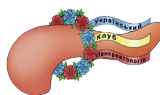


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №2 от 12.10.2016 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

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

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

ISSN 2077 – 5067

Журнал входит в Перечень научных периодических
специализированных изданий 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 периодиче-
ских изданий Украины «Наукова періодика України» Нацио-
нальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского,
в наукометрические базы данных e-library.ru, Science Index

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория
Медицинского Бизнеса»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 13.02.2017
№ заказа: 1579-023
Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стещенко, 1, оф. 1
03148, г. Киев, Украина.
тел/факс +38 044 500 87 03
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Н. Б. Губергриц,
Лиман, Украина**

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

П. Г. Кондратенко, Лиман, Украина
С. В. Весёлый, Лиман, Украина

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Н. Агибалов, Запорожье, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Л. С. Бабинец, Тернополь, Украина
Г. Д. Фадееенко, Харьков, Украина
И. В. Хомяк, Киев, Украина
Т. Н. Христинич, Черновцы, Украина
О. В. Швеца, Киев, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В. В. Аржаев, Черкассы, Украина
Э. И. Архий, Ужгород, Украина
О. Я. Бабак, Харьков, Украина
О. А. Бондаренко, Львов, Украина
Л. В. Винокурова, Москва, Россия
А. Э. Дорощев, Киев, Украина
Н. В. Драгомирецкая, Одесса, Украина
Л. В. Журавлёва, Харьков, Украина
М. М. Каримов, Ташкент, Узбекистан
А. П. Кошель, Томск, Россия
Е. Ю. Плотникова, Кемерово, Россия
О. П. Ревко, Чернигов, Украина
И. Н. Скрипник, Полтава, Украина
Г. М. Ходжиматов, Андижан, Узбекистан

НА ОБЛОЖКЕ



GIOVANNI SANTORINI
(1681–1737)

По иронии судьбы в Падуе был описан не только главный, но и до-
бавочный панкреатический проток
(санториниев проток — ductus
Santorinii). Leueger и Lassaigue среди
прочих экспериментальных живот-
ных использовали лошадей: вскры-
вали брюшную полость, извлекали
кишечник с целью препарировать
двенадцатиперстную кишку, разре-
зали её вдоль. При этом они обна-
руживали два сосочка, которыми
открывались холедох и протоки
поджелудочной железы в дуоде-
нальный просвет: в большем сосоч-
ке открывались холедох и вирсун-
гианов проток, в меньшем — второй
проток поджелудочной железы.
Предыдущие исследователи иногда
обнаруживали второй проток под-
желудочной железы, но относили
его к аномалиям развития. В част-
ности, этот второй проток обнару-
живал и Wirsüng. Только в 1775 г.
Michele Girardi опубликовал анато-
мические исследования Giovanni
Domenico Santorini, где второй про-
ток поджелудочной железы был
описан уже не как аномалия, а как
нормальное анатомическое образо-
вание. Но работа Santorini была
проигнорирована, а дополнитель-
ный проток был «открыт» повторно
Claude Bernard. Позже справедли-
вость была восстановлена, и проток
назван «санториниевым».

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	4
--------------------------------------	---

ОБЗОРЫ

Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, Сендай, Япония, август 2016 г.) Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Д. Зубов, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко	5
Трофологическая недостаточность и ее коррекция у пациентов с хроническим панкреатитом Н. С. Гаврилина, Г. А. Седова, С. Д. Косюра	13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вікові особливості морфометричних змін екзокринного апарату підшлункової залози А. П. Мокра, А. Г. Шульгай, О. І. Пелешок	18
Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF-α С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова	21
Особенности гистоструктуры поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите I и II типов: связь с уровнем IgG4-положительных плазматических клеток Ю. А. Гайдар, Н. Ю. Ошмянская, А. П. Галенко	28
Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Парунян	32
Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька	38

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема Л. В. Винокурова, И. Е. Хатьков, Р. Е. Израилов, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, К. А. Никольская, М. А. Агафонов, А. В. Андрианов	41
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии Я. С. Циммерман	46
Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия — что дальше? Е. Ю. Плотникова, А. П. Рубан, А. Д. Багмет	55

Н. Б. Губергриц

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

Дорогие коллеги!

Наступил 2017 год, и мы все ждем от него мира, спокойствия, решения насущных проблем. Наш вклад в это решение тоже важен: ведь мы с вами можем и должны сделать все возможное для улучшения здоровья людей. А наш Клуб располагает необходимой современной информацией о диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы. Небольшая часть этой информации представлена в настоящем номере Вестника Клуба. Открывается журнал обзором о достижениях панкреатологии, которые были представлены на объединенной встрече Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов в г. Сендай, Япония, в августе 2016 г. К счастью, мне удалось участвовать в работе конгресса. Достижения японской панкреатологии представляются «космическими». Но мы должны с ними знакомиться, стараться действовать в соответствии с новыми эффективными направлениями панкреатологии. В разделе «Обзоры» опубликована также важная, на наш взгляд, статья Н. С. Гаврилиной с соавт. о диагностике и лечении трофологической недостаточности при хроническом панкреатите. Данный обзор имеет практическую направленность, и в этом его ценность.

Представляют интерес результаты оригинальных исследований не только в области клинической панкреатологии (статьи С. И. Иващука с соавт., проф. Л. С. Бабинец с соавт., В. В. Чернявского с соавт.), но и данные гистологических исследований поджелудочной железы в аспекте ее возрастных изменений (статья А. П. Мокрой с соавт.) и при аутоиммунном панкреатите (статья д-ра мед. наук Ю. А. Гайдара с соавт.).

Проф. Л. В. Винокурова с соавт. поделились с нами интересным и поучительным клиническим наблюдением дуоденальной дистрофии с соответствующими ей изменениями поджелудочной железы. Такой диагноз все чаще ставится в клинике, хотя в прежние годы эта патология считалась экзотической.



Статья проф. Е. Ю. Плотниковой, как всегда, обращает внимание на важные для врача проблемы гастроэнтерологии. Неординарный подход и взгляд автора на проблему постхолецистэктомического синдрома заставляет задуматься над показаниями к холецистэктомии и тактикой ведения пациентов как до, так и после операции.

«Жемчужиной» номера является философская и, в то же время, конкретная статья нашего корифея проф. Я. С. Циммермана о стойких заблуждениях современной гастроэнтерологии. Как всегда, Яков Саулович обосновывает и аргументированно отстаивает свои взгляды, а также, по большому счету, основы классической клинической медицины. Вот у кого нужно учиться и учиться! Блестящий ум! А ведь профессору идет 95-й год! Горжусь его не просто хорошим, а практически родственным отношением ко мне. Горжусь тем, что Яков Саулович, когда я была осенью 2016 г. у него в Перми и выступала перед гастроэнтерологами, сказал врачам, что я не только внучка его Учителя, но и дорогой друг. Яков Саулович очень строг к людям, так что его оценка много значит. Не скрою, что, как обычно, профессор после моих лекций не хвалил их, а высказал некоторые критические замечания. Они очень точные и верные, помогают и настраивают на углубление понимания проблем.

Всем коллегам традиционно желаю всего самого доброго! Успехов, здоровья, мира!

Новости мировой панкреатологии

(по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, Сендай, Япония, август 2016 г.)

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, А. Д. Зубов,
Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко**
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ранний панкреатит, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, современные методы диагностики заболеваний поджелудочной железы, лечение патологии поджелудочной железы

4–7 августа 2016 г. в г. Сендай (Япония) состоялась объединенная встреча Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов. На встрече были доложены последние достижения в области диагностики и лечения самых различных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) [7].

На конгрессе обсуждалось много проблем, касающихся аденокарциномы ПЖ, нейроэндокринных и кистозных опухолей ПЖ, острого и хронического панкреатита (ОП и ХП), неалкогольной жировой болезни ПЖ (НАЖБПЖ). В рамках данной статьи мы осветим лишь те аспекты, которые касаются диагностики и лечения нехирургических заболеваний (ХП, НАЖБПЖ).

Начнем с роли ожирения в патогенезе заболеваний ПЖ и с НАЖБПЖ как относительно новой и менее известной практическому врачу патологии.

К. Hosono et al. (Япония) доложили гипотезу патогенеза рака ПЖ при метаболическом синдроме (рис. 1). Причиной ожирения являются избыток жиров в пищевом рационе и гиподинамия. Висцеральное ожирение, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности, увеличению содержания инсулина в крови. Гиперинсулинемия, характерная для метаболического синдрома, оказывает митогенный эффект. В то же время, метаболический эффект, свойственный инсулину, не реализуется из-за инсулинорезистентности. Сахарный диабет 2-го типа на фоне ожирения приводит к пролиферации панкреатических протоков, их блокированию и деструкции, затем — к латентному ХП. При этом развиваются протоковая метаплазия, затем дисплазия и рак ПЖ. Формированию аденокарциномы способствуют генетическая предрасположенность и гиперин-

сулинемия. При метаболическом синдроме развиваются неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и нередко желчнокаменная болезнь (рис. 1).

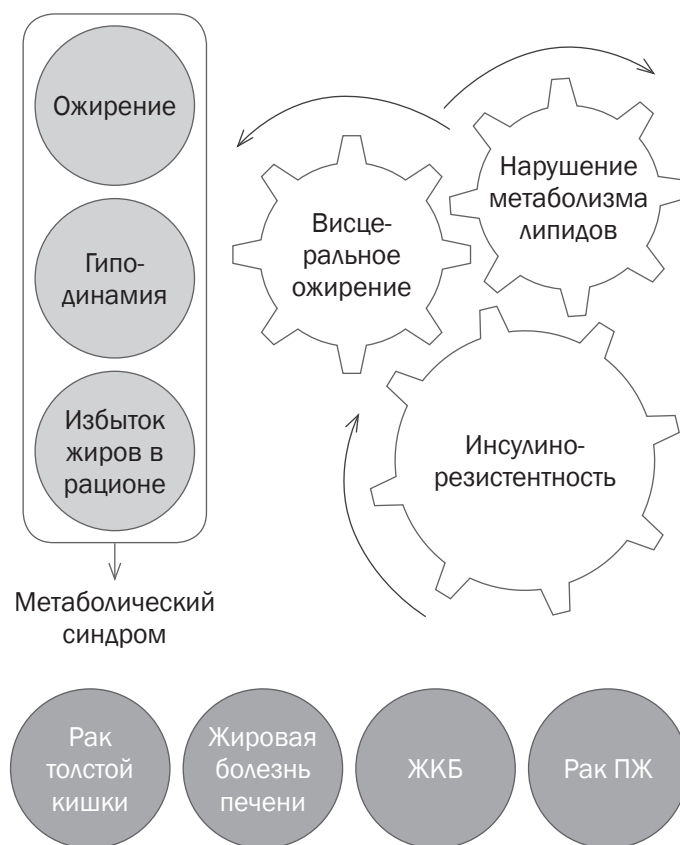


Рис. 1. Патогенез рака различной локализации при метаболическом синдроме (по К. Hosono et al., 2016 [12]).

К. Hosono et al. обследовали 149 пациентов с раком ПЖ и 547 здоровых. Объем висцеральной жировой ткани измеряли с помощью специального режима компьютерной томографии (КТ). Было получено, что площадь висцерального жира достоверно позитивно коррелирует с риском рака ПЖ, и эта площадь существенно больше у больных в сравнении со здоровыми. Площадь подкожной жировой ткани не имела существенного отличия у больных и здоровых.

К. Lin et al. (Япония) провели эпидемиологическое исследование «Ожирение и рак ПЖ» (мультицентровое исследование типа случай-контроль, ограниченное Японией). В исследование вошли более 110 тыс. пациентов из 45 регионов Японии за период 1990–2009 гг.). Авторы не получили достоверной корреляции между индексом массы тела и риском рака ПЖ, что объяснили относительной редкостью ожирения в популяции стран Азии, в частности, в Японии. В то же время, в популяции населения США доказана положительная ассоциация между индексом массы тела и риском рака ПЖ (рис. 2).

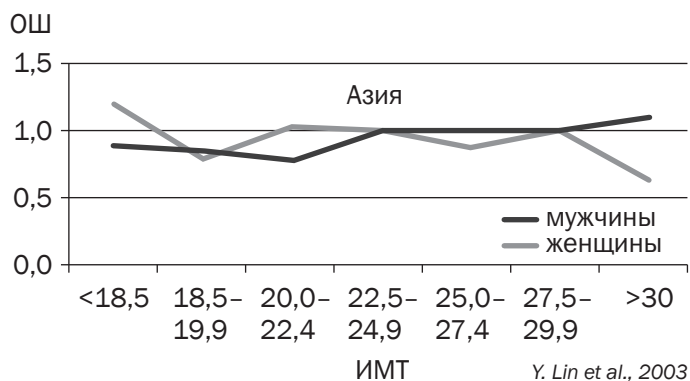
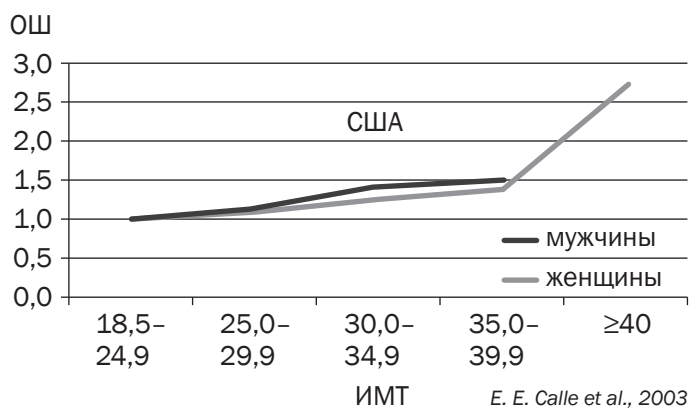


Рис. 2. Соотношение между отношением шансов (ОШ) развития рака ПЖ и индексом массы тела в американской (вверху) и азиатской (внизу) популяциях (по Е. Е. Calle et al., 2003 [9] и Y. Lin et al., 2013 [1]).

Лечение НАЖБПЖ до настоящего времени не разработано. В этом отношении перспективным представляется экспериментальное исследование К. Minato et al. (Япония). Авторы проводили гистологическое исследование ПЖ мышей с ожирением и без него. Изучение ПЖ выполнялось до лечения и после него. Лечение состояло в ограничении жира в пище (1-я группа) или в ограничении жира в сочетании с регулярной физической нагрузкой — бег 6 дней в среднем (1711 ± 458) м/день (2-я группа). Животные с нормальной массой тела составили контрольную группу. У мышей с ожирением до лечения отмечали наличие капель жира в ацинарных клетках, фиброз паренхимы, нарушение структуры β-клеток. У мышей с ожирением масса ПЖ, уровень глюкозы и триглицеридов в крови, содержание амилазы в ткани ПЖ были достоверно повышены. В крови определялись увеличенные показатели интерлейкина-6 и маркера стресса эндоплазматического ретикулаума (ХВР-1), инсулина (инсулинорезистентность).

После лечения достоверное улучшение гистологической картины и биохимических показателей достигнуто во 2-й группе животных (рис. 3).

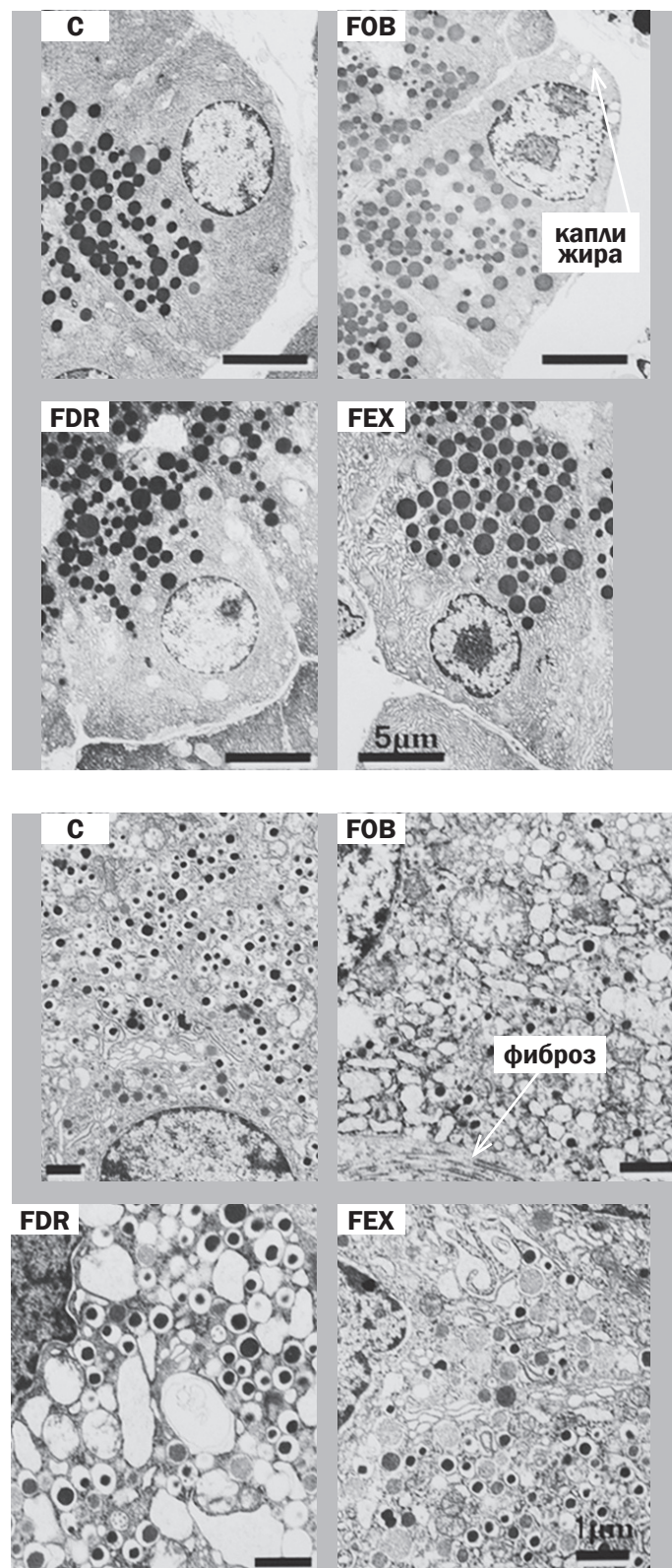


Рис. 3. Результаты экспериментального исследования лечения НАЖБПЖ — объяснение в тексте (по К. Minato et al., 2016 [8]). Вверху — ацинарные клетки, внизу — β-клетки. С — контроль (без ожирения); FOB — ожирение; FDR — ограничение жира в рационе; FEX — ограничение жира + регулярные упражнения — бег 6 дней в среднем (1711 ± 458) м/день.

R. Igarashi et al. (Япония) доложили о клиническом наблюдении пациента 82 лет, страдающего сахарным диабетом и колоректальным раком. У пациента при КТ выявлено очаговое образование головки ПЖ. По результатам тонкоигольной биопсии под контролем эндо-

сонографии образование оказалось фокальной жировой инфильтрацией ПЖ. Авторы проанализировали данное наблюдение в соответствии с дифференциально-диагностическими рекомендациями K. Satomi et al. et al. (2006) [6] (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика очаговых образований ПЖ по результатам радиологических исследований (по K. Satomi et al., 2006 [6])

	Аденокарцинома	Нейроэндокринная опухоль	Липома	Липосаркома	Фокальная жировая инфильтрация
КТ без контрастирования	Изо-	Изо-	Снижение	Снижение	Снижение — изо-
КТ с контрастированием	Отсроченное контрастирование	Раннее контрастирование	Не контрастируется	Контрастируется	Контрастируется
MPT	T1: снижение T2: изо-повышение DWI: повышение	T1: снижение T2: повышение DWI: повышение	T1: повышение T2: повышение	T1: повышение T2: повышение DWI: повышение	T1: снижение T2: снижение DWI: повышение
Отображение химического сдвига (подавление жировой ткани) противофаза	Изо-	—	—	—	Гипо-
ЭндоУЗИ	Гипо-	Гипо-	Гипер-гипо-	Гипер-гипо-	Гипер-гипо-

Примечания: MPT — магнитно-резонансная томография; DWI — диффузионно-взвешенное исследование.

Несколько докладов были посвящены НАЖБП, развившейся после панкреатэктомии или резекции ПЖ. Одной из причин НАЖБП является мальнутриция, которая развивается при ряде заболеваний органов пищеварения, в т. ч. при внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

K. Ishido et al. (Япония) обследовали 128 больных после операций на ПЖ. Наблюдение проводили в течение года после операции (КТ, нутритивный статус). По данным КТ, НАЖБП развилась в 19 случаях. Развитие НАЖБП ассоциируется с атрофией культи ПЖ, расширением вирсунгианова протока, трофологической недостаточностью и атрофией m. iliopsoas.

Y. Uesato et al. (Япония) обследовали 64 больных, перенесших операции на ПЖ. Изучали нутритивный статус в зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП. Уровень альбумина и общего белка был достоверно ниже у больных с НАЖБП. Авторы сделали вывод, что больным после панкреатодуоденэктомии необходимо назначать минимикросферический ферментный препарат, т. е. креон. Он необходим как с целью заместительной терапии при панкреатической недостаточности, так и с целью профилактики развития НАЖБП.

Необходимость и целесообразность назначения именно креона подтвердили S. Sato et al. (Япония). Авторы обследовали 57 больных после панкреатодуоденэктомии: непосредственно после операции, через 1 и 6 мес. 29 пациентов получали креон в дозе 50–90 тыс. ЕД на основной прием пищи и 25–30 тыс. ЕД на промежуточный прием пищи, 28 пациентов — микротаблированный

ферментный препарат (контроль). На рис. 4 представлены результаты исследования. Оказалось, что лечение креоном снижает частоту развития НАЖБП почти в два раза. Это обусловлено физиологическим пассажем минимикросфер, отсутствием асинхронизма эвакуации из желудка минимикросфер и химуса, большой площадью соприкосновения минимикросфер и химуса.

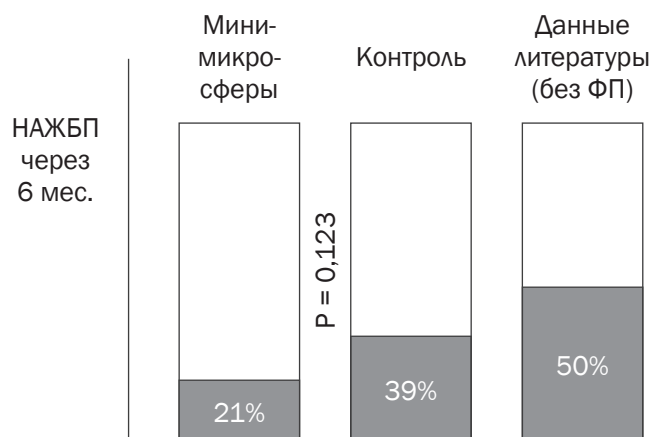


Рис. 4. Профилактика развития НАЖБП после панкреатодуоденэктомии при назначении креона, микротаблированного ферментного препарата и по данным литературы (по S. Sato et al., 2016 [4]). ФП — ферментный препарат. Данные литературы (без ФП) — [5].

