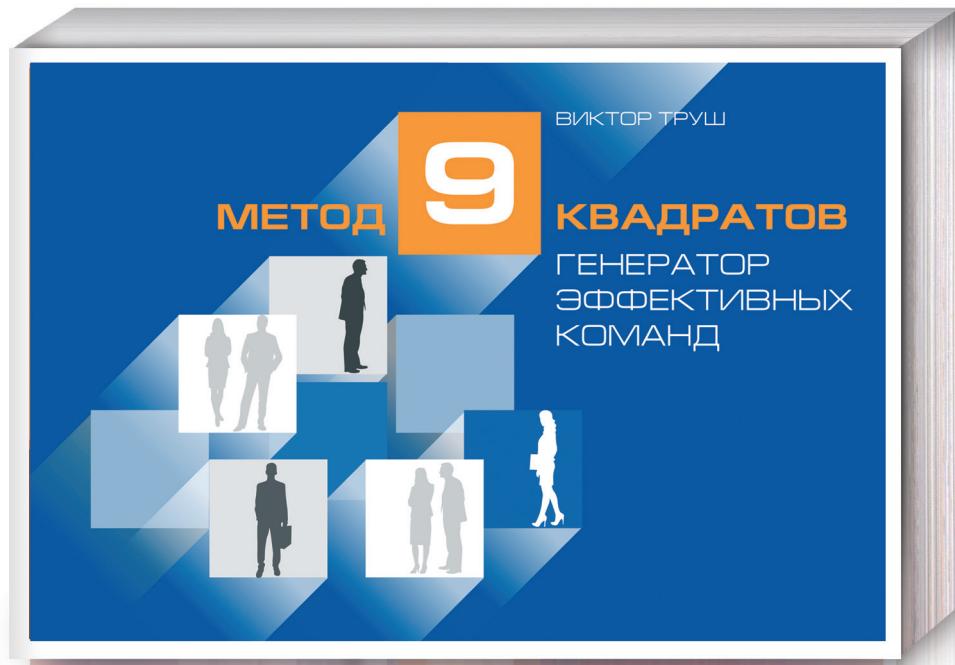
3 питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



«Невозможно лозунгами и командообразующими мероприятиями создать команду. Команда создается только эффективной кадровой политикой»

Виктор Труш



Если вы планируете нанимать людей или у вас уже есть коллектив, вам без этой книги не обойтись. Здесь описана методика формирования команды, основанная на принципе ментальной зрелости подчиненных и руководителей. Данная методика позволит вам сформировать команду, которая будет эффективнее, управляемее и экономичнее любого коллектива. Команду по методу 9 квадратов можно создать при нехватке качественных кадров на рынке и при значительном дефиците бюджета. Желаю вам удачи.



Закажите книгу уже сегодня!

Обращайтесь в редакцию по телефону

050 500 67 03

или пишите на эл. почту redmed.info@gmail.com

Отправка «Новой Почты» в течение часа после заявки

НОЯБРЬ 2016						
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

250 грн

ДЕКАБРЬ 2016						
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

320 грн

ЯНВАРЬ 2017						
Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

390 грн

ВНИМАНИЕ!

Для всех редакционных подписчиков журнала
«Приватний лікар» 2016 и 2017 года действует
50% СКИДКА НА ПОКУПКУ КНИГИ



Пробіз

капсули № 30

Унікальний мультибіотик.
Комплекс сахароміцетів, лакто- і біфідобактерій



Може застосовуватись:

- ✓ з першого дня прийому антибіотика¹
- ✓ для відновлення нормальної мікрофлори²
- ✓ при синдромі подразненого кишківника³
- ✓ з метою зміцнення імунітету⁴

Показання:

Рекомендується в якості допоміжної терапії при дисбіозі кишківника, антибіотико-асоційованій діареї, СПК, в схемах антихелікобактерної терапії

Склад: Кожні 500 мг твердої желатинової капсули містять:

Lactobacillus acidophilus	2 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus rhamnosus	1.5 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus plantarum	1.5 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus reuteri	1 x 10 ⁹ КУО
Lactobacillus casei	1 x 10 ⁹ КУО
Bifidobacterium bifidum	1 x 10 ⁹ КУО
Saccharomyces boulardii	2 x 10 ⁹ КУО
Всього	10 x 10 ⁹ КУО

живих пробіотичних організмів. Допоміжні речовини: лактоза, аеросил, стеарат магнію.

Діти: Можна застосовувати, починаючи з народження, але, враховуючи

лікарську форму (капсули), рекомендовано використовувати дітям старше 6 років. Дітям до 6 років, які не в змозі проковтнути капсулу, – перед вживанням капсулу потрібно розкрити і змішати її з невеликою кількістю води або молока.

Можлива побічна дія: Невідома

Схема прийому:

Приймати по 1 капсулі 1-2 рази на день. Для визначення тривалості терапії рекомендується консультація лікаря. Не запивати дуже холодною або дуже гарячою водою.

ТОВ "Органосін ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33

Реєстраційні свідоцтва: РП № UA / 8968/01/01 від 23.09.2013 до 23.09.2018.

1. Sazawal et al. 2006; 2. О. Я. Бабак «Антихелікобактерна терапія. Акцент на пробіотиці». 3. С. М. Ткач «Ефективність мультикомпонентного пробіотика у лікуванні СПК та АДД».

4. Г. А. Анохіна «Обережно харчові продукти» Участковий врач. Ексклюзивний випуск 2016 р.