Ж. У. Тајима et al. (Япония) представили результаты гистопатологического исследования фиброза ПЖ для оценки риска рака (рис. 5). Авторы исследовали ткань ПЖ 83 пациентов, перенесших панкреатоуденэктомию, и 43 пациентов, перенесших дистальную резекцию ПЖ по поводу аденокарциномы (т. е. исследовали операционный материал). Проводили измерение размера фиброзной ткани (междольковый фиброз, внутريدольковый фиброз), оцени-

вали активность звездчатых клеток ПЖ. Оказалось, что степень фиброза ПЖ положительно коррелирует с уровнем гликозилированного гемоглобина в крови (рис. 6), а активность звездчатых клеток имеет положительную ассоциацию с прогрессированием аденокарциномы. Эти данные, на наш взгляд, являются важными предпосылками для разработки лекарственных средств, тормозящих развитие фиброза и активность звездчатых клеток ПЖ.

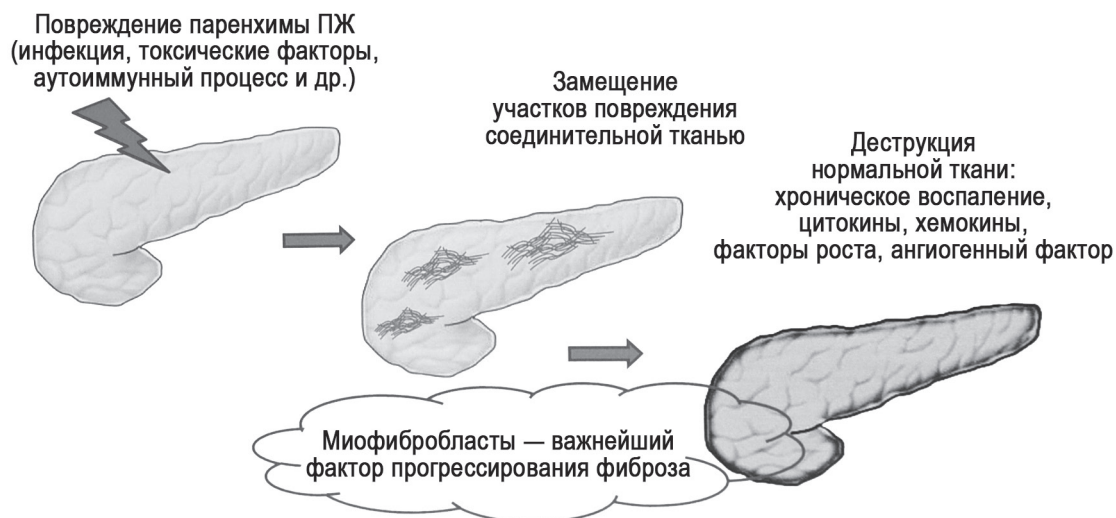


Рис. 5. Патогенез фиброза ПЖ (по Ж. У. Тајима et al., 2016 [10]).

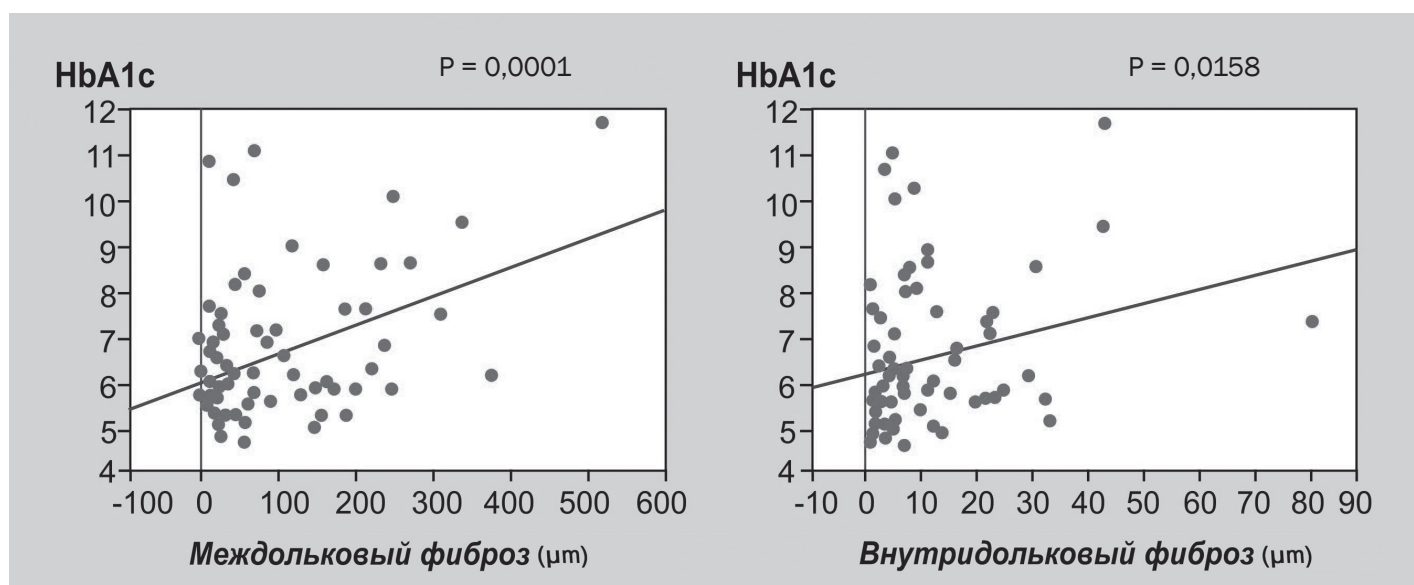


Рис. 6. Корреляции между выраженностью фиброза ПЖ и показателями гликозилированного гемоглобина (по Ж. У. Тајима et al., 2016 [10]).

К. Кикута et al. (Япония) доложили о консервативном лечении ХП в Японии. Авторы оценили результаты терапии более 4 тыс. больных, которых лечили в соответствии с рекомендациями Японского панкреатологического общества. Все пациенты получали рекомендации по отказу от алкоголя. У 40% больных достигнута реальная абстиненция, из них в 20% случаев — временное облегчение боли, в 13,4% случаев абстиненция в отношении уменьшения боли была неэффективной.

Около половины пациентов получали внутрь ингибитор протеаз камостат мезилаат: для предотвращения обострений, облегчения боли, торможения прогрессирования заболевания, лечения обострения панкреатита.

Эндоскопическое извлечение конкрементов было эффективно в 80% случаев. Показания к стентированию главного панкреатического протока: стриктуры протока, необходимость дренирования кисты или лечения внутренней фистулы, pancreas divisum.

Результаты стентирования:

- 60% больных не нуждались в повторном стентировании;
- 22,5% больных — необходимо повторное стентирование;
- 7,9% больных направлены на оперативное лечение.

Показания к ферментной терапии:

- мальдигестия у 68% (для лечения трофологической недостаточности назначали креон);
- боль у 36% (для купирования боли назначали виоказе);
- снижение массы тела у 16%.

Лечение сахарного диабета:

- 40% пациентов получали инсулин;
- 30% больных получали пероральные сахароснижающие препараты.

Проф. D. Whitcomb (США) рассказал о работе над новыми международными рекомендациями по диагностике и лечению ХП. Сформулировано новое *определение*: ХП — патологический фибро-воспалительный синдром у индивидуумов с генетическими, внешними и/или други-

ми факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического ответа на повреждение паренхимы или стресс.

Характеристики ХП. Общие признаки при установленном диагнозе ХП и на его поздних стадиях включают атрофию и фиброз паренхимы, абдоминальную боль, неравномерность протоков и их стеноз, кальцификацию, нарушение внешне- и внутрисекреторной ПЖ, дисплазию.

На примере наследственного панкреатита проф. D. Whitcomb показал, что в течении ХП есть латентный период до появления клинических проявлений (рис. 7 — период до 20 лет). На основе анализа течения ХП и наличия латентного периода без клинических проявлений разработана гипотеза «цепочки» патологии ПЖ, ведущая от ОП до аденокарциномы ПЖ (рис. 8). В этой цепочке впервые предложен термин «ранний ХП», соответствующий латентному периоду течения ХП. Были также представлены характеристики каждого этапа течения патологии ПЖ (табл. 2), обоснование выделения на практике диагноза раннего ХП (рис. 9).

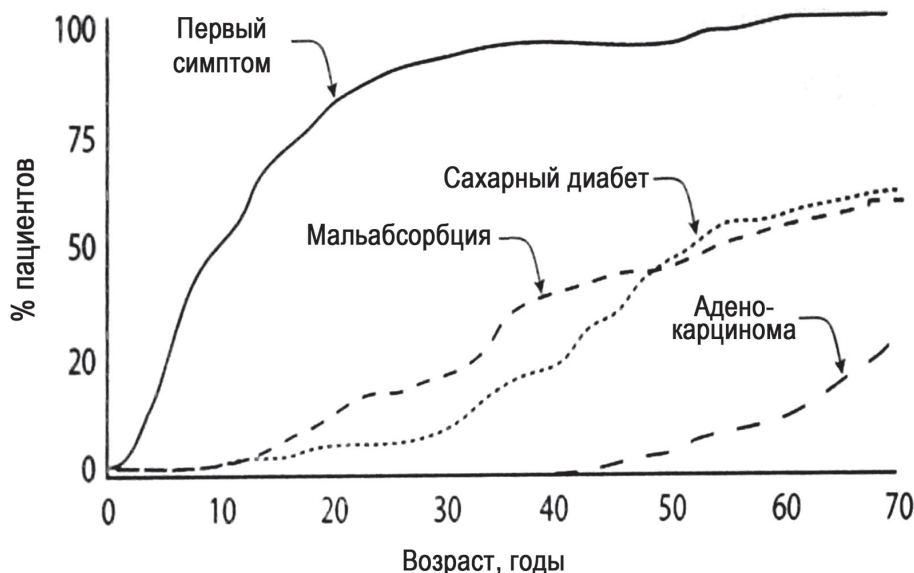


Рис. 7. Течение ХП на примере наследственного панкреатита (по N. R. Howes et al., 2004 [3]).

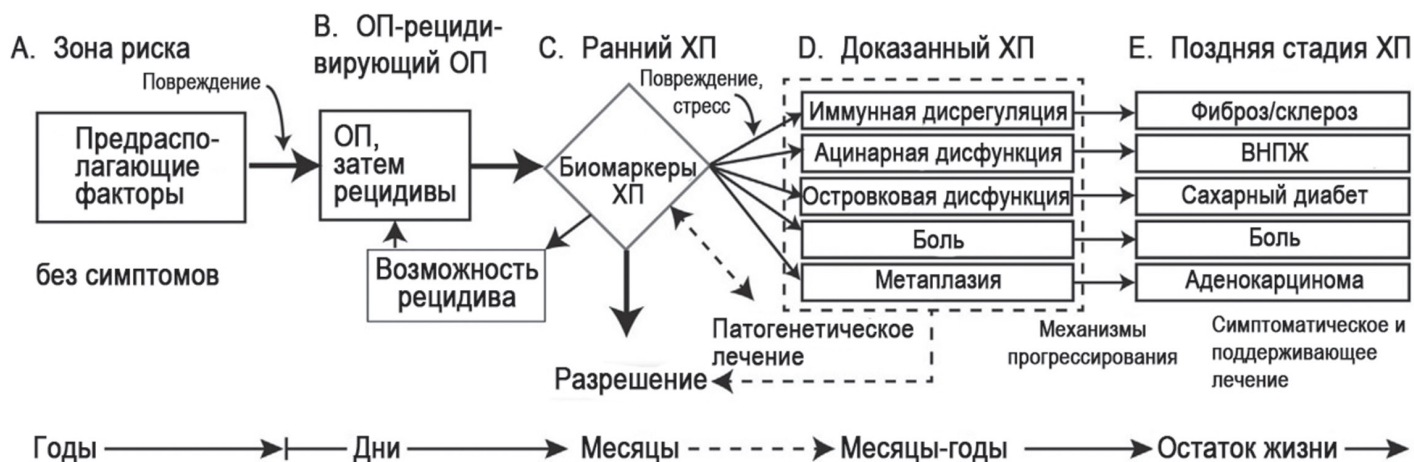


Рис. 8. Стадии течения патологии ПЖ (по D. Whitcomb et al., 2016 [2]).

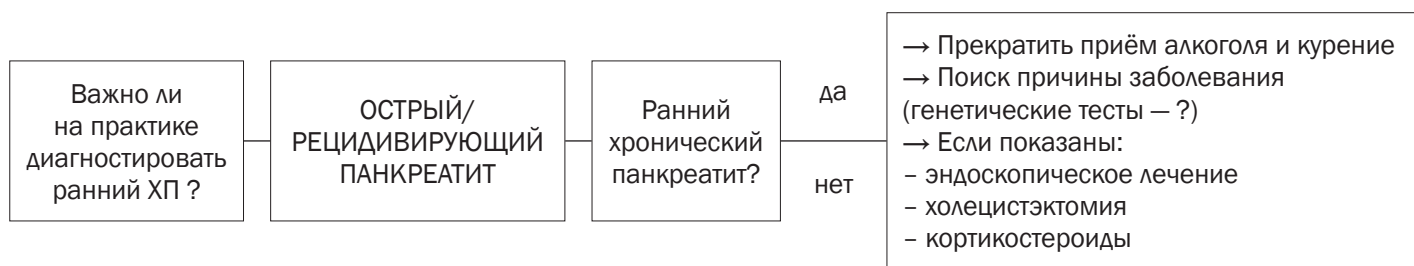


Рис. 9. Обоснование целесообразности выделения диагноза раннего ХП (по D. Whitcomb et al., 2016 [2]).

Таблица 2

Характеристика стадий патологического процесса ПЖ (по D. Whitcomb et al., 2016 [2])

	Стадия В	Стадия С	Стадия D	Стадия E
	ОП/рецидивирующий ОП	Ранний ХП	Доказанный ХП	Поздний ХП
Другие определения	Единичный (завершённый) эпизод ОП	Промежуточная	Определённая	Определённая
	Рецидивирующий ОП			
Сущность	Естественный воспалительный ответ на острое повреждение ПЖ	Персистирование воспаления с наличием биомаркеров ХП, которое не соответствует диагностическим критериям доказанного или позднего ХП	Ассоциированная с воспалением патология и/или дисфункция двух или более биологических систем	Ассоциированная с воспалением патология и недостаточность двух или более систем
Характеристики	Характерны острая абдоминальная боль, подъём активности ферментов в 3 и более раза, характерные результаты визуализации	Персистирование пост-ОП: боль, гиперферментемия, маркеры воспаления, результаты визуализации	Методы визуализации подтверждают фиброз, кальцификацию, атрофию ПЖ; нарушение толерантности к глюкозе; панкреатическая боль	В процессе исследования
Фиброз	Пересмотренные критерии классификации Атланта			
Маркеры наличия заболевания	Пересмотренные критерии классификации Атланта	ЭндоУЗИ КТ МРТ	ЭндоУЗИ КТ МРТ	ЭндоУЗИ КТ МРТ
Биомаркеры активности заболевания	Пересмотренные критерии классификации Атланта	В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования
Внешнесекреторная недостаточность ПЖ	Не прогнозируема	Снижение результатов функциональных тестов до 70% нормы	Снижение результатов функциональных тестов до 70–10% нормы	Снижение результатов функциональных тестов до менее чем 10% нормы
Маркеры наличия заболевания		В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования
Биомаркеры активности заболевания	С-реактивный белок	В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования
Панкреатогенный сахарный диабет	Впервые развившийся (при панкреонекрозе)	Гликемия корректируется диетой	Сахароснижающие препараты, инсулин	Зависимость от инсулина. Гипогликемии
Маркеры наличия заболевания		В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования
Биомаркеры активности заболевания	С-реактивный белок	В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования

В дискуссии выступил проф. L. Frulloni (Италия), который привел аргументы «за» и «против» такого диагноза. «За»: объяснение болевого синдрома, своевременный прогноз, выделение больных с повышенным риском рака ПЖ, возможность сравнения данных различных исследователей. «Против»: отсутствие специфической антифибротической, противовоспалительной терапии, т. е. ранняя диагностика ХП не повлияет на прогрессирование заболевания; сложно диагностировать → большие финансовые расходы; более поздняя диагностика не влияет на клинический исход; многие больные не имеют симптомов на стадии раннего ХП, а диагноз устанавливается на стадии доказанного или позднего ХП при наличии клинических симптомов, т. е. лечение в любом случае будет назначено при появлении симптомов. Мы можем согласиться с аргументами проф. L. Frulloni. На наш взгляд, диагноз раннего ХП на настоящем этапе невозможен в клинической практике. Необходимо более широкое распространение эндосонографии, что даст возможность устанавливать диагноз раннего ХП.

В этом отношении интерес представляет исследование K. Ohtsubo et al. (Япония), которые предложили выделить следующие ранние эндосонографические изменения ПЖ, характерные для раннего ХП: дольчатость без ячеистости паренхимы ПЖ; гиперэхогенные фокусы, не дающие тень; тонкие фиброзные тяжи; гиперэхогенность стенки главного протока. По мнению авторов, и мы с ними согласны, ранний ХП можно диагностировать только с помощью эндосонографии, а КТ и магнитно-резонансная томография недостаточно информативны.

Важные для практики выводы о том, что при неэффективности эндоскопического вмешательства хирургическое лечение ХП должно проводиться как можно раньше, сделали T. Matsui et al. (Япония). Причем операцией выбора авторы считают операцию Фрея. Обследованы 26 больных ХП с абдоминальной болью, не уступающей медикаментозному лечению. Выполнена операция Фрея, затем наблюдение в среднем 85 мес. Результаты представлены на рис. 10.

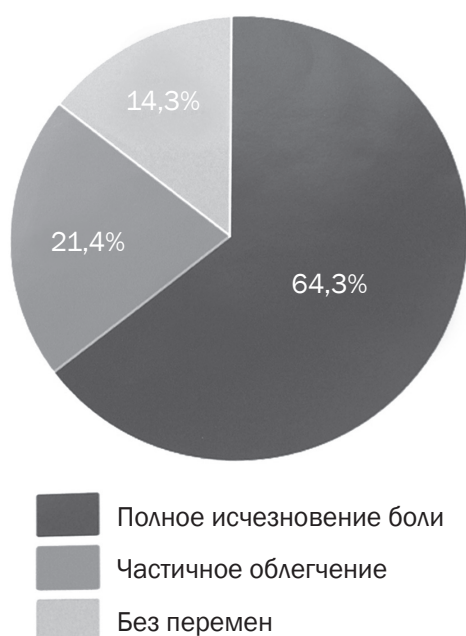


Рис. 10. Результаты операции Фрея при ХП (по T. Matsui et al., 2016 [11]).

Два клинических наблюдения напомнили нам, что возможна не только патология ПЖ вследствие желчнокаменной болезни, но и наоборот: патология желчных путей как результат панкреатита. Это наблюдения O. Tsuyoshi Sanuki et al. (Япония) острого холецистита, вызванного вклиниванием панкреатического конкремента в ампулу Фатера, и E. Kimura et al. (Япония) — острого холангита, развившегося по той же причине.

H. Okamoto et al. (Япония) описали несколько наблюдений hemosuccus pancreaticus при ХП. Эти кровотечения обычно связаны с аррозией сосудов при кистозных образованиях ПЖ. Желудочно-кишечные кровотечения в 10–20% случаев связаны с патологией ПЖ. При hemosuccus pancreaticus план обследования должен включать эндоскопию с боковой оптикой, КТ с контрастированием, доплеровское исследование и, при необходимости, ангиографию.

Безусловно, на объединенной встрече Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов в Сендае было еще очень много интересного. К сожалению, мне сложно интерпретировать хирургические аспекты, а хирурга — представителя нашего Клуба на конгрессе не было. Очень интересными были видеосессии, на которых демонстрировались эндоскопические и оперативные вмешательства при различных заболеваниях ПЖ.

Достижения панкреатологии, о которых я услышала в Японии, кажутся головокружительными и недостижимыми. Однако мы должны учитывать их и стремиться к прогрессу.

Литература:

1. Association between variations in the fat mass and obesity-associated gene and pancreatic cancer risk : a case-control study in Japan / Y. Lin, J. Ueda, K. Yagyu [et al.] // BMC Cancer. — 2013. — Vol. 13, No 337. — P. 1471–2407.
2. Chronic pancreatitis : an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition / D. C. Whitcomb, L. Frulloni, P. Garg [et al.] // Pancreatol. — 2016. — Vol. 16, No 2. — P. 218–224.
3. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 2, No 3. — P. 252–261.
4. Clinical efficacy of pancrelipase delayed-release capsules on nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy / S. Satoi, M. Sho, M. Nagai [et al.] // Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — P. 036.
5. Do pancrelipase delayed-release capsules have a protective role against nonalcoholic fatty liver disease after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic cancer? A randomized controlled trial / S. Satoi, M. Sho, H. Yanagimoto [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. — 2016. — Vol. 23, No 3. — P. 167–173.
6. Focal pancreatic lesion: can a neoplasm be confidently excluded? / K. Satomi, S. S. Siegelman, D. A. Bluemke [et al.] // Br. J. Radiol. — 2006. — Vol. 79, No 943. — P. 627–629.

7. Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — 630 p.
8. Minato K. Chronic exercise improves disruption of pancreatic B-cells morphology in WBN/Kob-Fatty rats / K. Minato, Y. Shiroya, H. Yamauchi // Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — P. 258.
9. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, No 17. — P.1625–1638.
10. The significance of histopathological evaluation of pancreatic fibrosis to estimate pancreas cancer progression / J. Y. Tajima, S. Osada, T. Sakuratani [et al.] // Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — P. 076.
11. Surgical outcomes and long-term pain relief after Frey procedure for chronic pancreatitis / T. Matsui, A. Tanemura, Y. Iizawa [et al.] // Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — P. 224.
12. Visceral abdominal obesity and pancreatic cancer risk / K. Hosono, A. Iwasaki, T. Sato [et al.] // Joint meeting of the International Association of pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceanic Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. — 2016. — Vol. 31, No 3. — P. 090.

УДК 616.37

RU **Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, Сендай, Япония, август 2016 г.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Д. Zubov, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ранний панкреатит, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, современные методы диагностики заболеваний поджелудочной железы, лечение патологии поджелудочной железы

Статья представляет собой краткий обзор достижений мировой панкреатологии, представленных на объединенной встрече Международной ассоциации панкреато-

логов, Японского панкреатологического общества и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов (Япония, 2016 г.). Особое внимание уделено современным подходам к диагностике и лечению хронического панкреатита и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы.

УДК 616.37

UA **Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного суспільства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів, Сендай, Японія, серпень 2016 р.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, О. Д. Zubov, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ранній панкреатит, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, сучасні методи діагностики захворювань підшлункової залози, лікування патології підшлункової залози

Стаття являє собою стислий огляд досягнень світової панкреатології, представлених на об'єднаній зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства й Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів (Японія, 2016 г.). Особливу увагу приділено сучасним подходам до діагностики та лікування хронічного панкреатиту і неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози.

EN **News of world pancreatology (according to the materials of the International Association of Pancreatology, the Japan Pancreas Society, the Asian Oceanic Pancreatic Association, Sendai, Japan, August 2016)**

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. D. Zubov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko

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

Key words: chronic pancreatitis, early pancreatitis, non-alcoholic fatty disease of the pancreas, modern methods of diagnosis of pancreatic diseases, treatment of pancreatic pathology

The article contains a short overview of the achievements of world pancreatology presented at the joint meeting of the International Association of Pancreatology, the Japan Pancreas Society, the Asian Oceanic Pancreatic Association (Japan, 2016). Particular attention is paid to the modern approaches of diagnostics and treatment of chronic pancreatitis and non-alcoholic fatty disease of the pancreas.

Трофологическая недостаточность и ее коррекция у пациентов с хроническим панкреатитом

Н. С. Гаврилина¹, Г. А. Седова^{1, 2}, С. Д. Косюра^{1, 2}

¹Городская клиническая больница № 12 г. Москвы, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ключевые слова: трофологический статус, трофологическая недостаточность, хронический панкреатит, заместительная ферментная терапия, нутритивная коррекция

Введение. В последние годы все большее внимание уделяется синдрому трофологической недостаточности (ТН). Еще в 1992 г. В. М. Луфт предложил ввести в медицинскую практику термин «трофологический статус» (ТС), который позволяет комплексно и по возможности всесторонне охарактеризовать состояние питания человека как показатель его здоровья и физического развития.

Трофологический статус — это совокупность метаболических процессов организма, обусловленных генотипом, полом и возрастом человека, обеспечивающих адекватное его функционирование с целью поддержания гомеостаза и широких адаптационных резервов, зависящих от предшествующего фактического питания и условий жизни, а также от болезни [4].

По данным литературы, ТН различной степени выраженности (что зависит от формы и тяжести течения заболевания) в 28–31% случаев встречается при хроническом панкреатите (ХП), однако в подавляющем большинстве случаев она протекает субклинически [3].

Патогенез ТН. Развитие ТН является закономерным следствием снижения функции поджелудочной железы (ПЖ). К основным функциям ПЖ относятся:

- нейтрализация кислого химуса, поступающего в двенадцатиперстную кишку (ДПК) из желудка (бикарбонаты);
- синтез и секреция пищеварительных ферментов;
- выработка гормонов, регулирующих обмен углеводов (инсулин, глюкагон).

Синдром первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ в результате атрофии и фиброза либо нарушением оттока панкреатического секрета в ДПК из-за наличия препятствия (блокирование выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом) [5]. Это характерно для муковисцидоза и поздних стадий ХП (абсолютная первичная панкреатическая недостаточность) или, как правило, для патоло-

гии большого дуоденального сосочка (относительная первичная внешнесекреторная недостаточность).

Вторичные механизмы развития экзокринной недостаточности ПЖ включают случаи, когда в ДПК поступает достаточное количество панкреатических ферментов, которые не принимают адекватного участия в пищеварении за счет недостаточной активации, инактивации, нарушений сегрегации. Нарушения питания обусловлены в первую очередь ситофобией (боязнь приема пищи из-за развития болевого синдрома).

У пациентов с билиарнозависимым ХП развивается первичная ТН ятрогенного характера вследствие жесткого соблюдения больным традиционно рекомендуемой диеты, характеризующейся значительным ограничением жира, запретом сырых овощей и фруктов. Несбалансированность традиционной диеты, отсутствие адекватной нутритивной поддержки у таких больных могут приводить к развитию выраженной ТН.

У пациентов с ХП алкогольной этиологии причинами развития ТН являются несбалансированность рациона питания, низкая приверженность к терапии. В этой группе часто регистрируются запущенные случаи ХП с тяжелой эндокринной и экзокринной недостаточностью ПЖ. Питание у таких пациентов неполноценное из-за низкого содержания в нем белков, витаминов и микроэлементов.

Развитие ТН определенно влияет на течение основного заболевания. При ТН наблюдается снижение синтеза ингибиторов трипсина, энзимов и зимогенов, замыкающее круг патогенеза ХП. В первую очередь угнетается синтез ингибиторов трипсина, что не исключает интрапанкреатическую активацию ферментов и атаку панкреатической паренхимы. При тяжелой ТН резко снижается секреция панкреатических ферментов, что способствует усугублению синдрома мальабсорбции [6].

У больных с тяжелой ТН отмечается достоверное снижение концентрации панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, кале и крови, коррелирующее со снижением уровня общего белка и альбумина крови. У таких больных отмечается значительное уменьшение размеров ПЖ по данным визуализирующих методик. Необходимо отметить, что такая тенденция наблюдается при всех клинических типах ТН; изменения более выражены при маразме. Доказано, что степень ТН коррелирует с выраженностью гипотрофии эндокринного аппарата ПЖ и уровнем секреции инсулина, причем сахарный диабет, приобретенный в результате тяжелой ТН, является необратимым [11].

Клинические варианты ТН. Клинически синдром белково-энергетической недостаточности выражается квашиоркором, маразмом и смешанной формой маразма и квашиоркора [1]. Квашиоркор — преимущественно белковая недостаточность, возникающая при дефиците висцерального пула белков. Маразм — белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков и запасов жира в организме, значительным уменьшением массы тела. Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние, включающее признаки и маразма, и квашиоркора.

Квашиоркор наблюдается у больных алкогольным ХП, которые восполняют запасы энергии алкогольными калориями и в силу социальной деградации пренебрегают элементарными диетическими рекомендациями. Маразм возникает при длительном голодании на фоне экзокринной недостаточности ПЖ, чаще наблюдается при раке ПЖ, болевых формах ХП (табл. 1). Промежуточная форма маразм-квашиоркор встречается у больных ХП после оперативного лечения и на терминальных стадиях заболевания, сопровождающихся выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ.

Таблица 1
Клинические варианты недостаточности питания

Маразм	Квашиоркор	Сочетание маразма и квашиоркора
Масса тела снижена	Масса тела нормальная, может быть повышена	Масса тела снижена
Истощение запасов жира	Сохранение запасов жира	Истощение запасов жира
Истощение соматического пула белка	Сохранение соматического пула белка	Истощение соматического пула белка
Сокращение висцерального пула белка	Истощение висцерального пула белка	Истощение висцерального пула белка
Возможен иммунодефицит	Возможен иммунодефицит	Имунодефицит

Диагностика ТН. Определение степени тяжести.

Для установления диагноза и определения степени тяжести ТН рекомендовано проводить оценку ТС, отражающую массу и структуру тела, а также состояние анаболических процессов в организме. В рутинной практике наиболее распространены антропометрические методы исследования. Они просты в использовании, малозатратны и доступны каждому врачу при наличии сантиметровой ленты, калипера и весов.

Лабораторные методы оценки ТС позволяют уточнить степень ТН и дифференцировать ее вид, прежде всего, оценить обеспеченность организма белком, состояние электролитного и кислотно-щелочного баланса. Обязательные лабораторные методы исследования включают определение абсолютного числа лимфоцитов, уровня общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, калия, натрия в крови, мочевины и креатинина в суточной моче. Белковый статус организма определяется состоянием двух основных белковых пулов — соматического (мышечный белок) и висцерального (белки крови и внутренних органов). Оценка соматического пула белка основывается на определении соматометрических показателей. Лабораторные методы оценки ТС позволяют оценить главным образом висцеральный пул белка, с которым тесно связано состояние белоксинтезирующей функции печени, органов кроветворения и иммунитета.

В настоящее время разработаны новые, более чувствительные методы оценки висцерального пула белка. Наибольшей чувствительностью обладают транстиретин и ретинолсвязывающий белок с периодами полураспада 2 сут и 12 ч соответственно. Короткий период жизни транстиретина и ретинолсвязывающего белка, незначительность их пула во внесосудистом пространстве и бы-

строта синтеза в печени позволяют рекомендовать эти транспортные белки для ранней диагностики белковой недостаточности [2, 13]. Однако определение данных маркеров является экономически затратным и чаще проводится в научно-исследовательских целях.

Наиболее распространенные показатели, используемые для оценки ТС, представлены в табл. 2 [7, 8].

Коррекция ТН. В настоящее время большой интерес возник к проблеме коррекции ТН у больных ХП. Пациентам с ХП без признаков ТН показано соблюдение диетических рекомендаций. При лечении обострений ХП или при развитии реактивного панкреатита используется диета с механическим, химическим щажением. При наличии диареи, обусловленной стеатореей, ограничивается количество жира в рационе, при нарушении внешнесекреторной функции ПЖ ограничиваются простые углеводы.

При наличии экзокринной недостаточности ПЖ пациентам показан прием современных полиферментных препаратов в начальной дозе (креон 20–25 тыс. ЕД липазы на прием пищи) [11]. В случае развития ТН легкой и средней степени тяжести целесообразно назначить достаточные дозы полиферментных препаратов (креон 20–40 тыс. ЕД липазы на прием пищи). В случае развития тяжелой ТН увеличение дозы креона до 40–60 тыс. ЕД липазы на прием пищи позволяет полностью стабилизировать ТС [1].

В период обострения, когда больной не способен полностью усвоить пищевой рацион, один или несколько приемов пищи рекомендуется заменить на специализированные питательные смеси. Таким больным целесообразно на первом этапе назначение полисубстратной химусоподобной питательной смеси (нутрихим-2, Россия), предварительно гидролизованной ферментными препаратами.

Таблица 2
Наиболее распространенные показатели, используемые для оценки ТС

Показатели	Норма	Трофологическая недостаточность		
		легкая	средняя	тяжелая
ИМТ, кг/м ²				
18–25 лет	23,0–18,5	18,5–17,0	16,9–15,0	<15,0
старше 25 лет	26,0–19,0	19,0–17,5	17,5–15,5	<15,5
ОП, см				
женщины	29,0–26,0	26,0–23,0	23,0–20,0	<20,0
мужчины	28,0–25,0	25,0–22,5	22,5–19,5	<19,5
КЖСТ, мм				
женщины	10,5–9,5	9,5–8,4	8,4–7,4	<7,4
мужчины	14,5–13,0	13,0–11,6	11,6–10,1	<10,1
ОМП, см				
женщины	25,7–23,0	23,0–20,4	20,4–17,5	<17,5
мужчины	23,0–21,0	21,0–18,5	18,5–16,5	<16,5
Альбумин крови, г/л	≥35,0	35,0–30,0	30,0–25,0	<25,0
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0–1,8	1,8–1,6	<1,6
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	≥1,800	1,800–1,500	1,500–0,900	<0,900
Баллы	3	2	1	0
Сумма баллов	21	20–14	13–8	<7

Примечания: ОП — окружность плеча на уровне средней трети, ОМП — окружность мышц плеча, КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

В период ремиссии предпочтение следует отдавать питательным смесям, содержащим среднецепочечные триглицериды, полиненасыщенные жирные кислоты, а также смесям со сниженным до 5–11 г/л количеством жира (4,5–9,0% от общей калорийности рациона) (пептамен, нутризон, нутриэн стандарт, нутриэн элементаль, нутрикомп стандарт ликвид). Применение питательных смесей позволяет корректировать ограничительный рацион по содержанию витаминов, минеральных веществ. Объем питательной смеси рассчитывается индивидуально в зависимости от тяжести ТН.

Особую группу представляют пациенты, имеющие сочетание нескольких заболеваний. В случае наличия у пациента сахарного диабета при выборе питательной смеси следует обращать внимание на состав углеводного компонента (отсутствие лактозы, ограничение простых углеводов).

С этой целью рекомендуется использовать полуэлементные смеси, стандартные смеси или смеси типа «диабет». В России представлены следующие питательные

смеси: нутризон эдванст диазон, нутриэн диабет, нутрикомп диабет ликвид. В качестве сипингового питания пациентам с ХП и сахарным диабетом можно рекомендовать прием глюцерны SR (1–2 пакетика в сутки или вместо одного приема пищи).

В случае сочетания ХП и цирроза печени целесообразно назначение питательных смесей типа «гепа». Назначение подобных смесей способствует компенсации белковых и энергетических потребностей организма, предупреждению и лечению печеночной энцефалопатии. Хорошую эффективность продемонстрировали смеси нутрикомп гепа ликвид, нутриэн гепа [9].

При нарушении стула, развитии синдрома избыточного бактериального роста целесообразно назначение питательных смесей, содержащих растворимые пищевые волокна. В России представлены следующие питательные смеси, содержащие пищевые волокна: нутризон с пищевыми волокнами, нутризон энергия с пищевыми волокнами, нутрикомп фибер ликвид. Характеристика и основные эффекты пищевых волокон представлены в табл. 3.

Таблица 3
Характеристика и основные эффекты пищевых волокон

Клетчатка (пищевые волокна)	
нерастворимая	растворимая
Представители: лигнин, целлюлоза, устойчивый крахмал, соевый полисахарид	Представители: инулин, олигофруктоза, пектин, арабская камедь
Не вязкая	Вязкая
Создает массу в кишечнике	Не создает массу в кишечнике
Плохо ферментируется или совсем не ферментируется кишечной микрофлорой	Хорошо ферментируется кишечной микрофлорой
Эффекты	
Ускоряет транзит содержимого кишечника и увеличивает массу фекалий Уменьшает абсорбцию холестерина Является сорбентом токсических веществ	Замедляет транзит химуса и абсорбцию углеводов Обладает антидиарейным действием Повышает абсорбцию кальция Оказывает бифидо- и лактогенный эффект Улучшает трофику слизистой оболочки

Прогноз. Все пациенты, имеющие ТН, характеризуются повышенным риском осложненного течения и послеоперационных осложнений при ХП. Более неблагоприятный прогноз отмечен у больных ХП с наличием вторичного иммунодефицита. При обострении панкреатита с развитием отечно-интерстициальных изменений ПЖ и системной воспалительной реакции отмечается достоверное снижение уровня альбумина, транстиретина (преальбумина) и трансферрина в сыворотке крови (гипопротеинемия потребления, гиперметаболизм) [12]. Риск развития местных осложнений ХП и его прогноз коррелируют со степенью выраженности ТН.

При комплексном лечении ТН, корректно и поэтапно проводимой нутритивной поддержке отмечается увеличение размеров ПЖ, взаимосвязанное с повышением объема секреции и индексом массы тела. Это свидетельствует об относительной обратимости изменений в тех случаях, когда отсутствует выраженный фиброз и кальцификация ПЖ. В случае выраженных структурных изменений ПЖ, обусловленных ХП, восстановления ее функции может уже не произойти. Даже при полном исчезновении клинико-лабораторных признаков ТН на фоне адекватной нутритивной поддержки и заместительной ферментной терапии степень экзокринной недостаточности ПЖ может не измениться [6].

Заключение. Коррекция ТН представляет собой относительно новое направление в лечении ХП. С этой целью разработано множество питательных смесей как для энтерального введения, так и для перорального потребления. Использование полиферментных препаратов в сочетании с назначением сипинговых питательных смесей позволит не только быстро скорректировать ТН, но и положительно влиять на течение основного заболевания, профилактику осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Литература:

1. Доценко В. А. Болезни избыточного и недостаточного питания / В. А. Доценко, Л. В. Мосийчук. — СПб : Фолиант, 2004. — 112 с.
2. Иванина Т. А. Разработка тест-системы для определения транстиретина человека и ее клиническое применение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Иванина. — М., 1994. — 24 с.
3. Костюченко Л. Н. Нарушения трофологического статуса и методы их определения у больных с заболеваниями органов пищеварения / Л. Н. Костюченко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 13–20.
4. Луфт В. М. Причины, распространенность и клинические аспекты недостаточности питания / В. М. Луфт // Воен.-мед. журн. — 1994. — № 4. — С. 59–63.
5. Маев И. В. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 5. — С. 19–28.
6. Москалева А. Б. Трофологическая недостаточность и хронический панкреатит / А. Б. Москалева, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый // Новости мед. и фармац. — Гастроэнтерол. — 2008. — № 264. — С. 100–103.
7. Рудмен Д. Оценка состояния питания / Д. Рудмен // Внутренние болезни. — М. : Медицина, 1993. — Т. 2. — С. 377–385.
8. Салтанов А. И. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии / А. И. Салтанов, О. А. Обухова, Э. Г. Кадырова // Вестн. интенс. тер. — 1996. — № 4. — С. 42–48.
9. Хлынов И. Б. Современная концепция нутритивной поддержки при печеночной недостаточности различного генеза / И. Б. Хлынов, М. В. Чикунова, И. Н. Лейдерман // Вестн. интенс. тер. — 2009. — № 1. — С. 57–61.

10. Layer P. Pancreatic enzyme replacement therapy / P. Layer, J. Keller, P. G. Lankisch // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2001. — Vol. 3. — P. 101–108.
11. Persistent reduction of pancreatic beta-cell mass after a limited period of protein-energy malnutrition in the young rat / I. Swenne, L. A. Borg, C. J. Crace [et al.] // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 939–945.
12. Protein status in pancreatitis — transthyretin is a sensitive biomarker of malnutrition in acute and chronic pancreatitis / N. Lasztity, L. Biro, E. Nemeth [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2002. — Vol. 40. — P. 1320–1324.
13. Schlichtig R. Nutritional support of the critically ill / R. Schlichtig, S. M. Ayres. — Chicago : Year book med. publ., 1988. — 223 p.

УДК 616.37–002.2–056.54–085.874.2

RU Трофологическая недостаточность и ее коррекция у пациентов с хроническим панкреатитом

Н. С. Гаврилина¹, Г. А. Седова^{1, 2}, С. Д. Косюра^{1, 2}

¹Городская клиническая больница № 12 г. Москвы, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ключевые слова: трофологический статус, трофологическая недостаточность, хронический панкреатит, заместительная ферментная терапия, нутритивная коррекция

В лекции представлены современные данные о распространенности синдрома трофологической недостаточности среди пациентов с хроническим панкреатитом. Отражены основные патогенетические механизмы, клинические варианты, способы диагностики и коррекции трофологической недостаточности.

УДК 616.37–002.2–056.54–085.874.2

UA Трофологічна недостатність та її корекція у пацієнтів з хронічним панкреатитом

Н. С. Гаврилiна¹, Г. А. Седова^{1, 2}, С. Д. Косюра^{1, 2}

¹Мiська клiнiчна лiкарня № 12 м. Москви, Росiя

²Росiйський нацiональний дослiдницький медичний унiверситет iм. М. I. Пiрогова, Москва, Росiя

Ключовi слова: трофологiчний статус, трофологiчна недостатiнiсть, хронiчний панкреатит, замiсна ферментна терапiя, нутритивна корекцiя

У лекцiї представленi сучаснi данi про поширенiсть синдрому трофологiчної недостатнiсть серед пацiєнтiв з хронiчним панкреатитом. Вiдображено основнi патогенетичнi механiзми, клiнiчнi варiанти, способи дiагностики i корекцiї трофологiчної недостатнiсть.

EN Malnutrition in patients with chronic pancreatitis

N. S. Gavrilina¹, G. A. Sedova^{1, 2}, S. D. Kosyura^{1, 2}

¹City Clinical Hospital No 12 in Moscow city, Russia

²Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Key words: nutritional status, malnutrition, chronic pancreatitis, enzyme replacement therapy, nutrition intervention

The lecture contains current data on prevalence of malnutrition among patients with chronic pancreatitis. We discuss the main pathogenetic mechanisms, clinical variants, diagnostic approaches and treatment methods of malnutrition.

Вікові особливості морфометричних змін екзокринного апарату підшлункової залози

А. П. Мокра, А. Г. Шульгай, О. І. Пелешок
Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, екзокриноцити, вивідні протоки, морфометрія, вікові зміни

Вступ. За останні роки спостерігається чітке зростання поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) в осіб молодого віку. Серед етіологічних причинних факторів значне місце належить неправильному харчуванню, способу життя, а також генетичним факторам. ПЗ входить до складу гепатопанкреатодуоденального комплексу і часто при порушенні функції однієї з його складових втягується в патологічний процес [2, 6]. У патогенезі змін ПЗ велику роль відіграють ішемічні та нервово-рефлекторні впливи. Важливе значення у забезпеченні функціональної здатності ПЗ належить стану її паренхіми, зокрема екзо- та ендокриноцитів [7]. Для розроблення запобіжних коригувальних впливів морфофункціональних змін ПЗ при тій чи іншій патології важливим є встановлення особливостей її структурної організації у різних вікових групах [8]. Останнє може стати основним прогностичним фактором визначення глибини та ступеня зворотного розвитку морфологічних порушень у період адаптаційних та компенсаторних змін. Об'єктивним методом оцінки морфологічного стану органа є кількісний метод, який дозволяє на основі проведених морфометричних вимірювань зробити обґрунтовані висновки [3–5]. У зв'язку з цим, вивчення характерних морфологічних особливостей екзокринних відділів ПЗ у різних вікових групах є актуальним і має важливе практичне значення.

Метою дослідження було встановити морфометричні параметри складових екзокринних відділів ПЗ різних вікових груп білих щурів.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 24 практично здорових білих щурах-самцях, яких поділили на дві групи: 1-ша — статевозрілі (віком 8 міс. та масою 200–210 г); 2-га — старі (24-місячні). Евтаназію щурів здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Вирізали шматочки ПЗ, які фіксували в 10,0% нейтральному розчині формаліну та після проведення через етилові спирти зростаючих концентрацій поміщали в парафін. Мікрогомні зрізи забарвлювали гематоксином та еозином, за Ван Гізон, Маллорі.

Окремо забирали ПЗ для виготовлення напівтонких зрізів, які забарвлювали толуїдиновим синім.

Гістологічні мікропрепарати та напівтонкі зрізи досліджували світлооптично та морфометрично. Морфоме-

трично визначали діаметр ядер екзокриноцитів, діаметр ацинусів, кількість екзокриноцитів на зрізі ацинуса. Вираховували площу ядер екзокриноцитів, площу перерізу цитоплазми екзокриноцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення, площу перерізу ацинусів [1]. Окремо також визначали питому вагу паренхіми та питому вагу стромы. Отримані цифрові величини обробляли статистично. Різницю між порівнювальними морфометричними параметрами визначали за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Паренхіма ПЗ представлена зовнішньосекреторними клітинами (екзокриноцитами), які формують ацинуси, та внутрішньосекреторними клітинами (ендокриноцитами), які формують острівці. Стромальний компонент ПЗ представлений сполучнотканинним каркасом, утвореним колагеновими волокнами, в якому знаходяться як фіброласти, так і фіброцити. До складових стромальної частини ПЗ належать кровоносні та лімфатичні судини, нерви, вивідні протоки. Питома вага стромального компонента у будові ПЗ різних вікових груп щурів є різною і в молодих тварин становить $(17,28 \pm 0,34)\%$, а у старих тварин — $(21,09 \pm 0,46)\%$. З віком у щурів збільшується питома вага сполучнотканинного каркасу, яка має виражену достовірну різницю ($p < 0,001$). Питома вага паренхіми у молодих щурів становить $(82,31 \pm 1,29)\%$ і з низьким показником значущості ($p < 0,05$) переважає аналогічні дані у тварин 2-ї групи, які становлять $(78,58 \pm 0,84)\%$. Різниця дорівнює $(3,78 \pm 0,01)\%$.

Ацинуси ПЗ мають округлу форму і сформовані екзокринними ациноцитами конічної форми. Розміри ацинусів у щурів різних вікових груп є різними (табл. 1). У тварин 1-ї групи діаметр ацинусів становить $(34,21 \pm 0,18)$ мкм і на 6,2% переважає діаметр ацинусів тварин 2-ї групи ($p < 0,001$). Площа ацинусів, яка включає вставний протоковий відділ разом із екзокриноцитами, у молодих щурів становить $(907,58 \pm 3,61)$ мкм², а у 24-місячних щурів — $(807,86 \pm 4,28)$ мкм². Між величинами даних параметрів існує значуща різниця із високим ступенем достовірності ($p < 0,001$). Світлооптичними дослідженнями гістологічних та напівтонких зрізів встановлено, що кількість клітин екзокриноцитів, які формують ацинус у молодих тварин, на 4,7% більше порівняно зі старими тваринами. Цитоплазма даних клітин має зернистий вигляд, що особливо виражено в апікальному полюсі. Ядра екзокриноцитів розташовуються у базальній частині клітин. Діаметр ядер у молодих щурів становить $(4,23 \pm 0,03)$ мкм і на 2,6% переважає аналогічний параметр у старих щурів ($p < 0,05$). При цьому площа ядер з високим рівнем значущості ($p < 0,001$) переважає у молодих щурів над площею ядер у старих. Важливою характеристикою функціонального стану екзокриноцитів та їхньої активності є питома

Таблиця 1

Морфометрична характеристика ацинусів ПЗ молодих та старих білих щурів (М ± т)

Група спостереження	Досліджуваний параметр						
	Площа ядер екзокриноцитів, мкм ²	Діаметр ядер екзокриноцитів, мкм	Площа перерізу цитоплазми екзокриноцитів, мкм ²	Ядерно-цитоплазматичне відношення екзокриноцитів, %	Площа перерізу ацинусів, мкм ²	Діаметр ацинусів, мкм	Кількість екзокриноцитів на зрізі ацинуса
1-ша група (молоді щури)	14,05 ± 0,03	4,23 ± 0,03	50,18 ± 0,32	0,28 ± 0,02	907,58 ± 3,61	34,21 ± 0,18	7,96 ± 0,42
2-га група (старі щури)	13,32 ± 0,04**	4,12 ± 0,02*	53,83 ± 0,46**	0,25 ± 0,01	807,86 ± 4,28**	32,08 ± 0,23**	7,58 ± 0,29

Примітки: *р < 0,05; **р < 0,001 — у порівнянні величин 1-ї експериментальної групи з 2-ю.

вага цитоплазми та її структурних компонентів. Із проведених морфометричних вимірів та обчислень встановлено, що площа перерізу цитоплазми екзокриноцитів у статевозрілих молодих щурів та у старих тварин є обернено пропорційною до площі їхніх ядер. При цьому площа цитоплазми у старих щурів на 6,8% переважає аналогічні величини, отримані у молодих щурів (р < 0,001). Функціональна активність кожної клітини визначається структурними взаємозв'язками ядра та цитоплазми. В екзокриноцитів ПЗ вони мають особливе значення, адже пов'язані з безпосереднім забезпеченням процесів травлення та подальшого всмоктування простих речовин. При цьому важливим є також встановлення параметрів співвідношень ядра та цитоплазми у різних вікових групах, що дозволить встановлювати ступінь та можливості їх компенсаторних здатностей. Ядерно-цитоплазматичні відношення можуть змінюватися залежно від гіпер- або гіпофункції клітини та вказувати на ступінь зрілості та диференціації клітини. З проведених досліджень видно, що величини параметрів ядерно-цитоплазматичних відношень екзокриноцитів молодих щурів на 10,7% переважають аналогічні дані у старих щурів, чим засвідчують те, що з віком у даних дослідних тварин знижується функціональна активність ПЗ та її вплив на процеси травлення.

До складу зовнішньосекреторних відділів ПЗ належить і протокова система, яка забезпечує надходження секрету екзокриноцитів у дигестивну систему. До вивідних проток відносяться вставні протоки, внутрішньочасточкові та міжчасточкові протоки. Геометрія вивідної системи у різних вікових групах даного виду тварин є різною. Вставні протоки представлені одношаровим епітелієм. Діаметр вставних проток у молодих статевозрілих щурів становить (5,81 ± 0,17) мкм, а у старих щурів, які належать до 2-ї групи, — (5,23 ± 0,10) мкм. Співвідношення даних параметрів має статистичну відмінність (р < 0,05). Просвіти внутрішньочасточкових та міжчасточкових проток у старих щурів, навпаки, переважають над спорідненими параметрами, отриманими у молодих щурів.

Діаметр внутрішньочасточкових проток у тварин 1-ї групи становить (20,38 ± 0,19) мкм, у тварин 2-ї групи — (22,79 ± 0,15) мкм, а міжчасточкових проток у тварин 1-ї групи — (43,79 ± 1,27) мкм та (48,56 ± 0,92) мкм у тварин 2-ї групи. Причому, не дивлячись на збільшення калібру та порядку галуження вивідних проток, різниця між параметрами просвіту в досліджуваних вікових групах не збільшувалася та становила 11,82 і 10,89%.

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчують існуючу морфометричну різницю у досліджуваних відділах ПЗ молодих та старих білих експериментальних щурів, які необхідно враховувати при проведенні експериментальних досліджень з моделюванням патологічних процесів та станів.

Висновки:

1. У молодих статевозрілих білих щурів питома вага паренхіми ПЗ є більшою на (3,78 ± 0,01)% порівняно зі старими щурами. Площа ацинусів ПЗ та їхні діаметри у тварин з віком зменшуються, а питома вага стромального компонента зростає.

2. Ядерно-цитоплазматичні відношення екзокриноцитів ПЗ молодих статевозрілих тварин переважають аналогічні параметри старих тварин, що свідчить про неоднакову функціональну активність зовнішньосекреторної діяльності.

3. У динаміці вікових змін вивідних проток ПЗ спостерігається звуження вставних відділів проток та розширення внутрішньочасточкових і міжчасточкових проток, що засвідчує різну адаптаційну здатність протокової системи в цілому.

Перспективи подальших досліджень. Детальне вивчення структурних змін зовнішньосекреторних і внутрішньосекреторних складових ПЗ дозволить адекватно судити про її функціональну спроможність при розвитку патологічних станів.

Література:

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 2002. — 240 с.
2. Дегтярева И. В. Структурные изменения в поджелудочной железе при ишемической болезни сердца / И. В. Дегтярева // Врачебное дело. — 2007. — № 9. — С. 34–37.
3. Збарский И. В. Организация клеточного ядра / И. В. Збарский. — М. : Медицина, 1998. — 200 с.
4. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. — М. : Медицина, 1997. — 230 с.
5. Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток / Я. Е. Хесин. — М. : Медицина, 1987. — 424 с.
6. Христин Т. М. Роль сосудистого фактора и нарушения микроциркуляции в этиологии панкреатита / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерская // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 6 (26). — С. 35–40.
7. Koopmann M. C. Total parenteral nutrition attenuates cerulean-induced pancreatitis in rats / M. C. Koopmann, M. D. Baumler, C. J. Boehler // *Pancreas*. — 2010. — Vol. 39, No 3. — P. 377–384.
8. Talley J. Practical gastroenterology and hepatology: small and large intestine and pancreas / J. Talley, S. V. Kane. — Blackwell Publishing, 2010. — P. 525.

УДК 611.37:599.323.4

UA Вікові особливості морфометричних змін екзокринного апарату підшлункової залози

А. П. Мокра, А. Г. Шульгай, О. І. Пелешок

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

Ключові слова: підшлункова залоза, екзокриноцити, вивідні протоки, морфометрія, вікові зміни

Морфометричними методами встановлено особливості структурної перебудови складових екзокринного апарату підшлункової залози у білих щурів різних вікових груп. Встановлено, що з віком зменшується питома вага паренхіми, збільшується питома вага стромального компонента. З віком зменшуються розміри та площа ацинусів, у екзокриноцитах зменшується площа ядра та величини ядерно-цитоплазматичних відношень. У динаміці вікових змін вивідних протоків підшлункової залози спостерігають звуження вставних відділів протоків та розширення внутрішньочасточкових і міжчасточкових протоків, що свідчить про різну адаптаційну здатність протокової системи в цілому.

УДК 611.37:599.323.4

RU Возрастные особенности морфометрических изменений экзокринного аппарата поджелудочной железы

А. П. Мокра, А. Г. Шульгай, О. И. Пелешок

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

Ключевые слова: поджелудочная железа, экзокриноциты, выводные протоки, морфометрия, возрастные изменения

Морфометрическими методами установлены особенности структурной перестройки составляющих экзокринного аппарата поджелудочной железы у белых крыс разных возрастных групп. Установлено, что с возрастом уменьшается удельный вес паренхимы, увеличивается удельный вес стромального компонента. С возрастом уменьшаются размеры и площадь ацинусов, в экзокриноцитах уменьшаются площадь ядра и величины ядерно-цитоплазматических отношений. В динамике возрастных изменений выводных протоков поджелудочной железы наблюдается сужение вставных отделов протоков и расширение внутривидольковых и междольковых протоков, что подтверждает разную адаптационную способность системы экскреторного аппарата в целом.

EN Age-dependent peculiarities of pancreatic exocrine apparatus morphometric changes

A. P. Mokra, A. G. Shul'gai, O. Y. Peleshok

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

Key words: pancreas, exocrinocytes, excretory ducts, morphometry, age-dependent changes

The peculiarities of pancreas exocrine components structural change in white rats of different age groups were determined by means of morphometric methods. It was found out that parenchyma density decreases and stromal component specific gravity increases with age. The size and area of acini, the area of nucleus surface and the nucleoplasmic ratio in exocrine cells decrease with age. Due to age-dependent changes of pancreatic excretory ducts, the ductile constriction, interlobular and intralobular ducts' dilations are observed. It proves different adaptive capacity of the ductal system in general.

Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α

С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова
Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, реактивність, інтоксикація, поліморфізм генів, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) і загострення хронічного панкреатиту (ЗХП) продовжують залишатися актуальною медичною проблемою, що привертає увагу як хірургів, так і гастроентерологів, оскільки завжди зберігається небезпека важкого перебігу чи, навіть, розвитку панкреонекрозу. Питання визначення критеріїв тяжкості стану хворого і прогнозу перебігу захворювання з метою попередження розвитку ускладнень цікавить багатьох науковців. Тому, виходячи з того, що периферійна кров є одним із найважливіших носіїв інформації щодо процесів, які перебігають на рівні тканинних структур, а імункомпетентні клітини (ІКК) мають високу чутливість до змін навколишнього середовища проживання і тимчасового перебування, багато дослідників вивчають рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП та ЗХП, досліджуючи абсолютну і відносну кількість основних популяцій ІКК периферійної крові [2–4, 6, 12, 15, 17].

До того ж, цитокіни, що синтезуються ІКК, цілеспрямовано регулюють взаємодію з іншими клітинами організму людини, а також між собою, корелюючи з характером запального процесу підшлункової залози та тяжкістю інтоксикації [1, 8, 9, 16].

Проте, попри вагому функцію ІКК, не вивченими залишаються питання рівня клітинної реактивності організму, а також ступеня тяжкості інтоксикації у хворих на ГП і ЗХП залежно від поліморфізму генів, а тому потребують подальших досліджень.

Мета роботи. Дослідити рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на ГП і ЗХП залежно від поліморфізму генів CFTR (*ΔF508*, rs 113993960), PRSS1 (*R122H*, rs 111033565), IL-4 (*C-590T*, rs 2243250) і TNF- α (*G-308A*, rs 1800629).

Матеріали і методи. У дослідження включено 123 хворих на ГП та загострення ХП (набрякова форма), госпіталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж останніх чотирьох років. Діагноз ГП встановлювали згідно з діючими вітчизняними наказами МОЗ України [5] та рекомендаціями європейських товариств із діагностики та лікування гострих панкреатитів [11]. Усіма хворими було підписано інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 23 (18,7%) жінки і 100 (81,3%) чоловіків. Вік пацієнтів становив у середньому ($45,1 \pm 5,19$) року для чоловіків, ($53,2 \pm 7,07$) року для жінок (від 23 до 77 років). Групу контролю склали 40 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Молекулярно-генетичне дослідження, що включало визначення поліморфних варіантів чотирьох генів: IL-4 (*C-590T*), TNF- α (*G-308A*), PRSS1 (*R122H*) і CFTR (*ΔF508*), виконали у лабораторії Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ) та ЦНДЛ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням олігонуклеотидних праймерів фірми «Metabion» (Німеччина) за модифікованими протоколами [10, 13, 14]. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів розщеплювали в реакції гідролізу за допомогою ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США): ензиму PmlI (*Eco72I*) для гена PRSS1, AvaII — для гена IL-4, NcoI — для гена TNF α . Отримані фрагменти аналізували в агарозному гелі з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bp (DNA Ladder, «Thermo Scientific», США), наступною візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми Vitran.

На підставі розширеного загально-клінічного аналізу крові, що виконувався на гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL (виробник — «Abbott Laboratories», США), провели розрахунок гематологічних індексів і коефіцієнтів: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Я. Я. Кальф-Каліфом, ЛІІ за Б. А. Рейсом, ЛІІ в

модифікації В. К. Островського, гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) за В. С. Васильєвим, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу (ЯІСЕ), ядерний індекс зсуву (ЯІЗ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (СНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (СЛМ), індекс імунореактивності (ІІР), індекс алергізації (ІА) [7].

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S. Environmental Protection

Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близькими до нормальних) чи U-критерію Wilcoxon — Mann — Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Результати проведених розрахунків показників, що характеризують рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням поліморфних варіантів гена CFTR, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень клітинної реактивності у хворих на ГП з урахуванням $\Delta F508$ поліморфізму гена CFTR

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена CFTR, n = 101	
		NN, n = 98	NM, n = 3
ЛПІ Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	14,37 ± 1,02; $p_k < 0,001$	11,88 ± 0,65; $p_k < 0,001$; $p_{NN} < 0,05$
ЛПІ Рейса	1,61 ± 0,05	4,88 ± 0,31; $p_k < 0,001$	4,33 ± 0,28; $p_k < 0,001$
ЛПІ у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,82 ± 0,31; $p_k < 0,001$	3,50 ± 0,25; $p_k = 0,001$; $p_{NN} < 0,01$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	47,31 ± 6,87; $p_k < 0,001$	11,88 ± 0,98; $p_k < 0,001$; $p_{NN} < 0,01$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,62 ± 0,09; $p_k < 0,01$	0,31 ± 0,05; $p_k < 0,01$; $p_{NN} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,48 ± 0,08; $p_k = 0,01$	0,26 ± 0,04; $p_k < 0,01$; $p_{NN} < 0,05$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	23,31 ± 2,15; $p_k < 0,001$	19,50 ± 1,47; $p_k < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	4,65 ± 0,72	3,25 ± 0,51
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	5,08 ± 0,68; $p_k < 0,05$	3,50 ± 0,41; $p_{NN} < 0,05$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,51 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,41 ± 0,03; $p_k = 0,001$; $p_{NN} < 0,05$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{NN} — достовірність різниці показників порівняно із носіями NN-генотипу.

У носіїв NN-генотипу гена CFTR спостерігався вищий рівень клітинної реактивності (за ЛПІ Кальф-Каліфа) на 20,96%, ніж у таких із NM-генотипом ($p < 0,05$). Підвищення ЛПІ за Я. Я. Кальф-Каліфом вказує на наявність бактеріальної інтоксикації, яка виявилася тяжчою за NN-генотипу. Визначення рівня ЛПІ за Б. А. Рейсом також показало у носіїв NN-генотипу зростання на 12,7% ($p > 0,05$) більше, ніж за NM-генотипу. Модифікований за В. К. Островським ЛПІ, що найбільш достовірно відображає ступінь екзо- та ендотоксикозу, виявився вищим на 37,71% ($p < 0,01$) у носіїв NN-генотипу гена CFTR порівняно з власниками NM-генотипу.

За ГПІ за Васильєвим, у носіїв NN-генотипу гена CFTR спостерігався вищий у 3,98 рази ($p < 0,01$) рівень ендотоксикозу, ніж за носійства NM-генотипу. Тобто, у носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначався вираженіший

вихід інтоксикації за межі інтерстиційного простору і маніфестація ендотоксикозу на рівні периферійної крові, що вказує на менш сприятливий прогноз перебігу ГП.

Наведені результати впливу поліморфізму гена CFTR (генотипів NN і NM) свідчать про те, що у хворих на ГП носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначається вищий рівень клітинної реактивності та ендотоксикації, що знаходить підтвердження у зростанні ЯІСЕ, за носійства NN-генотипу у 2 рази ($p < 0,01$), порівняно з NM-генотипом, та ЯІЗ на 84,62% ($p < 0,05$), відповідно. Останні показники вказують на процес розпаду клітин організму хворих на ГП, що може слугувати показником початкових стадій деструктивного ГП, і свідчать про менш сприятливий перебіг у носіїв NN-генотипу.

На підвищення рівня ендогенної інтоксикації вказує і зростання індексу СНМ та відображає підвищення рівня

екзогенної інтоксикації, зумовленої бактеріальними токсинами (екзо- та ендотоксинами). На активність цього процесу впливає поліморфізм гена CFTR: за NN-генотипу вона на 19,54% вища, ніж за NM-генотипу. Останнє свідчить про те, що за NN-генотипу ефективніше зростає мікрофагальна активність і менше — макрофагальна частка неспецифічної резистентності хворих на ГП. Тобто за NN-генотипу існує більша потреба в анаеробних мікрофагах, ніж за NM-генотипу, що, ймовірно, зумовлено більшою зоною гіпоксії чи деструкції. Індекс СЛМ, що характеризує взаємовідношення афекторної та ефекторної ланок імунологічного процесу, виявився на 24% вищим у носіїв NN-генотипу.

Відомо, що на перебіг і тяжкість захворювання суттєво впливають ступінь інтоксикації та імунологічна реактивність (механізми неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді системи імунітету) організму хворих. Виявлено, що імунологічна реактивність, яка спрямована на нейтралізацію токсичних речовин, підвищується тільки за наявності NN-генотипу гена CFTR, на 42,30% ($p < 0,05$), порівняно з контролем, і на 45,14% порівняно з носійством NM-генотипу. Останнє не спричиняє подібної зміни імунологічної реактивності і, фактично, сприяє лімітуванню імунологічної відповіді. Обидва генотипи гена CFTR сприяють деалергізації організму хворих на ГП, проте, пасивнішим інгібітором гіперчутливості системи імунітету є NN-генотип (на 24,39% ($p < 0,05$)), ніж NM-генотип.

Підсумовуючи сказане вище, варто зауважити, що носійство NN-генотипу гена CFTR сприяє підвищенню рівня клітинної реактивності ефективніше, ніж NM-генотипу. Поряд з тим, за обох генотипів лімітується розвиток гіперреактивності імунної системи, зі значною перевагою у цьому за носійства NM-генотипу.

Результати вивчення рівня клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням поліморфізму гена PRSS1 (G365A) наведені в таблиці 2.

У носіїв GA-генотипу гена PRSS1 хворих на ГП, у порівнянні з GG-генотипом, спостерігаються вищі рівні ЛП: за Я. Я. Кальф-Каліфом в 3,72 раза ($p < 0,001$), за Б. А. Рейсом — в 2,59 раза ($p < 0,001$), за модифікації В. К. Островського — в 3,0 рази ($p < 0,001$); зростання ГПІ за В. С. Васильєвим — в 10,38 раза ($p < 0,001$), ЯІСЕ — у 6,54 раза ($p < 0,01$), ЯІЗ — в 7,29 раза ($p < 0,01$), індексу СНМ — у 4 рази ($p < 0,001$), індексу СЛМ — на 9,17%, що вказує на формування у носіїв GA-генотипу гена PRSS1 вищого ступеня екзо- та ендоінтоксикації.

ІП у носіїв GA-генотипу гена PRSS1 хворих на ГП виявився на 20,48% вищим, ніж у носіїв генотипу GG, тоді як в останніх ІА, навпаки, виявився на 70% вищим ($p < 0,01$). Тобто GA-генотип більш позитивно впливає на систему імунітету, лімітуючи розвиток її гіперчутливості до антигенів, що циркулюють в організмі хворих на ГП, ніж GG-генотип.

Таблиця 2

Рівень клітинної реактивності у хворих на ГП з урахуванням поліморфних варіантів гена PRSS1 (G365A)

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена PRSS1, n = 123	
		GG, n = 117	GA, n = 6
ЛП Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	12,92 ± 0,67; $p_k < 0,001$	48,00 ± 3,41; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
ЛП Рейса	1,61 ± 0,05	4,58 ± 0,24; $p_k < 0,01$	11,86 ± 0,97; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
ЛП у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,43 ± 0,23; $p_k < 0,001$	13,30 ± 1,21; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	33,85 ± 2,72; $p_k < 0,001$	348,48 ± 17,92; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,50 ± 0,07; $p_k < 0,01$	3,27 ± 0,65; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,38 ± 0,06; $p_k < 0,01$	2,77 ± 0,58; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	20,77 ± 1,57; $p_k < 0,001$	83,00 ± 5,08; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	4,58 ± 0,64	5,00 ± 0,72; $p_k < 0,05$
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	4,98 ± 0,69	6,00 ± 0,87; $p_k < 0,05$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,51 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,30 ± 0,02; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{GG} — достовірність різниці показників порівняно із носіями GG-генотипу.

Таким чином, у хворих на ГП за носійства GA-генотипу спостерігається «ефективніше» підвищення клітинної реактивності у відповідь на екзогенні (бактеріальні токсини) та ендогенні (продукти розпаду автоклітин) токсичні речовини, а також суттєво лімітується розвиток алергічних реакцій.

Рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП залежно від поліморфних варіантів гена IL-4 (C-590T) наведено у таблиці 3. Поліморфізм гена IL-4 по різному впливає на рівень клітинної реактивності організму хво-

рих на ГП і розвиток інтоксикаційних проявів. Так, у носіїв T-алеля спостерігаються вищі рівні клітинної реактивності організму за даними ЛПІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом на 2,1% (СТ-генотип) і 67,59% ($p < 0,01$) (ТТ-генотип), за Б. А. Рейсом — на 4,12 і 95,23% ($p < 0,05$) відповідно, за модифікації В. К. Островського — на 2,42 і 99,46% ($p < 0,01$) відповідно. Щодо ГПІ за В. С. Васильєвим, то тут односпрямованих змін не було виявлено: зменшення на 21,3% за СТ-генотипу і зростання на 7,43% у носіїв ТТ-генотипу.

Таблиця 3

Асоціація C-590T поліморфізму гена IL-4 із рівнем клітинної реактивності організму хворих на ГП

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена IL-4, n = 101		
		CC, n = 58	CT, n = 34	TT, n = 9
ЛПІ Кальф-Каліфа	1,31 ± 0,04	13,79 ± 1,45; $p_k < 0,001$	14,08 ± 1,56; $p_k < 0,001$	23,11 ± 2,01; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$
ЛПІ Рейса	1,61 ± 0,05	4,61 ± 0,38; $p_k < 0,001$	4,80 ± 0,55; $p_k < 0,01$	9,00 ± 1,93; $p_k < 0,01$; $p_{CC} < 0,05$; $p_{CT} < 0,05$
ЛПІ у модифікації Островського	1,64 ± 0,05	4,55 ± 0,41; $p_k < 0,001$	4,66 ± 0,52; $p_k < 0,01$	9,03 ± 1,04; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 ± 0,008	50,34 ± 11,57; $p_k < 0,01$	39,62 ± 6,37; $p_k < 0,01$	54,08 ± 5,18; $p_k < 0,001$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 ± 0,04	0,83 ± 0,16; $p_k < 0,01$	0,36 ± 0,08; $p_{CC} = 0,01$	0,25 ± 0,05; $p_{CC} < 0,01$
Ядерний індекс зсуву	0,06 ± 0,009	0,65 ± 0,13; $p_k < 0,01$	0,27 ± 0,06; $p_k < 0,01$; $p_{CC} = 0,01$	0,18 ± 0,05; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 ± 0,21	18,66 ± 2,48; $p_k < 0,01$	29,36 ± 4,10; $p_k < 0,01$; $p_{CC} < 0,05$	17,98 ± 2,01; $p_k < 0,01$; $p_{CT} < 0,05$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 ± 0,29	2,84 ± 0,20	7,19 ± 1,77; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,05$	0,8 ± 0,05; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,001$; $p_{CT} < 0,01$
Індекс імунореактивності	3,57 ± 0,32	3,10 ± 0,22	7,84 ± 1,91; $p_k < 0,05$; $p_{CC} < 0,05$	1,01 ± 0,02; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,001$; $p_{CT} < 0,01$
Індекс алергізації	0,79 ± 0,05	0,47 ± 0,03; $p_k < 0,01$	0,57 ± 0,07; $p_k < 0,05$	0,25 ± 0,03; $p_k < 0,001$; $p_{CC} < 0,01$; $p_{CT} < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{CC} — достовірність різниці показників порівняно із носіями CC-генотипу; p_{CT} — достовірність різниці показників порівняно із носіями CT-генотипу.

ЯІСЕ, що граничив з показниками норми за ТТ-генотипу, зростав на 44% за носійства СТ-генотипа і в 3,32 раза за CC-генотипу. Подібна тенденція спостерігалася і щодо ЯІЗ: зростання в 1,5 раза у носіїв СТ-генотипу і в 3,61 раза за CC-генотипу.

У власників ТТ-генотипу спостерігалися найнижчі значення індексів СНМ, СЛМ, імунореактивності та алергізації, які зростали у носіїв CC- та СТ-генотипів.

Відповідно, індекс СНМ — на 3,78 і 63,29%, індекс СЛМ — у 3,55 і 8,99 раза, ІР — у 3,07 і 7,76 раза, ІА — на 88% і у 2,28 раза.

Тобто, у носіїв ТТ-генотипу відзначався тяжкий ступінь інтоксикації проти середнього у носіїв CC- і СТ-генотипів. На такому фоні зниження ($p < 0,01$) індексу СЛМ і загальної імунологічної реактивності організму хворих на ГП вказує на гіпореактивність імунної системи

у власників ТТ-генотипу. Попри те, що всі генотипи (СС, СТ, ТТ) гена ІЛ-4 сприяють лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів як бактерій, так і до речовин зруйнованих власних клітин, проте, найбільше це проявляється за ТТ-генотипу.

Поряд з тим, за генотипу СТ спостерігається стимуляція імунологічної реактивності організму хворих на ГП, коли за інших генотипів (СС і ТТ), навпаки, відзначається її зниження. Також СТ-генотип асоціює з підвищенням індексу СЛМ, тобто активності ефекторної ланки імунологічного процесу.

Результати змін рівня клітинної реактивності організму хворих на ГП залежно від поліморфних варіантів гена TNF- α (G-308A) наведено у таблиці 4.

TNF- α — прозапальний цитокін, що продукується ІКК різних популяцій (моноцитами/макрофагами, В- і Т-лімфоцитами), характеризується різноспрямованістю ефек-

тів залежно від його концентрації. За низьких концентрацій TNF- α впливає на функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, посилює синтез інших цитокінів Т-хелперами/індукторами і стимулює ріст В-лімфоцитів. У великих концентраціях TNF- α зумовлює пригнічення ліпопротеїнової ліпази жирової тканини, зменшення утилізації жирних кислот, що призводить до кахексії, а також спричиняє розвиток ендотоксин-індукованого септичного стану; сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації природних кілерів, моноцитів/макрофагів; посилює продукцію простагландинів E₂ та I₂, що реалізують багато токсичних ефектів TNF- α ; він посилює продукцію інших (ІЛ-4, ІЛ-6) цитокінів. Така різноспрямована дія TNF- α у запальному процесі привернула увагу у наших дослідженнях зі встановлення впливу поліморфізму гена, що детермінує синтез цього цитокіна, який, без сумніву, здійснює вплив на перебіг і тяжкість ГП.

Таблиця 4

Рівень клітинної реактивності організму хворих на ГП з урахуванням G-308A поліморфізму гена TNF- α

Показник	Контроль, n = 40	Генотипи гена TNF- α , n = 11	
		GG, n = 9	GA, n = 2
АІІ Кальф-Каліфа	1,31 \pm 0,04	14,31 \pm 1,59; $p_k < 0,001$	11,88 \pm 1,47; $p_k < 0,001$
АІІ Рейса	1,61 \pm 0,05	5,61 \pm 0,61; $p_k < 0,001$	4,33 \pm 0,47; $p_k < 0,01$
АІІ у модифікації Островського	1,64 \pm 0,05	5,48 \pm 0,64; $p_k < 0,01$	3,50 \pm 0,43; $p_k < 0,01$; $p_{GG} < 0,05$
Гематологічний показник інтоксикації за Васильєвим	0,17 \pm 0,008	64,06 \pm 9,69; $p_k < 0,001$	11,88 \pm 1,19; $p_k < 0,001$; $p_{GG} < 0,01$
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	0,20 \pm 0,04	0,34 \pm 0,07	0,31 \pm 0,03; $p_k < 0,05$
Ядерний індекс зсуву	0,06 \pm 0,009	0,27 \pm 0,06; $p_k < 0,01$	0,26 \pm 0,03; $p_k < 0,01$
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	7,36 \pm 0,21	18,54 \pm 0,83; $p_k < 0,001$	19,50 \pm 0,84; $p_k < 0,001$
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	3,36 \pm 0,29	2,43 \pm 0,37	3,25 \pm 0,38
Індекс імунореактивності	3,57 \pm 0,32	2,65 \pm 0,38	3,50 \pm 0,42
Індекс алергізації	0,79 \pm 0,05	0,35 \pm 0,02; $p_k < 0,001$	0,41 \pm 0,05; $p_k < 0,01$

Примітки: p_k — достовірність різниць показників із групою контролю; p_{GG} — достовірність різниці показників порівняно із носіями GG-генотипу.

Отримані дані засвідчують, що генотипи GG і GA гена TNF- α асоціюють з підвищенням клітинної реактивності організму хворих на ГП, проте лімітують загальну імунологічну реактивність організму хворих, і особливо це стосувалося «дикого» GG-генотипу. Так, у носіїв генотипу GG спостерігалися вищі, порівняно з GA-генотипом, рівні ІІІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом на 20,45%, за Б. А. Рейсом — на 29,56%, за модифікації В. К. Островського — на 56,57%; ГПІІ за В. С. Васильєвим — у 5,39 разів, ЯІСЕ — на 9,68%.

Різниця у значеннях ЯІЗ за GG і GA генотипів, практично, була відсутня. Проте у власників GA-генотипів спостерігалися вищі показники індексів СНМ на 5,18%, СЛМ — на 33,74%, ІІР — на 32,08%, ІА — на 17,14%.

Отже, GA-генотип не впливає на рівень загальної імунологічної реактивності організму хворих на ГП, а GG-генотип сприяє розвитку тенденції щодо лімітування імунологічної реактивності організму. У процесах пригнічення алергізації організму хворих на екзо- та ендотоксини (токсини) сприятливий вплив спостерігається за GG-генотипу.

Висновки:

1. У хворих на ГП — носіїв NN-генотипу гена CFTR — відзначається вищий рівень клітинної реактивності на 20,96% ($p < 0,05$) та ендотоксикації, що знаходить підтвердження у зростанні модифікованого ІІІ за В. К. Островським на 37,71% ($p < 0,01$), ГПІІ за

В. С. Васильєвим у 3,98 рази ($p < 0,01$), ЯІСЕ у 2 рази ($p < 0,01$) та ЯІЗ на 84,62% ($p < 0,05$), порівняно з NM-генотипом, і свідчить про менш сприятливий перебіг ГП у носіїв NN-генотипу та може слугувати показником початку деструктивного процесу.

2. У хворих на ГП — носіїв GA-генотипу гена PRSS1 — спостерігається формування вищого ступеня екзо- та ендотоксикації, про що свідчить зростання ЛПІ: за Я. Я. Кальф-Каліфом в 3,72 рази ($p < 0,001$), за Б. А. Рейсом — в 2,59 рази ($p < 0,001$), за модифікації В. К. Островського — в 3,0 рази ($p < 0,001$); ГПІ за В. С. Васильєвим — в 10,38 рази ($p < 0,001$), ЯІСЕ — у 6,54 рази ($p < 0,01$), ЯІЗ — в 7,29 рази ($p < 0,01$), індексу СММ — у 4 рази ($p < 0,001$) за суттєвого лімітування розвитку алергічних реакцій.

3. У хворих на ГП — носіїв TT-генотипу гена IL-4 — відзначається найтяжкий ступінь інтоксикації за гіперреактивності та максимальної лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів.

Література:

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
2. Динаміка лабораторних показників у хворих на гострий панкреатит / В. В. Леонов, В. А. Чанцев, Г. В. Хачапуридзе [та ін.] // Харківська хірургічна школа. — 2012. — № 2 (53). — С. 39–41.
3. Іващук С. І. Клітинна реактивність і рівень адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі / С. І. Іващук // Клінічна та експериментальна патологія. — 2014. — Т. XIII, № 3 (49). — С. 79–83.
4. Індивідуалізований прогноз інфікованої форми гострого панкреатиту / В. О. Сипливий, В. І. Робақ, К. В. Конь [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2011. — № 4. — С. 24–27.
5. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» / МОЗ. — К. : МОЗ, 2010. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html.
6. Особенности влияния энтеральной недостаточности на течение острого панкреатита / Х. Д. Таха, А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2016. — № 1. — С. 98–102.
7. Сипливый В. А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В. А. Сипливый, Е. В. Конь, Д. В. Евтушенко // Кліні. хірургія. — 2009. — № 9. — С. 21–26.
8. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита / В. Г. Раповка, К. А. Заводов, О. А. Соболевская // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2016. — № 1 (63). — С. 52–55.
9. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis / J. Mayerle, A. Dummer, M. Sendler [et al.] // Gastroenterology and Hepatology. — 2012. — Vol. 27, Issue s2. — P. 47–51.
10. Drenth J. P. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis / J. P. Drenth, R. te Morsche, J. B. Jansen // Gut. — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 687–692.

11. Exocrine pancreatic insufficiency in adults : a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 44. — P. 7930–7946.

12. Fedorov V. Characteristics of leukocyte profile of blood and criteria sirs in patients with abdominal sepsis / V. Fedorov // The Pharma Innovation Journal. — 2015. — Vol. 3, No 12. — P. 68–70.

13. IFN- γ +874 and IL-4 -590 polymorphisms and asthma susceptibility in North West of Iran / I. A. Rad, M. Bagheri, M. H. Rahimi-Rad [et al.] // Tanaffos. — 2010. — Vol. 9, No 4. — P. 22–27.

14. Multiplex PCR for rapid detection of three mutations in the cystic fibrosis gene / L. Cremonesi, E. Belloni, C. Magnani [et al.] // PCR methods and applications. — 1992. — Vol. 1, No 4. — P. 297–298.

15. Pezzilli R. Immunological aspects of acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis / R. Pezzilli // Immuno-Gastroenterology. — 2013. — Vol. 2, Issue 2. — P. 104–108.

16. The systemic inflammatory response syndrome: a key role on the prognosis of cirrhotic patients / D. Weil, J.-P. Cervoni, S. Pili-Floury [et al.] // Hépatogastro & Oncologie Digestive. — 2011. — Vol. 18, Iss. 6. — P. 607–614.

17. Zhi-wen Y. Central role of neutrophil in the pathogenesis of several acute pancreatitis / Y. Zhi-wen, M. Xiao-xiao, X. Ping // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2015. — Vol. 19, No 11. — P. 2513–2520.

УДК 616.37-002.2-036.1-092.18/.19:575.113.2

UA Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 і TNF- α

С. І. Іващук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, реактивність, інтоксикація, поліморфізм генів, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

У 123 хворих на гострий панкреатит і загострення хронічного панкреатиту (набрякова форма) досліджено рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації залежно від поліморфізму генів CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) і TNF- α ($G-308A$, rs 1800629). Встановлено, що у носіїв NN-генотипу гена CFTR відзначається вищий рівень клітинної реактивності на 20,96% ($p < 0,05$) та ендотоксикації, що свідчить про менш сприятливий перебіг у них панкреатиту. У носіїв GA-генотипу гена PRSS1 спостерігається формування вищого ступеня екзо- та ендотоксикації на тлі суттєвого лімітування розвитку алергічних реакцій. У носіїв TT-генотипу гена IL-4 відзначається найтяжкий ступінь інтоксикації на тлі гіперреактивності та максимальної лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів.

УДК 616.37-002.2-036.1-092.18/.19:575.113.2

RU **Уровень клеточной реактивности организма и степень тяжести интоксикации у больных с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита в зависимости от полиморфизма генов CFTR, PRSS1, IL-4 и TNF- α**

С. И. Ивашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: панкреатит, реактивность, интоксикация, полиморфизм генов, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

У 123 больных с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита (отечная форма) исследованы уровень клеточной реактивности организма и степень тяжести интоксикации в зависимости от полиморфизма генов CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) и TNF- α ($G-308A$, rs 1800629). Установлено, что у носителей NN-генотипа гена CFTR отмечается более высокий уровень клеточной реактивности на 20,96% ($p < 0,05$) и эндоинтоксикации, что свидетельствует о менее благоприятном течении у них панкреатита. У носителей GA-генотипа гена PRSS1 наблюдается формирование более высокой степени экзо- и эндоинтоксикации на фоне существенного лимитирования развития аллергических реакций. У носителей TT-генотипа гена IL-4 отмечается наиболее тяжелая степень интоксикации на фоне гипореактивности и максимальной лимитации гиперчувствительности иммунной системы к экзо- и эндотоксинам.

EN **Level of cellular reactivity of organism and extent of intoxication severity in patients with acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis depending on genes polymorphism CFTR, PRSS1, IL-4 and TNF- α**

S. I. Ivashchuk, L. P. Sydorчук, O. M. Korovenkova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: pancreatitis, reactivity, intoxication, genes polymorphism, CFTR, PRSS1, IL-4, TNF- α

The level of cellular reactivity of organism and extent of intoxication severity depending on genes polymorphism CFTR ($\Delta F508$, rs 113993960), PRSS1 ($R122H$, rs 111033565), IL-4 ($C-590T$, rs 2243250) and TNF- α ($G-308A$, rs 1800629) were investigated in 123 patients with acute pancreatitis and exacerbation of chronic pancreatitis (edematous form). It has been established that higher level of cellular reactivity by 20.96% ($p < 0.05$) and endointoxication occurs in the carriers of NN-genotype of the gene CFTR, thus showing less favourable clinical course of pancreatitis. The higher degree of exo- and endointoxication formation has been observed in the carriers of GA-genotype of the gene PRSS1 on the background of considerable limitation of allergic reactions development. In the carriers of TT-genotype of the gene IL-4 there is the most serious degree of intoxication on the background of hyporeactivity and maximum limitation of immune system hypersensitivity to exo- and endotoxins.

Особенности гистоструктуры поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите I и II типов: связь с уровнем IgG4-положительных плазматических клеток

Ю. А. Гайдар, Н. Ю. Ошмянская, А. П. Галенко

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: панкреатит, IgG4, гистологические методы, гистоструктура поджелудочной железы, плазматические клетки

Введение. Концепция аутоиммунного панкреатита (АИП) предложена К. Yoshida et al. [2] в 1995 г. В настоящее время различают два подтипа АИП: тип I и тип II, которые имеют характерные четко очерченные патоморфологические признаки. Тип I (лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит) чаще диагностируют в США, Великобритании, Японии и Корее. АИП этого типа отличает плотный перидуктальный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток, в частности IgG4-положительных плазматических клеток (IgG4-ППК) (>30 клеток на большое поле зрения (БПЗ)), а также многоярусный фиброз вокруг главного панкреатического и междольковых протоков и перипанкреатической жировой ткани. Дольки поджелудочной железы (ПЖ) относительно хорошо сохранены, в части долек отмечают очаги некроза, замещающиеся фиброзной тканью. Пучки фиброзной ткани смешаны с клетками воспаления, часто обнаруживают эозинофильные и тучные клетки [4, 5]. Типичен также облитерирующий флебит, а в ряде случаев можно наблюдать и облитерирующий артериит. Первый тип АИП относят к IgG4-ассоциированным склерозирующим заболеваниям [6], он часто сочетается с синдромом Шегрена и/или ретроперитонеальным фиброзом [7].

Инфильтрация эпителия главного панкреатического протока и/или междольковых протоков нейтрофильными лейкоцитами — характерная черта АИП II типа (идиопатического протоково-центрического панкреатита) [5]. Считается, что при этом типе АИП уровень сывороточного и тканевого IgG4 не повышается [3, 7]. Однако описан случай атипичного АИП I типа, протекающего с лейкоцитарной инфильтрацией панкреатических протоков [1]. АИП II типа сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника: неспецифическим язвен-

ным колитом и болезнью Крона [5]. Для АИП II типа характерно острое течение.

Цель работы — изучение особенностей гистопатологии ПЖ при АИП I и II типа в связи с уровнем IgG4-положительных плазматических клеток в органе.

Материалы и методы исследования. Выполнен анализ операционного материала 54 больных с ХП, биоптаты из головки, тела и хвоста ПЖ и печени забирали с диагностической целью во время плановых оперативных вмешательств по поводу осложненных форм ХП в отделении хирургии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Работа выполнена в рамках НИР «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», № госрегистрации 0111U001065.

Гистологическое исследование. Для гистологических исследований биоптаты фиксировали в 10,0% растворе нейтрального формалина, обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори в мод. Слинченко. Стадии АИП определяли по G. Zamboni et al. (2004, табл. 1) [4].

Активность АИП оценивали как низкую и высокую.

При низкой активности редкие внутриэпителиальные гранулоциты отмечают в одном или нескольких панкреатических протоках, внутри долек наблюдают редкие гранулоциты. При высокой активности заметны повреждения одного или нескольких панкреатических протоков межэпителиальными гранулоцитами, в протоках образуются абсцессы, приводящие к их разрушению, обычно обнаруживают гранулоциты внутри долек и между ними.

Имуногистохимическое исследование. IgG-положительные плазматические клетки (IgG-ППК) выявляли с помощью овечьих антител к человеческому IgG, меченых ФИТЦ (Abeam, США); подкласс IgG4-положительных плазматических клеток (IgG4-ППК) — с помощью непрямой иммунопероксидазной реакции, используя кроличьи моноклональные антитела к IgG4 (Abeam, США). Звездчатые клетки обнаруживали с помощью специфических моноклональных антител (BTI-567, США), используя эпифлуоресцентную конфокальную микроскопию на микроскопе «Olympus-2500» (Япония).

Это окрашивание дало последовательные результаты, которые можно было легко интерпретировать. После

окрашивания производили идентификацию и количественное определение клеток в области их наибольшей концентрации, в 5 последовательных полях зрения при большом увеличении светового микроскопа (объектив $\times 40$,

окуляр $\times 10$) и с использованием флуоресцентного микроскопа ЛОМО («Микмед», Российская Федерация). Различали такие уровни IgG4-ППК на БПЗ: низкий (10–20 клеток), средний (20–30 клеток) и высокий (>30 IgG4-ППК).

Таблица 1
Стадии АИП по G. Zamboni et al. [4]

Стадия	Инфильтрация ткани ПЖ	Вовлечение протоков и/или сосудов	Распространенность	Характер фиброзирования
I	Рассеянные перидуктальные лимфоплазматические инфильтраты	Легкое сужение протоков	Почти нет вовлечения междольковых и внутريدольковых пространств	Легкий вокругдольковый фиброз
II	Множественные перидуктальные лимфоплазматические инфильтраты	Сужение протоков, редкий венулит	Незначительное вовлечение междольковых и внутريدольковых пространств	Очаговый многоярусный фиброз
III	Диффузная перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, лимфатические фолликулы	Обструкция/разрушение протоков, облитерирующий флебит	Умеренное вовлечение междольковых и внутريدольковых пространств	Вокругдольковый многоярусный фиброз
IV	Диффузная перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, лимфатические фолликулы со светлым центром	Часто — венулит, редко — артериит	Выраженное вовлечение междольковых и внутريدольковых пространств	Выраженный перидуктальный многоярусный фиброз и склероз

Результаты и их обсуждение. Из обследованных 54 больных с хроническим фиброзно-дегенеративным панкреатитом отобраны 15 случаев с АИП. АИП I и II типов, его стадию и активность определяли по характерным гистопатологическим изменениям ПЖ, согласно указанным критериям АИП.

В ходе исследования у каждого пациента была проанализирована гистоструктура трех топографических зон ПЖ: головки, тела и хвоста.

АИП I типа диагностирован у пяти больных мужчин, средний возраст — 45,0 лет; давность заболевания — от 1 до 4 лет. В гистологических препаратах ПЖ больных во всех гистотопографических зонах ПЖ отмечены III и IV стадии АИП с характерным плотным перидуктальным лимфоплазматическим инфильтратом (рис. 1, стр. 62), многоярусным фиброзом, клеточную основу которого составляли звездчатые клетки (рис. 2, стр. 62), и облитерирующим флебитом (рис. 3, стр. 62). В печени наблюдали легкий гепатит (рис. 4, стр. 62) с небольшим количеством IgG4-ППК (до 5 в БПЗ) в расширенных портальных трактах.

В паренхиме ПЖ всех больных с АИП I типа в плотном лимфоплазматическом инфильтрате вокруг магистральных и междольковых панкреатических протоков и лимфатических фолликулов отмечали компактные скопления IgG-ППК (рис. 5, стр. 62), среди которых диффузно располагались IgG4-ППК (>30 IgG4-ППК на БПЗ, рис. 6, стр. 62).

У обследованных больных диагностировали диффузное поражение ПЖ на III (3 случая) и IV (2 случая) стадиях АИП. Во всех случаях наблюдали осложненные

формы течения АИП: у 60% (3 человека) — хронический фиброзно-кистозный панкреатит, у 40% (2 человека) — хронический фиброзно-калькулезный панкреатит.

Известно, что обнаружение трех характерных гистологических признаков в пораженной ПЖ позволяет отнести АИП I типа к IgG4-ассоциированным склерозирующим заболеваниям: плотный лимфоплазматический инфильтрат вокруг магистральных протоков ПЖ, многоярусный фиброз, облитерирующий флебит [1, 3]. Эти признаки обнаружены во всех рассмотренных нами случаях. Важный факт — обнаружение у всех больных высокого уровня IgG4-ППК вокруг магистральных протоков ПЖ.

Гистотопографическое изучение АИП I типа позволило отметить диффузное поражение ПЖ. Как известно, чаще при АИП I типа в патологический процесс вовлекается вся железа. Однако возможны и очаговые формы АИП I типа с изолированным поражением преимущественно головки и/или хвоста [4]. Диффузное поражение ПЖ в наших случаях объясняем осложненным течением заболевания (кисты, калькулез). Полученные данные подтверждают, что наряду с характерной гистопатологией, высокий уровень тканевых IgG4-ППК (>30 IgG4-ППК на БПЗ) служит объективным диагностическим критерием АИП I типа.

АИП II типа установлен у 10 больных (1 женщина и 9 мужчин), средний возраст — 42,5 года. При гистологическом исследовании ПЖ у 2 пациентов этой группы отмечена диффузная, а у 8 — очаговая форма АИП. У одного больного с диффузной формой АИП диагностирована IV стадия, у второго — II стадия АИП. Активность АИП у этих больных была минимальной.

Очаговая форма АИП II типа с изолированным поражением тела ПЖ зарегистрирована у 3 больных (с II–III стадиями АИП), у 2 отмечено поражение хвоста (I и II стадии АИП), у 1 больной панкреатит ограничился головкой ПЖ (I стадия АИП); еще у 2 больных обнаружено одновременное поражение тела и хвоста ПЖ (II стадия АИП) с интактной головкой.

Как при диффузной, так и при очаговой форме АИП II типа в эпителии магистральных, собирательных и ацинарных протоков ПЖ регулярно определяли одиночные и множественные нейтрофильные лейкоциты, иногда образующие микроабсцессы. В протоках отмечены также участки десквамации эпителия, фигуры митоза эпителиоцитов (рис. 7, 8, стр. 63).

Такая высокая активность АИП II типа отмечена у половины больных. Лимфоплазмозитарная инфильтрация стромы охватывала не только протоки, но и дольки ПЖ (рис. 9, стр. 63). На III–IV стадиях АИП II типа в фиброзной ткани регулярно отмечали облитерирующий флебит (рис. 10, стр. 63). В перидуктальной фиброзной ткани и вокруг долек обнаруживали скопления IgG4-ППК. У всех больных наблюдали фокальные компактные скопления IgG4-ППК в перидуктальной и вокругдольковой фиброзной ткани. Уровень IgG4-ППК составлял 5–10 на БПЗ (рис. 11, стр. 63).

У одного больного этой группы с IV стадией АИП диагностирован панкреатогенный диабет, отличающийся наличием в ПЖ мелких и средних по размеру эндокринных островков с гипоплазией Р-клеток (рис. 12, стр. 63).

Таким образом, в наших исследованиях подтверждено существование двух четко очерченных гистологических типов АИП, которые различались как количеством, так и характером расположения IgG4-ППК в ПЖ. При АИП I типа наибольшая концентрация IgG4-ППК отмечена в лимфоплазмозитарных инфильтратах вокруг магистральных панкреатических протоков, а при АИП II типа обнаруживали только небольшое количество клеток (5–10 на БПЗ), расположенных в виде небольших фокальных скоплений вокруг протоков и в вокругдольковой фиброзной ткани.

Различная степень вовлечения IgG4 в этиопатогенез обоих типов АИП может свидетельствовать о различной молекулярной природе аутоантигенов, вызывающих иммуновоспалительный процесс в ПЖ. Например, карбоангидраза II типа, расположенная в эпителии панкреатических протоков, может быть мишенью аутоиммунных процессов при АИП II типа.

Выводы:

1. При АИП I типа обнаруживают плотный лимфо-плазматический перидуктальный инфильтрат, многоярусный фиброз, облитерирующий венулит и высокий уровень IgG4-ППК в ПЖ (>30 IgG4-ППК на БПЗ).

2. Для АИП II типа, кроме характерных патогистологических признаков АИП, типично лейкоцитарное повреждение эпителия панкреатических протоков и низкий уровень IgG4-ППК в ПЖ.

3. При АИП II типа в 80% случаев отмечают очаговые поражения ПЖ на I–III стадиях заболевания.

Перспективным направлением дальнейших исследований считаем разработку простой и доступной методики диагностики АИП I и II типов.

Литература:

1. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions / T. Ikeura, M. Takaoka, K. Uchida [et al.] // *International Medicine*. — 2012. — Vol. 51, No 7. — P. 733–737.
2. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida, F. Toki, T. Takeuchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40, No 7. — P. 1561–1568.
3. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges / V. Deshpande // *J. Semin. Diagn. Pathol.* — 2012. — Vol. 29, No 4. — P. 191–196.
4. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / G. Zamboni, J. Liittges, P. Capelli [et al.] // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445, No 6. — P. 552–563.
5. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases / K. Notohara, L. J. Burgart, D. Yadav [et al.] // *American Journal of Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1119–1127.
6. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders / Y. Sato, K. Notohara, M. Kojima [et al.] // *Pathology International*. — 2010. — Vol. 60. — P. 247–258.
7. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.

УДК 616.37-002+ 611-018.1+611-018.54

Особенности гистоструктуры поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите I и II типов: связь с уровнем IgG4-положительных плазматических клеток

Ю. А. Гайдар, Н. Ю. Ошмянская, А. П. Галенко

Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепр, Украина

Ключевые слова: панкреатит, IgG4, гистологические методы, гистоструктура поджелудочной железы, плазматические клетки

Дифференциальная диагностика аутоиммунного панкреатита связана с различной степенью вовлеченности в патогенез иммуноглобулина G4 субкласса. С целью изучения двух форм аутоиммунного панкреатита и их связи с уровнем IgG4-позитивных плазматических клеток в поджелудочной железе с помощью гистологических и иммуногистохимических методов обследовали 54 больных с хроническим панкреатитом, из них отобрано 15 случаев с аутоиммунным панкреатитом. При аутоиммунном панкреатите I типа наблюдали плотный лимфо-плазмозитарный перидуктальный инфильтрат, много-

ярусный фиброз, облитерирующий венулит и высокий уровень IgG4-ППК в поджелудочной железе (>30 IgG4-ППК на большое поле зрения). Для аутоиммунного панкреатита II типа, кроме типичных пагогистологических признаков аутоиммунного панкреатита, свойственно лейкоцитарное повреждение эпителия панкреатических протоков, низкий уровень IgG4-ППК в поджелудочной железе и очаговые поражения на I–III стадиях заболевания (80% случаев).

УДК 616.37-002+ 611-018.1+611-018.54

UA **Особливості гістоструктури підшлункової залози при аутоімунному панкреатиті I і II типів: зв'язок із рівнем IgG4-позитивних плазматичних клітин**

Ю. А. Гайдар, Н. Ю. Ошмянська, О. П. Галенко
Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпро, Україна

Ключові слова: панкреатит, IgG4, гістологічні методи, гістоструктура підшлункової залози, плазматичні клітини

Диференційна діагностика аутоімунного панкреатиту пов'язана з різним ступенем залученості в патогенез імуноглобуліну G4 субкласу. З метою вивчення двох форм аутоімунного панкреатиту та їх зв'язку з рівнем IgG4-позитивних плазматичних клітин у підшлунковій залозі за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів обстежили 54 хворі на хронічний панкреатит, із них відібрано 15 випадків з аутоімунним панкреатитом. При аутоімунному панкреатиті I типу спостерігали щільний лімфоплазмоцитарний перидуктальний інфільтрат, багаторусний фіброз, облітеруючий венулит і високий рівень IgG4-ППК у підшлунковій залозі (>30 IgG4-ППК на велике поле зору). Для аутоімунного панкреатиту II типу, крім типових патогістологічних ознак аутоімунного панкреатиту, властиві лейкоцитарне ушкодження епітелію панкреатичних проток, низький рівень IgG4-ППК у підшлунковій залозі й осередкові ураження на I–III стадіях захворювання (80% випадків).

EN **Histostructure of pancreas in patients with autoimmune pancreatitis type I and II: connection with the level of IgG4-positive plasma cells**

Y. A. Gaidar, N. Y. Oshmyanska, A. P. Halenko
Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Key words: pancreatitis, IgG4, histological techniques, histostructure of pancreas, plasma cells

Differential diagnosis of autoimmune pancreatitis apart from everything else is based on specifics of immunoglobulin G4 involvement into the pathogenesis. Aim is to analyze two forms of autoimmune pancreatitis and their relation to the level of IgG4-positive plasma cells. Methods and results. The present study was conducted on 54 patients with chronic pancreatitis, from which 15 cases with autoimmune pancreatitis were selected by using morphological and immunohistochemical methods. Conclusion. It has been established that for autoimmune pancreatitis type I dense lymphocytic periductal infiltrate, multilevel fibrosis, obliterating venulitis and high IgG4-positive plasma cells in the pancreas (>30 per high power field) were typical. In the cases of autoimmune pancreatitis type II, besides the specific histopathological signs of AIP, significantly epithelial damage of pancreatic ducts by leukocytes, low levels of IgG4-PPC in the pancreas and focal lesions on stages I–III of disease (80%) were observed.

Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження

В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Паруняк
Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: синдром мальдигестії, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, целиакія, ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест, ^{13}C -крохмальний дихальний тест

Синдром мальдигестії розвивається приблизно в 50% хворих з хронічним панкреатитом (ХП) в середньому через 10–12 років від початку хвороби, проте у незначній кількості пацієнтів не розвивається клінічно значущої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) навіть в більш пізні терміни [3]. Незважаючи на те, що клінічні наслідки мальдигестії, вторинної відносно ХП, вивчені недостатньо, загалом прийнято вважати, що це ускладнення має важливе прогностичне значення. Разом із загальновідомими проблемами, пов'язаними з мальнутрицією, вторинна при ХП мальдигестія асоційована з небезпечними для життя ускладненнями, зокрема серцево-судинними подіями, які пов'язані з аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої густини, аполіпопротеїну А-1 та ліпопротеїну А [1, 3]. Тому адекватна терапія мальдигестії стає критично важливою в плані зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з ХП.

Лікування мальдигестії очевидно показане у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15 г/добу [2, 5]. Терапія вибору в цих випадках базується на пероральному прийомі панкреатичних ферментів. Здебільшого через проблеми, пов'язані з кислотозалежною інактивацією ліпази, і потребу в адекватному шлунковому перемішуванні та евакуації ферментів з харчовими речовинами, загалом оптимальною формою панкреатичних ферментів є облицьовані ентросолюбільною оболонкою мінімікросфери [1, 5, 7, 9]. Єдиним представником даної форми випуску є ферментний препарат (ФП), представлений під торговою назвою креон (Abbott Laboratories GmbH). Важливою перевагою мінімікросфер в порівнянні, наприклад, з мінітаблеткованими препаратами є кількість частинок з ферментами в одній капсулі. Очевидно, що капсула, яка містить 280–500 часток (мінімікросфер) з ферментами, забезпечить набагато більш рівномірне їх змішування з химусом, ніж капсула, яка містить 24–30 мікротаблеток [1]. Таке ретельне розподілення мінімікросфер дозволяє досягти площі контакту ферментів з химусом в 2–2,5 рази більшої, ніж при використанні мінітаблеток, і в 8 разів більшої, ніж при використанні таблеток [12]. Все це значно прискорює старт розщеплен-

ня ліпідів і підвищує ефективність травлення при використанні ферментів у вигляді мінімікросфер [10]. Це було підтверджено і власними дослідженнями [4].

У зв'язку з відсутністю об'єктивного методу підбору адекватної дози ферментів для кожного окремого пацієнта, ця доза зазвичай вираховується емпірично з метою уникнення діареї та втрати маси тіла [2].

Проте, до 70% хворих з мальдигестією, асоційованою з ХП, мають аномально низькі нутритивні показники (здебільшого йдеться про рівні жиророзчинних вітамінів в сироватці крові), незважаючи на суб'єктивне покращення клінічної симптоматики за допомогою замісної ферментної терапії [11]. Розвинуто концепцію, що замісна ферментна терапія дається з метою нормалізації перетравлення та абсорбції жирів і не лише їх, щоб отримати клінічну відповідь. Кількісне визначення фекального жиру розглядається як золотий стандарт для оцінки перетравлення жирів в контексті ХП [8]. Цей метод, однак, занадто технічно важкий та несе в собі значний дискомфорт, щоб бути широко застосовуваним в клінічній практиці для оптимізації замісної ферментної терапії. Тому в клінічній практиці або взагалі не використовують методи об'єктивного контролю призначеної дози ФП, або беруть до уваги дані звичайного копрологічного дослідження. В останні десятиріччя в клінічну практику запроваджено методику призначення ФП залежно від ступеня ЗНПЗ, визначеного дослідженням фекальної еластази 1. Як показали наші дослідження, ґрунтуючись лише на цих даних, важко підібрати відразу оптимальну дозу ФП.

Беручи це до уваги, дане дослідження мало наступну мету — оцінити ефективність індивідуально підібраної пероральної замісної ферментної терапії з використанням ферментів у формі мінімікросфер у хворих з мальдигестією панкреатичного і ентерогенного походження, а також визначити вплив лікування на нутритивний статус хворих.

Роботу було виконано на кафедрі внутрішньої медицини № 1. В дослідження було включено контрольну групу здорових волонтерів (30 осіб) і 135 пацієнтів з ХП, та 30 пацієнтів, які мали целиакію в поєднанні з ХП. Всім пацієнтам було підібрано ферментну терапію, спираючись на дані ^{13}C -тригліцеридного дихального тесту, та проведено обстеження через рік та два роки після початку лікування ФП. Обстеження передбачало повторне виконання ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, повторне виконання загальноклінічних аналізів (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, копрограма, загальний аналіз сечі), імуоферментне дослідження кількості фекальної еластази 1, ^{13}C -крохмальний дихальний тест (КДТ) та ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест (ТДТ) за стандартною методикою поза прийомом ФП [2–4, 13, 14]. Підконтрольними через рік залишилось 129 хворих.

Смертність становила 2,2% (3 особи), ще троє осіб (2,2%) було втрачено внаслідок втрати зв'язку з ними з невідомих причин. Незадовільним (нерегулярний прийом ФП і/або вживання алкоголю вище безпечних доз) виявився комплаєнс 19 осіб (14,7%). Цих хворих було повторно обстежено, наголошено на необхідності дотримання режиму лікування, дані відповідні рекомендації, проте з експерименту щодо дослідження віддалених результатів вони були виключені. Для отримання подальших уточнених результатів порівняння змін в інтервалі одного року лікування було переглянуто розподіл пацієнтів відповідно до початкових клінічних груп (результати наведено у табл. 1).

Достовірність різниці даних при повторних вимірюваннях оцінювалась за допомогою методу Вілкоксона. Достовірність різниці даних при порівнянні різних груп оцінювалась за допомогою методу Мана — Уїтні.

Виявилося, що тривале лікування панкреатином хворих на ХП із ЗНПЗ дозволяє відновити (повністю або частково, залежно від вихідного рівня зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ЗФПЗ)) власну екзокринну функцію підшлункової залози, що, можливо, зумовлене як регенерацією власне паренхіми підшлункової залози, так і покращенням надходження ферментів у просвіт дванадцятипалої кишки внаслідок відновлення рефлексу відкриття сфінктера панкреатичної протоки. Останній чинник багато в чому пов'язаний з нормаліза-

цією режиму харчування, його регулярністю, припиненням зловживання алкоголем. Так, серед хворих перших двох груп (за фактом, це хворі з легким ступенем ЗНПЗ) спостерігалось відновлення ЗФПЗ до нормальних цифр, як за даними ТДТ, так і за даними дослідження фекальної еластази 1. На індивідуальному рівні це стосувалось переважно хворих віком до 65 років.

В третій групі у 22 із 41 хворого (53,7% \pm 7,8%) спостерігалось достовірне покращення ЗФПЗ за усіма показниками. В цілому результати були достовірно відмінними від початкових (до початку лікування) даних. Серед пацієнтів четвертої групи спостерігалась також тенденція до покращення власної функції підшлункової залози за даними дослідження фекальної еластази 1, а за результатами ТДТ спостерігалось достовірно відмінне її покращення.

Корекція дози ФП, відповідно до даних ТДТ, була проведена всім хворим, які цього потребували. Пацієнтам, у яких було виявлено нормалізацію ЗФПЗ, було рекомендовано дотримання режиму харчування та прийом ФП «за вимогою» при появі метеоризму або неоформлених випорожнень, як можливого наслідку особистих дієтичних похибок.

Через два роки було обстежено загалом 99 хворих (табл. 2). Втрачено було з дослідження двох хворих внаслідок смерті (від причин, не пов'язаних з ХП), шість хворих відмовились від участі в подальшому дослідженні з особистих обставин, три пацієнти змінили місце проживання.

Таблиця 1

Екзокринна функція підшлункової залози у хворих з ХП до лікування та через рік спостереження

Група	Ступінь тяжкості ЗНПЗ	Еластаза 1 (фекальна), мкг/г M \pm m		КД (360 хв), % M \pm m	
		До лікування	Через рік	До лікування	Через рік
Група 1, (n = 24) (-6)	Легка (відсутня за даними фекальної еластази 1)	238,9 \pm 11,2	261,3 \pm 10,9	23,9 \pm 4,3	27,3 \pm 3,4*
Група 2, (n = 28) (-2)	Легка	166,2 \pm 10,2	226,9 \pm 11,4*	19,1 \pm 3,0	29,6 \pm 3,9*
Група 3, (n = 40) (-10)	Середня	75,2 \pm 7,6	131,4 \pm 10,7*	10,9 \pm 2,2	18,7 \pm 2,9*
Група 4, (n = 18) (-7)	Тяжка	34,5 \pm 3,9	46,2 \pm 4,4	5,0 \pm 1,2	8,1 \pm 1,9*
Контроль, (n = 30)	Відсутня	390,1 \pm 30,2		42,0 \pm 7,8	

Примітки: в дужках вказано зменшення абсолютного числа хворих в порівнянні з первинним обстеженням рік тому; * — показники статистично достовірні ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками до лікування; КД — кумулятивна доза.

Таблиця 2

Екзокринна функція підшлункової залози у хворих на ХП в порівнянні з контролем до лікування та через два роки спостереження

Група	Вихідний ступінь тяжкості ЗНПЗ	Еластаза 1 (фекальна), мкг/г M \pm m		КД (360 хв), % M \pm m	
		Через 1 рік	Через 2 роки	Через 1 рік	Через 2 роки
Група 1, (n = 20) (-4)	Легка (відсутня за даними фекальної еластази 1)	255,7 \pm 11,1	248,3 \pm 11,1	27,3 \pm 3,4	25,9 \pm 3,4
Група 2, (n = 27) (-1)	Легка	226,2 \pm 11,4	209,2 \pm 11,2	29,6 \pm 3,9	23,1 \pm 3,0*
Група 3, (n = 36) (-5)	Середня	127,3 \pm 10,7	134,2 \pm 7,6	18,3 \pm 3,0	19,0 \pm 3,0
Група 4, (n = 17) (-1)	Тяжка	46,1 \pm 4,4	44,2 \pm 4,4	8,0 \pm 1,9	8,2 \pm 1,9
Контроль, (n = 30)	Відсутня	390,1 \pm 30,2		42,0 \pm 7,8	

Примітки: в дужках вказано зменшення абсолютного числа хворих в порівнянні з первинним обстеженням рік тому; * — показники статистично достовірні ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками до лікування; КД — кумулятивна доза.

Результати динамічного спостереження загалом показали, що через два роки лікування залишались показники ЗНПЗ в цілому зівставні з показниками, які були отримані через рік спостереження, що свідчить лише про часткову зворотність зниження ЗФПЗ. Достовірними виявились відмінності лише в показниках ТДТ в групі хворих з легким ступенем ЗНПЗ — в цій групі показники фекальної еластази I суттєвим чином не відрізнялись від даних через рік лікування. Такі дані можна пояснити, по-перше, більшою чутливістю ТДТ у виявленні легкого ступеня ЗНПЗ, по-друге, відміною постійної ферментної терапії, що в кількох хворих негативним чином позначи-

лось на дотриманні комплаєнсу в плані режиму харчування і вживання алкоголю не більше 30 г/добу.

Динаміку показника індексу маси тіла (ІМТ) у хворих наведено на рис. 1 та рис. 2.

Так, до лікування середній показник ІМТ серед 110 хворих становив $(16,7 \pm 1,1)$ кг/м², через рік спостереження — $(20,9 \pm 1,3)$ кг/м², $p < 0,0001$. Через два роки спостереження статистично достовірного підвищення ІМТ не було, він становив $(21,0 \pm 1,3)$ кг/м², $p = 0,189$, проте він зберігався у межах норми, яка становить 18,6–24,9, тобто клінічне завдання щодо усунення мальнутритивного статусу було досягнуто.

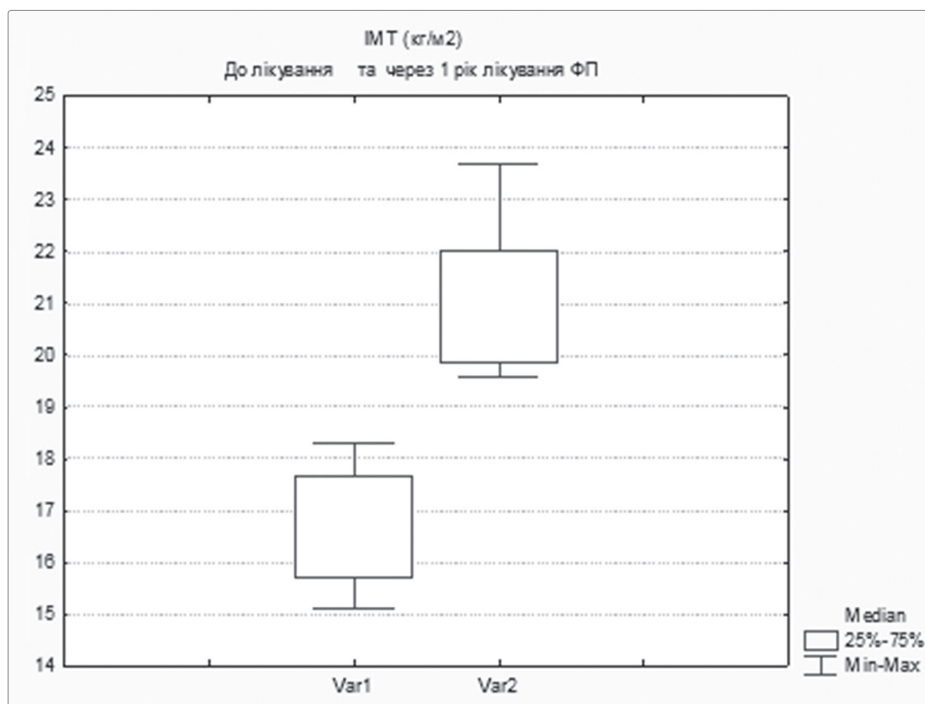


Рис. 1. ІМТ в динаміці лікування через рік.

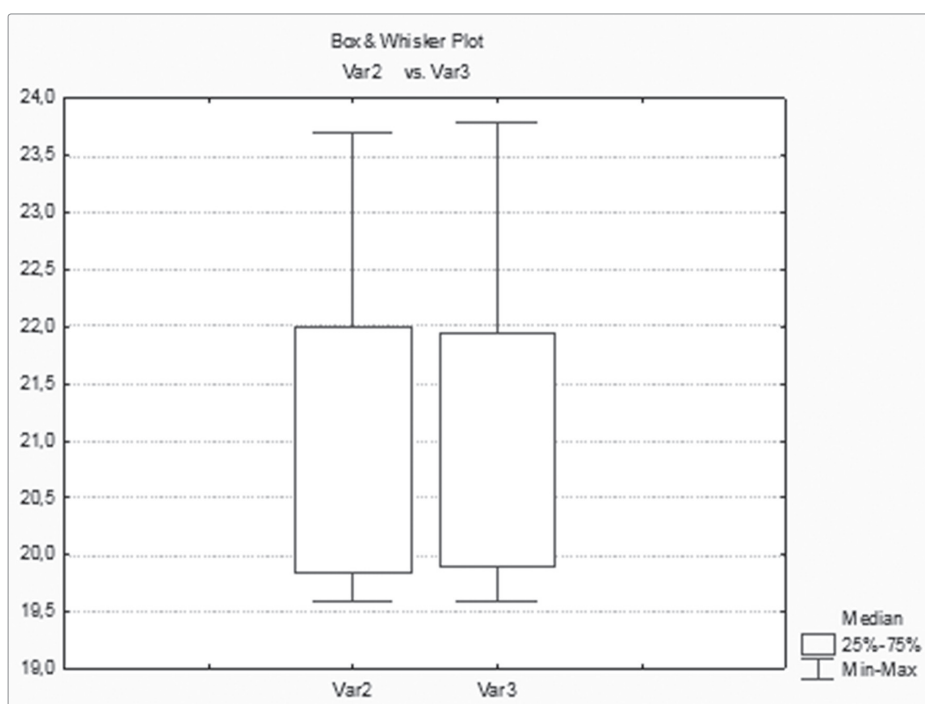


Рис. 2. ІМТ в динаміці другого року лікування.

Враховуючи досить низьку специфічність КДТ щодо діагностики функції саме підшлункової залози, обстеження пацієнтів з його допомогою в динаміці недоцільне в плані спостереження за пацієнтами зі встановленою функцією підшлункової залози. Тому аналіз даних КДТ у віддалені терміни серед хворих на ХП не проводився.

КДТ було виконано через рік терапії в групі хворих, які мали сполучену патологію — ХП та целиакію. Лікування цього контингенту хворих включало дотримання безглютенової дієти та застосування ФП, дозу яких було піді-

брано за результатами ТДТ. Особливу увагу було приділено комплаєнсу пацієнтів цієї групи, що здійснювалось за допомогою щомісячних консультацій з внесенням дієтичних корективів і надання рекомендацій щодо необхідності дотримання як безглютенової дієти, так і виключення алкоголю, переїдань, жирної, смаженої їжі, а також — обов'язкового прийому призначеного ФП — панкреатину у формі мінімікросфер в кишковорозчинній капсулі (креон в індивідуальній дозі). Результати порівняльної оцінки даних фекальної еластази 1 та КДТ наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Показники КДТ та фекальної еластази 1 у хворих на целиакію в поєднанні з ХП в динаміці лікування

Ступінь тяжкості ЗНПЗ	Еластаза 1 (фекальна), М ± m, мкг/г		КД до лікування, М ± m, %	КД через рік, М ± m, %
	До лікування	Через рік		
Легка (n = 9)	130 ± 11,2	139,3 ± 11,2	10,9 ± 1,7	18,9 ± 1,7*
Середня (n = 12)	63,1 ± 7,1	77,3 ± 7,1	5,1 ± 1,2	11,5 ± 1,3*
Тяжка (n = 9)	28,1 ± 3,4	36,4 ± 3,4	2,6 ± 1,1	8,7 ± 1,1*
Контроль (n = 30)	390,1 ± 30,2		21,5 ± 3,6	

Примітки: * — $p < 0,05$ в порівнянні з результатами до лікування; КД — кумулятивна доза.

Аналізуючи вказані дані, можна відмітити, що в жодній з груп, поділених за ступенем тяжкості за рівнем фекальної еластази 1, не відбулось достовірних змін у власній екзокринній функції підшлункової залози обстежених пацієнтів. Проте в усіх групах було виявлене достовірне зниження ступеня амілазної недостатності. Припускаючи, що рівень амілазоутворюючої функції підшлункової залози, який, як було раніше доведено, корелює з даними фекальної еластази 1, також залишився незмінним, можна зробити наступні припущення. По-перше, целиакія є обтяжуючим чинником перебігу ХП, і зниження рівня ентерогенної стимуляції ЗФПЗ, особливо на початковому етапі комбінованого лікування цих двох захворювань (безглютенова дієта, ФП), суттєвим чином заважає регенерації власної паренхіми підшлункової залози. По-друге, зниження рівня амілазної недостатності вочевидь пов'язане здебільшого з відновленням функції слизової оболонки тонкої кишки за рахунок безглютенової дієти. По-третє, хворі з целиакією, що супроводжується ЗНПЗ, потребують обов'язкової замісної ферментної терапії ФП в формі мінімікросфер, без якої нормалізація нутритивного статусу пацієнта стає неможливою, як теоретично, так і практично. Відносно останнього, нами було оцінено ІМТ хворих до лікування і через рік терапії. В цілому по групі відзначено достовірне покращення цього показника: до початку терапії він дорівнював у середньому $16,7 \text{ кг/м}^2$, середнє квадратичне відхилення σ становило 1,2, через рік спостереження цей показник становив $(20,2 \pm 1,2) \text{ кг/м}^2$, $p < 0,0001$.

Висновки:

1. Часткове відновлення власної функції підшлункової залози у хворих на ХП можливе протягом року лікування.
2. В разі поєднання ХП і целиакії зниження рівня ентерогенної стимуляції панкреатичної секреції суттєвим чином заважає регенерації власної паренхіми підшлункової залози.
3. Продовження терапії більше року необхідне, оскільки сприяє покращенню нутритивного статусу пацієнта,

проте екзокринна функція підшлункової залози надалі не має тенденцій до покращення.

4. Підбір і подальша корекція дози ферментної терапії, призначеної за даними дихальних тестів, дозволяє ефективно контролювати нутритивний статус пацієнтів із ЗНПЗ.

Література:

1. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания / Л. И. Буторова, А. П. Васильев, И. М. Козлов [и др.] // РМЖ. — 2008. — Т. 9, № 7. — С. 513–523.
2. Чернявский В. В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Семейная медицина. — 2014. — № 3. — С. 27–31.
3. Чернявский В. В. Применение ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Актуальні питання медичної науки та практики. — 2010. — Вип. 77, Т. 1, кн. 2. — С. 252–257.
4. Чернявский В. В. Современные аспекты клинического применения ^{13}C -дыхательных тестов при заболеваниях поджелудочной железы / В. В. Чернявский // Лікарська справа. — 2014. — № 11. — С. 76–81.
5. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity / Y. F. Ghoo, G. R. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, P. C. Schurmans // Digestion. — 2008. — Vol. 22. — P. 237–239.
6. $^{13}\text{CO}_2$ breath test to measure the hydrolysis of various starch formulations in healthy subjects / M. Hiele, Y. Ghoo, P. Rutgeerts [et al.] // Gut. — 1990. — Vol. 31, No 2. — P. 175–178.
7. Cherniavskiy V. Assessment of oral enzyme substitution treatment effectiveness with ^{13}C -mixed triglyceride breath test in patients with chronic pancreatitis / V. Cherniavskiy,

- L. Gvozdetska, A. Syzenko // Gut. — 2011. — Vol. 60, Suppl. 3. — P. A367.
8. Evaluation studies of the ^{13}C -mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency / G. R. Swart, E. A. Baartman, J. L. Wattimena, T. Rietveld // Digestion. — 1997. — Vol. 58. — P. 415–420.
9. Faecal elastase-l its use in diagnosis of chronic pancreatitis / T. Krechler, P. Kocna, Z. Vanícková [et al.] // Cas. Lek. Cesk. — 2006. — Vol. 145, No 6. — P. 480–483.
10. Kuhnelt P. Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity / P. Kuhnelt, S. Mundlos, G. Adler // Z. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 29, No 9. — P. 417–421.
11. Lüth S. Fecal elastase-1 determination: 'gold standard' of indirect pancreatic function tests? / S. Lüth, S. Teyssen, K. Forssmann // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, No 10. — P. 1092–1099.
12. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Löhr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 21. — P. 1024–1031.
13. Torno R. ^{13}C -corn starch breath test incomplete starch digestion in cystic fibrosis detected by ^{13}C -corn starch breath test / R. Torno, H. Seguro, D. Infante // 36th Annual Meeting of ESPGHAN, June 4–7, 2003. — Prague, 2003. — P. A1804.
14. Weaver L. T. Measurement of starch digestion of naturally ^{13}C -enriched weaning foods, before and after partial digestion with amylase-rich flour, using a ^{13}C breath test / L. T. Weaver, B. Dibba, B. Sonko // Br. J. Nutr. — 1995. — Vol. 74, No 4. — P. 531–537.

УДК 616.34.-008.6-02:616.37]:615.355

UA **Замісна ферментна терапія при синдромі мальдігестії: клінічні спостереження**

В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Паруня

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: синдром мальдігестії, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, целиакія, ^{13}C -тригліцеридний дихальний тест, ^{13}C -крохмальний дихальний тест

Мальдігестія наявна у більшості пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) і целиакією. Для досягнення адекватного результату замісної ферментної терапії необхідна об'єктивна діагностика ліпазної та амілазної недостатності. У статті представлені нові дані про роль ^{13}C -змішаного тригліцеридного і ^{13}C -крохмального дихального тесту як методів діагностики екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів з ХП. У дослідження було включено 165 пацієнтів (135 з ХП, 30 з ХП + целиакія) і 30 здорових добровольців. Було проведено оцінку віддалених результатів лікування синдрому мальдігестії через один і два роки спостереження. Було показано, що можливе часткове відновлення екзокринної функції

підшлункової залози, а також те, що замісна терапія сприяє поліпшенню нутритивного статусу пацієнтів. Було показано, що дані дихальні тести є надійним інструментом для застосування в клінічній практиці в діагностиці ХП. Їхні дані добре корелюють з даними фекальної еластази 1. Тести дозволяють підібрати стартову дозу ферментного препарату і можуть використовуватися в процесі лікування для корекції дози ферментів.

УДК 616.34.-008.6-02:616.37]:615.355

RU **Заместительная ферментная терапия при синдроме мальдигестии: клинические наблюдения**

В. В. Чернявский, Л. С. Гвоздецкая, Л. М. Паруня

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Ключевые слова: синдром мальдигестии, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакция, ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест, ^{13}C -крахмальное дыхательное тест

Мальдигестия присутствует у большинства пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) и целиакией. Для достижения адекватного результата заместительной ферментной терапии необходима объективная диагностика липазной и амилазной недостаточности. В статье представлены новые данные о роли ^{13}C -смешанного триглицеридного и ^{13}C -крахмального дыхательного теста в качестве методов диагностики экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с ХП. В исследование были включены 165 пациентов (135 с ХП и 30 с ХП + целиакция) и 30 здоровых добровольцев. Было проведена оценка отдаленных результатов лечения синдрома мальдигестии через один и два года наблюдения. Было показано, что возможно частичное восстановление экзокринной функции поджелудочной железы, а также то, что заместительная терапия способствует улучшению нутритивного статуса пациентов. Было показано, что данные дыхательные тесты являются надежным инструментом для применения в клинической практике в диагностике ХП. Их данные хорошо коррелируют с данными фекальной эластазы 1. Тесты позволяют подобрать стартовую дозу ферментного препарата и могут использоваться в процессе лечения для коррекции дозы ферментов.

EN **Enzyme replacement therapy for maldigestion syndrome: clinical surveillances**

V. V. Chernyavskiy, L. S. Gvozdetska, L. M. Parunyan

National Medical University n. a. A. A. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Key words: maldigestion, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, celiac disease, ^{13}C -triglyceride breath test, ^{13}C -corn starch breath test

Maldigestion persists in most patients with chronic pancreatitis (CP) and celiac disease. The objective lipase and amylase insufficiency diagnosis is needed to achieve an adequate clinical response to oral pancreatic enzyme substitution therapy. The novel data are presented in the article on the role of ^{13}C -mixed triglyceride and ^{13}C -corn starch breath tests as tools for exocrine pancreatic insufficiency diagnostics, for evaluating fat and starch malabsorption in CP patients. 165 patients (135 with CP and 30 with CP + celiac disease) and 30 healthy volunteers were included in the investigation. Delayed results of enzyme replacement therapy for maldigestion were estimated in 1 and 2 year of surveillance. It has been shown that partial recovery of exocrine pancreatic function is possible, and replacement therapy leads to patients' nutritional status improving. It has been shown that ^{13}C -breath tests could be useful tools in clinical practice for CP diagnostics. They are well-correlated with fecal elastase 1 level, have high sensitivity and specificity for diagnostics of lipase and amylase deficiency. Tests make it possible to choose the initial pancreatic enzyme dosage and are beneficial during the treatment for pancreatic enzyme dose correction.

Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу

Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай,
І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, трофологічний статус, кореляційно-регресійний аналіз, анемія, еластографія хвилі зсуву

Вступ. При довготривалому перебігу хронічного панкреатиту (ХП) виникає порушення балансу між надходженням нутрієнтів в організм хворого та його потребами в них. Трофологічна недостатність (ТН) — дефіцит нутрієнтів органічного та неорганічного складу, які використовуються організмом людини для забезпечення своєї життєдіяльності [1, 3]. ТН є полінутрієнтною за своїм складом — це недостатність макрокомпонентів (білки, жири, вуглеводи) і мікрокомпонентів (вітаміни і деякі хімічні елементи) у різних співвідношеннях [1]. ТН виникає як за екзогенним варіантом (недостатнє споживання нутрієнтів з їжею — щадне харчування внаслідок болювого синдрому, нераціональне — при зловживанні алкоголю, через соціально-економічні важелі та низьку медичну культуру), так і за ендогенним (порушення утилізації нутрієнтів в організмі хворого) [2].

Мета роботи — оцінити кореляційні взаємозв'язки між показниками трофологічного статусу (ТС) та основними характеристиками захворювання пацієнтів з ХП біліарного генезу.

Матеріали і методи. Було обстежено 115 пацієнтів з ХП біліарного генезу, зіставлених за етіологічним фактором та соціально-економічними умовами життя і харчування (нормотрофне харчування п'ять разів на день з виключенням агресивних продуктів — жирного, гострого, кислого, смаженого та ін.). Наявність алкогольного фактора виключали. Групу контролю склали 20 молодих здорових людей. Серед хворих на ХП — 75 жінок і 40 чоловіків, середній вік пацієнтів становив ($52,4 \pm 3,2$) роки. Тривалість захворювання — ($12,8 \pm 3,1$) роки.

Діагноз ХП встановлювали за загальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою науково-дослідним Інститутом гастроентерології НАМН України, яка відповідає Марсельсько-Кембриджській класифікації, згідно з

«Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженим наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638.

Результати та їх обговорення. Вважали за доцільне провести аналіз можливого предикторного впливу наступних загальноклінічних характеристик ХП (вік пацієнта; тривалість перебігу ХП; рівень фекальної α -еластази, який дозволяє достовірно судити про функціональну здатність підшлункової залози (ПЗ) як ферментної лабораторії організму; структурна характеристика ПЗ за даними ультразвукового дослідження (УЗД) у балах та методом кількісної оцінки — еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ)) на визначені параметри ТС. У табл. 1 наводимо результати проведених взаємозв'язків між клініко-лабораторними показниками ТС та основними клінічними характеристиками захворювання.

Згідно з отриманими даними було встановлено наявність обернених помірних та сильних кореляційних зв'язків між показниками анемічного синдрому, рівнем загального білка та вітамінів і віком хворих, тривалістю захворювання, показником фекальної еластази, критеріями УЗД в балах та показниками ЕХЗ. Усі досліджувані параметри ТС знаходились у прямих помірних кореляційних зв'язках з рівнем фекальної α -еластази. Виявлені дані свідчать про достовірний предикторний вплив віку, тривалості ХП, глибини зовнішньосекреторної недостатності ПЗ за рівнем фекальної еластази та структурного стану (за УЗД-балами та показниками ЕХЗ) на виникнення і глибину трофологічних порушень.

Порівняльний аналіз взаємозв'язків структурного стану ПЗ (за даними УЗД у балах та методом ЕХЗ) та параметрів ТС показав наявність сильніших — із показниками ЕХЗ, що свідчить про вищу діагностичну цінність даного методу.

Висновки. За даними кореляційно-регресійного аналізу довели, що вік хворих, тривалість захворювання, функціональна здатність ПЗ за рівнем фекальної α -еластази і структурний стан ПЗ (за критеріями УЗД у балах та методом ЕХЗ) є предикторами розвитку та прогресування анемії, залізодефіциту, гіпопротеїнемії, а також вітамінної недостатності для хворих на ХП біліарного генезу, що необхідно враховувати у клінічній практиці для формування найбільш ефективного лікувального комплексу.

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між показниками ТС хворих на ХП і основними характеристиками захворювання

Пара в регресійному зв'язку	Вік хворого, роки	Тривалість ХП, роки	Рівень α -еластази, мкг/г	УЗД, бали	ЕХЗ, кПа
Еритроцити, 10^{12} /л	-0,670 n = 115 p < 0,05	-0,502 n = 115 p < 0,05	0,517 n = 115 p < 0,05	-0,357 n = 115 p < 0,05	-0,512 n = 115 p < 0,05
Гемоглобін, г/л	-0,502 n = 115 p < 0,05	-0,333 n = 115 p < 0,05	0,302 n = 115 p < 0,05	-0,330 n = 115 p < 0,05	-0,603 n = 115 p < 0,05
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	-0,613 n = 115 p < 0,05	-0,495 n = 115 p < 0,05	0,375 n = 115 p < ,05	-0,289 n = 115 p < 0,05	-0,509 n = 115 p < 0,05
Трансферин, мг/дл	0,733 n = 115 p < 0,05	0,640 n = 115 p < 0,05	-0,535 n = 115 p < 0,05	0,434 n = 115 p < 0,05	0,698 n = 115 p < 0,05
Загальний білок, г/л	-0,569 n = 115 p < 0,05	-0,417 n = 115 p < 0,05	0,570 n = 115 p < 0,05	-0,307 n = 115 p < 0,05	-0,601 n = 115 p < 0,05
Аскорбінова кислота, мг/л	-0,449 n = 115 p < 0,05	-0,386 n = 115 p < 0,05	0,425 n = 115 p < 0,05	-0,317 n = 115 p < 0,05	-0,511 n = 115 p < 0,05
Ретинол, мкмоль/л	-0,437 n = 115 p < 0,05	-0,429 n = 115 p < 0,05	0,420 n = 115 p < 0,05	-0,286 n = 115 p < 0,05	-0,612 n = 115 p < 0,05
Токоферол, мкмоль/л	-0,536 n = 115 p < 0,05	-0,328 n = 115 p < 0,05	0,493 n = 115 p < 0,05	-0,305 n = 115 p < 0,05	-0,498 n = 115 p < 0,05

Примітки: n – кількість пар в кореляційному аналізі; p – ступінь достовірності кореляційної залежності.

Література:

1. Babinets L. S. Pathogenetic substantiation of trophologic impact of complex therapy of chronic pancreatitis / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, K. Y. Kytsai // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, No 16. – P. 272–275.

2. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency : a randomized, three-

way crossover study / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, No 8. – P. 993–1000.

3. Löhr J.-M. Pankreas: anatomie, histologie, embriologie, entwicklungsanomalien / J.-M. Löhr, G. Klöppel // Gastroenterologie / Eds. J. F. Riemann, W. Fischbach, J. Galle, J. Mössner. – Stuttgart : Thieme Verlag, 2008. – P. 1777–1778.

UA **Кореляції між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу**

Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, трофологічний статус, кореляційно-регресійний аналіз, анемія, еластографія хвилі зсуву

Спираючись на дані кореляційно-регресійного аналізу, довели, що вік хворих, тривалість захворювання, функціональна здатність підшлункової залози за рівнем фекальної α -еластази та її структурний стан (за критеріями ультразвукового дослідження у балах та методом еластографії хвилі зсуву) є предикторами розвитку анемії, залізодефіциту, гіпопротеїнемії та вітамінної недостатності у хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу.

RU **Корреляции между трофологическим статусом и основными характеристиками заболевания у пациентов с хроническим панкреатитом билиарного генеза**

Л. С. Бабинец, Ю. Я. Коцаба, Е. Ю. Кицай, И. М. Галабицкая

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, трофологический статус, корреляционно-регрессионный анализ, анемия, эластография волны сдвига

Основываясь на данных корреляционно-регрессионного анализа, доказали, что возраст больных, длительность заболевания, функциональная способность поджелудочной железы по уровню фекальной α -эластиазы и ее структурное состояние (по критериям ультразвукового исследования в балах и методом эластографии сдвиговой волны) являются предикторами развития анемии, дефицита железа, гипопроотеинемии и витаминной недостаточности у больных хроническим панкреатитом билиарного генеза.

EN **Correlations between trophological status and main characteristics of the disease in patients with chronic pancreatitis of biliary origin**

L. S. Babinets, Y. Y. Kotsaba, K. Y. Kitsay, I. M. Halabitska
Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, trophological status, correlation and regression analysis, anemia, shear wave elastography

Our correlation and regression analysis has proved that the age of patients, disease duration, functional ability of the pancreas, determined by fecal α -elastase level and structural state of the pancreas according to ultrasound criteria points and by the method of shear wave elastography, are predictors of anemia, iron deficiency, immunodeficiency, hypoproteinemia, mineral and vitamin deficiencies development in patients with chronic pancreatitis of biliary origin.

Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема

**Л. В. Винокурова, И. Е. Хатьков, Р. Е. Израилов,
Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, К. А. Никольская,
М. А. Агафонов, А. В. Андрианов**

Московский клинический научно-практический центр,
Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дуоденальная дистрофия, эктопия поджелудочной железы, лечение, мини-инвазивные хирургические технологии

Дуоденальная дистрофия (ДД) — патологическое изменение стенки двенадцатиперстной кишки (ДПК), вызванное хроническим воспалением эктопированной в нее ткани поджелудочной железы (ПЖ). Добавочная (аберрантная) ПЖ является наиболее частой аномалией этого органа. Аберрантная железа не имеет анатомической или сосудистой связи с основной. Наиболее часто наблюдается эктопия ПЖ в стенку желудка — в 25–60% случаев и в стенку ДПК — в 25–35% [16, 19]. Она может являться следствием метаплазии полипотентных эндодермальных клеток *in situ* либо перемещения эмбриональных панкреатических клеток в соседние структуры [20]. Описаны и другие локализации добавочной ПЖ: подвздошная кишка, дивертикул Меккеля, желчевыводящие пути, печень, селезенка, сальник, брыжейка, легкие, средостение, пищевод, толстая кишка, маточные трубы. Чаше эктопированная ткань располагается в подслизистом слое (75%), реже — в мышечном (15%) или субсерозном (10%) [16].

Впервые ДД была описана в 1970 г. французскими авторами F. Potet и N. Duclert [18]. ДД представляет собой фиброзное утолщение стенки ДПК с образованием кист в ее мышечном и/или подслизистом слое [18]. Прогрессирование хронического панкреатита в ортотопической ПЖ при наличии эктопированного очага в ДПК, как правило, сопровождается развитием ДД. Но описана и другая последовательность событий, когда прогрессирование эктопического панкреатита в вертикальной ветви ДПК может приводить к сдавливанию главного панкреатического протока (ГПП) и развитию обструктивного панкреатита в ортотопической железе [12, 22]. В этом случае острый или хронический панкреатит с преимущественным поражением головки или ПЖ на всем протяжении рассматривается как осложнение ДД [11].

Дифференциальная диагностика при данной патологии проводится с опухолями, хроническим панкреатитом и врожденными аномалиями ПЖ. В зависимости от преобладания фиброзных или кистозных изменений выделяют кистозный и солидный варианты ДД, которые являются стадиями одного патологического процесса. Вариант

определяется диаметром кист, выявляемых методами визуализации: при кистозной форме заболевания диаметр кист составляет более 1 см, при солидной — не превышает 1 см. Помимо этого выделяют смешанный вариант — сочетание мягкотканного компонента с кистами диаметром более 1 см [11]. Внутренняя поверхность кист, образующихся при ДД, лишена эпителиальной выстилки, а в их просвете в большинстве случаев содержится некротическая или геморрагическая жидкость, могут образовываться конкременты. В окружающих стенках ДПК отмечается гипертрофия бруннеровых желез [3].

Основными клиническими проявлениями ДД являются боль в эпигастриальной области, потеря массы тела и желтуха. Эти признаки не специфичны и могут указывать на другие заболевания панкреатодуоденального отдела, в том числе хронический панкреатит, рак ПЖ, желчнокаменную болезнь, что определяет трудности диагностики данного заболевания. Боль может быть постоянной или рецидивирующей, сопровождаться тошнотой и рвотой. Наиболее часто ДД, как и хроническим панкреатитом, страдают мужчины в возрасте 40–50 лет, злоупотребляющие алкоголем.

При лабораторных исследованиях может наблюдаться повышение уровня сывороточной амилазы, у больных с желтухой — увеличение уровня билирубина, активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы. Уровень онкомаркеров, как правило, не изменен [3].

При эндоскопическом и рентгенологическом исследовании могут быть выявлены подслизистое образование ДПК, дуоденальный стеноз, а при морфологическом исследовании биопсийного материала отмечают лишь признаки дуоденита.

Ведущую роль в диагностике ДД играют современные лучевые методы визуализации. При проведении компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) кистозная форма ДД определяется как утолщенная за счет фиброза стенка ДПК, содержащая полостные образования [10, 11]. Специфическим признаком ДД при КТ и МРТ является пристеночное кистозное образование с наличием или отсутствием выраженного мягкотканного компонента, фиброзное уплотнение, проявляющееся слоем компактной ткани между просветом ДПК и ПЖ [10].

В литературе встречаются сообщения о лечении ДД длительным приемом октреотида, применением эндоскопических методик, таких как цистогастротомия, фенестрация, однако результат их остается неудовлетворительным [1, 21]. Ведущим методом лечения пациентов с ДД остается хирургический [4, 7, 8]. При выраженных фиброзно-кистозных изменениях в головке ПЖ и ДПК операцией выбора признана панкреатодуоденальная резекция

(ПДР) [7, 8]. Наиболее перспективным является использование лапароскопических технологий, для которых характерны меньшая кровопотеря, отсутствие гнойно-воспалительных изменений со стороны ран, снижение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде и более быстрая реабилитация больных [13–14, 17]. Вместе с тем, выполнение лапароскопической ПДР ограничено техническими возможностями стационара, необходимостью особых хирургических навыков и знания хирургии данной области. Мы не встретили в доступных литературных источниках публикаций о выполнении лапароскопической ПДР при ДД.

При изолированном поражении эктопированной ПЖ возможна резекция ДПК с сохранением основной ПЖ [4]. Тем не менее, мировой опыт выполнения подобных вмешательств минимален, а преимущества не достаточно ясны, что не позволяет рекомендовать этот способ к широкому применению.

Представим одно из клинических наблюдений. Больной Н., 44 лет, впервые обратился в МКНЦ в июле 2014 г. с жалобами на постоянную боль в верхних отделах живота средней интенсивности (6–7 баллов по 10-балльной вербальной описательной шкале боли), иррадирующую в поясничную область, не устранимую приемом спазмолитиков, отрыжку воздухом, преимущественно натощак, вздутие, урчание в животе, снижение массы тела на 10 кг за последний год.

Из анамнеза известно, что с 1998 г. больной злоупотреблял алкоголем. В 2012 г. стала беспокоить боль в верхних отделах живота. При амбулаторном обследовании по месту жительства диагностирован хронический панкреатит. В марте 2013 г. на фоне погрешности в диете появились интенсивные боли в верхних отделах живота. При экстренной госпитализации, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), выявлена киста головки ПЖ. Получал консервативное лечение с положительным эффектом. С февраля 2014 г. приступы боли в верхней половине живота участились, беспокоили ежемесячно, что приводило к повторным госпитализациям. В апреле 2014 г. наряду с болью стала беспокоить рвота после каждого приема пищи, осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением. Был экстренно госпитализирован. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен синдром Меллори — Вейса, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, признаки сдавления извне передней стенки бульбодуоденального перехода и верхней горизонтальной ветви ДПК. При проведении МРТ в мае 2014 г. выявлено расширение ГПП, поликистозная трансформация ПЖ, кисты в отечной парапанкреатической клетчатке. В июне 2014 г. пациент был госпитализирован в отделение патологии ПЖ и желчных путей ЦНИИГ МКНЦ.

При проведении УЗИ были выявлены диффузные изменения печени, деформация желчного пузыря, взвесь в желчном пузыре, признаки хронического кальцифицирующего панкреатита, киста в головке ПЖ. Луковица и нисходящий отдел ДПК имели циркулярно утолщенные стенки до 7–11 мм, в стенке ДПК были отмечены единичные гипэхогенные участки от 4 до 5 мм (кисты?), просвет ДПК был несколько сужен. Следовательно, были выявлены УЗИ-признаки ДД.

По результатам ЭГДС: поверхностный гастрит. Луковица ДПК средних размеров. Выход из луковицы сужен

за счет циркулярного утолщения стенок бульбодуоденального перехода и верхней горизонтальной части.

Для подтверждения ДД была проведена ЭУС, выявившая асцит, сонографические признаки ДД, хронического кальцифицирующего панкреатита, формирующейся кисты головки ПЖ, панкреатической гипертензии. Отмечалось увеличение лимфатических узлов по ходу гепатодуоденальной связки (рис. 1).

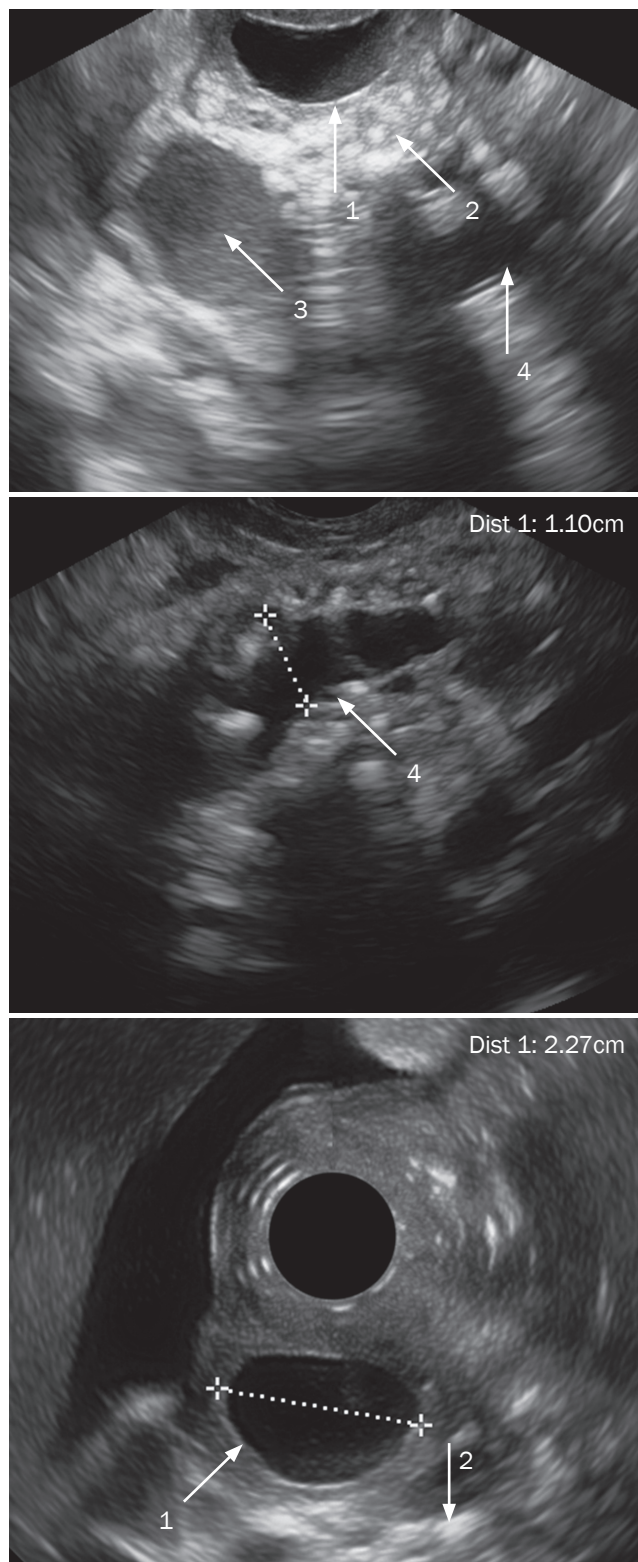


Рис. 1. ЭУС больного Н.

1 — киста в стенке ДПК; 2 — кальцинаты в паренхиме ПЖ; 3 — киста головки ПЖ; 4 — расширенный ГПП.

Данные мультиспиральной КТ органов брюшной полости с контрастным усилением свидетельствовали о наличии у больного кальцифицирующего панкреатита, вирусного гепатита, панкреатической гипертензии с блоком на уровне головки ПЖ. Были выявлены постнекротические кисты в головке ПЖ, ДД, асцит.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина составил 11,6 г/дл. Биохимический анализ крови — без особенностей. Наблюдалось повышение уровня диастазы мочи до 804 ЕД/л (при норме 45–450 ЕД/л). Онкомаркеры СА 19-9 и РЭА в пределах референтных значений. Уровень фекальной эластазы 1 составил 150 мкг/г (< 200 мкг/г).

Больному полностью лапароскопическим способом была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Технология выполнения такого вмешательства успешно используется в МКНЦ при лечении больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны [5]. При патоморфологическом исследовании удаленного гастропанкреатодуоденального комплекса выявлен хронический калькулезный панкреатит; ДД, кистозная форма (рис. 2, стр. 64).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Больной был выписан на 8-е сутки в удовлетворительном состоянии. Выраженность болевого синдрома снизилась до 2 баллов.

Через 3 недели после оперативного лечения больного стало беспокоить учащение стула до 4–6 раз в сутки, изменение его консистенции на кашицеобразную, появление слабости, снижение массы тела. При лабораторном исследовании отмечено снижение концентрации фекальной эластазы до 15 мкг/г кала (тяжелая степень панкреатической недостаточности). Выявлено снижение уровня инсулина в крови до 2,0 мкЕд/мл (норма 2,7–10,4) и С-пептида до 156 пмоль/л (норма 258–1718), при этом уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина (5,4%) оставались в норме.

Больному был рекомендован прием полиферментных препаратов в минимикросферах или минитаблетках в дозе по 40 000 ЕД в обед и ужин и по 25 000 ЕД на завтрак и полдник. Соблюдение диеты с низким содержанием легкоусвояемых углеводов, измерение уровня глюкозы крови натощак, один раз в три месяца определение уровня гликозилированного гемоглобина, наблюдение гастроэнтеролога, эндокринолога по месту жительства.

Спустя пять месяцев от начала ферментозаместительной терапии больной жалоб не предъявлял, боль не беспокоила, стул нормализовался (1 раз в сутки), отмечалась прибавка в массе тела на 5 кг.

В представленном случае клиническая картина заболевания, данные ЭГДС и УЗИ позволили заподозрить, а мультиспиральной КТ и ЭУС — подтвердить диагноз ДД.

Эндоскопическое и рентгенологическое исследование позволяют выявить деформацию и сужение просвета ДПК. Для исключения злокачественного процесса показана биопсия слизистой оболочки ДПК, которая у больного с ДД обычно выявляет лишь признаки воспаления. Диагностику ДД значительно облегчает ЭУС, определяющая область поражения, его распространенность, характер образования и позволяющая исключить другие причины сужения ДПК, такие как опухоль и кольцевидная ПЖ [1, 2, 9].

Таким образом, в диагностике и лечении столь редкой патологии, как ДД, требуется тесное сотрудничество вра-

чей нескольких специальностей: гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, специалистов лучевой диагностики. Тщательный анализ клинической картины заболевания и специфические данные визуальных исследований позволяют установить правильный диагноз. При выраженном болевом синдроме и нарушении пассажа пищи по ДПК возникает необходимость хирургического лечения. Операцией выбора является ПДР, как правило, эффективно устраняющая болевой синдром. Применение лапароскопического доступа у данной категории больных целесообразно при наличии в клинике соответствующего опыта. Однако в последствии нередко развивается панкреатическая недостаточность, требующая постоянной ферментозаместительной терапии и коррекции нарушения углеводного обмена. Ведение больных ДД в условиях высокоспециализированных центров, обеспечивающих мультидисциплинарный подход, способствует благоприятному течению заболевания.

Литература:

1. Диагностика и лечение дуоденальной дистрофии / В. И. Егоров, В. А. Вишневский, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Новости хирургии. — 2009. — № 1 (17). — С. 20–28.
2. Дуоденальная дистрофия: типичный и редкий случай / Г. Г. Кармазановский, В. И. Егоров, Ю. А. Щеголев [и др.] // Медицинская визуализация. — 2006. — № 6. — С. 51–59.
3. Кубышкин В. А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение / В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский, С. А. Гришанков. — М.: Видар, 2013. — 317 с.
4. Резекции двенадцатиперстной кишки с сохранением поджелудочной железы и реимплантацией общего желчного и панкреатического протоков при кистозной форме дуоденальной дистрофии / В. И. Егоров, А. Ц. Буткевич, А. В. Сажин [и др.] // Хирургия. — 2010. — № 8 (16). — С. 16–23
5. Технология и результаты лапароскопических панкреатодуоденальных резекций / И. Е. Хатьков, В. В. Цвиркун, В. К. Агапов, Р. Е. Израилов // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2008. — Т. 3. — № 3. — С. 90–99.
6. Bauer P. Dystrophie kystique sur pancrías aberrant traitie par gastroenterostomie / P. Bauer, M. Smadja, J. P. Lechoux // Presse Med. — 1993. — Vol. 22. — P. 964–965.
7. Cystic dystrophy of an aberrant pancreas. Surgery after failure of medical therapy / I. Bittar, J. L. Cohen Solal, P. Cabanis, H. Hagege // Presse Med. — 2000. — Vol. 29. — P. 1118–1120.
8. Cystic dystrophy of the duodenal wall in a heterotopic pancreas / M. Glaser, Z. Roskar, M. Skalicky, I. Krajnc // Wien Klin. Wochenschr. — 2002. — Vol. 114. — P. 1013–1016.
9. Cystic dystrophy of the duodenal wall is not always associated with chronic pancreatitis / R. Pezzilli, D. Santini, L. Calculli [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, No 39. — P. 4349–4364.
10. Cystic dystrophy of the duodenal wall: radiologic findings / C. Procacci, R. Graziani, G. Zamboni [et al.] // Radiology. — 1997. — Vol. 205. — P. 741–747.

11. Diagnosis and therapeutic management of cystic dystrophy of the duodenal wall in heterotopic pancreas. A case report and revision of the literature / G. Galloro, V. Napolitano, L. Magno [et al.] // JOP. — 2008. — Vol. 9, No 6. — P. 725–732
12. Duodenal pancreatic heterotopy diagnosed by magnetic resonance cholangiopancreatography: report of a case / M. Indinnimeo, C. Cicchini, A. Stazi [et al.] // Surg. Today. — 2001. — Vol. 31. — P. 928–931.
13. Kendrick M. L. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience / M. L. Kendrick, D. Cusati // Arch. Surg. — 2010. — Vol. 145, No 1. — P. 19–23.
14. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: technique and outcomes / C. Palanivelu, K. Jani, P. Senthilnathan [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2007. — Vol. 205, No 2. — P. 222–230.
15. Matsuoka L. The minimally invasive approach to surgical management of pancreatic diseases / L. Matsuoka, D. Parekh // Gastroenterology Clinics. — 2012. — Vol. 41, No 1. — P. 77–101.
16. Moen J. Small bowel obstruction caused by heterotopic pancreas in an adult / J. Moen, E. Mack // Am. Surg. — 1989. — Vol. 55. — P. 503–504.
17. Postoperative infectious complications after pancreatic resection / K. Okano, T. Hirao, M. Unno [et al.] // Br. J. Surg. — 2015. — Vol. 102, No 12. — P. 1551–1560.
18. Potet F. Dystrophiekystiquesur pancreas aberrant de la paroi duodenale / F. Potet, N. Duclert // Arch. Fr. Mal. App. Dig. — 1970. — Vol. 59. — P. 223.
19. Skandalakis J. E. Congenital anomalies and variations of the pancreas and pancreatic and extrahepatic bile ducts / J. E. Skandalakis, L. J. Skandalakis, G. L. Colborn // The Pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford : Blackwell Science, 1998. — P. 28–30.
20. Skandalakis J. E. Embryology for surgeons: the embryological basis for treatment of congenital anomalies / J. E. Skandalakis, S. W. Grey. — 2nd ed. — Baltimore : Williams Wilkins, 1994. — P. 366–387.
21. Traitement endoscopique de la dystrophie kystique de la paroi duodenale (abstract) / T. Ponchon, B. Napoleon, F. Hedelius, R. Bory // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1997. — Vol. 21. — P. A63.
22. The various imaging aspects of chronic pancreatitis / R. Graziani, M. Tapparelli, R. Malago [et al.] // JOP (Online). — 2005. — Vol. 6, Suppl. 1.

УДК 616.34,616.7

RU **Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема**

Л. В. Винокурова, И. Е. Хатьков, Р. Е. Израилов, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, К. А. Никольская, М. А. Агафонов, А. В. Андрианов

Московский клинический научно-практический центр, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дуоденальная дистрофия, эктопия поджелудочной железы, лечение, мини-инвазивные хирургические технологии

Дуоденальная дистрофия — патологическое изменение стенки двенадцатиперстной кишки, вызванное хроническим воспалением эктопированной в нее ткани поджелудочной железы. Наиболее частое осложнение дуоденальной дистрофии — развитие острого или хронического панкреатита, а также нарушение дуоденальной проходимости, что наряду с выраженным болевым синдромом является показанием к хирургическому лечению. Операцией выбора в данном случае признана панкреатодуоденальная резекция. Представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность и безопасность применения мини-инвазивных (лапароскопических) хирургических технологий у данной категории больных. Также показано, что резекционные вмешательства такого объема сопровождаются развитием панкреатической недостаточности, требующей постоянной ферментозаместительной терапии.

УДК 616.34,616.7

UA **Дуоденальна дистрофія — міждисциплінарна проблема**

Л. В. Винокурова, І. Є. Хатьков, Р. Є. Ізраїлов, Д. С. Бордин, О. А. Дубцова, К. А. Нікольська, М. О. Агафонов, О. В. Андрианов

Московський клінічний науково-практичний центр, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, дуоденальна дистрофія, ектопія підшлункової залози, лікування, міні-інвазивні хірургічні технології

Дуоденальна дистрофія — патологічна зміна стінки дванадцятипалої кишки, викликана хронічним запаленням ектопованої в неї тканини підшлункової залози. Найчастіше ускладнення дуоденальної дистрофії — розвиток гострого або хронічного панкреатиту, а також порушення дуоденальної прохідності, що поряд з вираженим болювим синдромом є показанням до хірургічного лікування. Операцією вибору в даному випадку визнана панкреатодуоденальна резекція. Представлено клінічний випадок, який демонструє ефективність і безпеку застосування міні-інвазивних (лапароскопічних) хірургічних технологій у даній категорії хворих. Також показано, що резекційні втручання такого обсягу супроводжуються розвитком панкреатичної недостатності, що вимагає постійної ферментозамісної терапії.

**EN Duodenal dystrophy —
an interdisciplinary problem**

**L. V. Vinokurova, I. Y. Khatkov, R. Y. Izrailov,
D. S. Bordin, Y. A. Dubtsova, K. A. Nikol'skaya,
M. A. Agafonov, A. V. Andrianov**

Moscow Clinical Scientific Center, Russia

Key words: chronic pancreatitis, duodenal dystrophy, ectopic pancreas, treatment, mini-invasive surgical techniques

Duodenal dystrophy is a chronic inflammation of the tissues of the pancreas, ectopic into the wall of the duodenum. Duodenal dystrophy is a variant of the aberrant pancreas. Its most frequent complications are acute or chronic pancreatitis, and a violation of duodenal passability, which along with severe pain are indications for surgical treatment. Pancreaticoduodenal resection is recognized as an operation of choice. The data of patients with duodenal dystrophy observed in MCSC are presented. A clinical case is demonstrating the effective elimination of pain after the laparoscopic pancreaticoduodenal resection, albeit being accompanied by the development of pancreatic insufficiency which requires constant enzyme replacement therapy.

Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: гастроэнтерология, заблуждения, *Helicobacter pylori*, функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдромный диагноз, плацебо, терминология

*Каждый человек может заблуждаться,
но упорствовать в своих заблуждениях
может только глупец.
Марк Туллий Цицерон (106–43 до н. э.)*

*Тысячи путей ведут к заблуждению,
к истине — только один.
Жан-Жак Руссо (1712–1778)*

В современной гастроэнтерологии наблюдаются, как нам представляется, две ошибочные тенденции: 1) неистребимая приверженность к восприятию взглядов и идей, превалирующих в зарубежных научных публикациях, рассматривая их как нечто, не подлежащее сомнению и критике, как «истину в последней инстанции» и 2) склонность слепо следовать «модным» научным направлениям (веяниям) на многие актуальные гастроэнтерологические проблемы.

Выдающийся российский патолог В. В. Серов (1924–2007) еще в 1992 году констатировал: «Некоторые принципиальные положения отечественные ученые рассматривают «под гипнозом» зарубежных авторов» [20]. А известный кардиолог Е. И. Чазов (род. 1929) утверждал: «Лучший судья в науке — это время, история медицины все ставит на свое место — настоящее и наносное — «модное» [44].

Так, по нашему мнению, чрезмерно преувеличена роль *Helicobacter pylori* (*Hp*)-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний. При этом игнорируются множачиющиеся с каждым годом новые достоверные факты, опровергающие ведущую роль этих бактерий в происхождении таких распространенных гастроэнтерологических заболеваний, как хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь (ЯБ) и рак желудка (РЖ).

Вызывает принципиальные возражения концепция, декларирующая возможность существования функциональных гастроинтестинальных расстройств (functional gastrointestinal disorders) без предшествующих им структурных изменений (синдром функциональной гастродуоденальной диспепсии (СФД) — functional gastroduodenal

dyspepsia syndrome; синдром раздраженной кишки (СРК) — irritable bowel syndrome), якобы не имеющих морфологического эквивалента.

Мы считаем недопустимым постоянно практикуемое зарубежными исследователями использование placebo («пустышки») при клинических испытаниях новых фармакологических средств, не получив от пациентов свободного согласия на эти исследования, желательно — в письменном виде.

Неприемлема для клинициста и подмена нозологического диагноза — синдромным диагнозом, получившая распространение за рубежом (СФД и СРК), и придание последнему статуса окончательного диагноза.

Вызывают неприятие также многочисленные «консенсусы» (согласительные совещания) и составленные на их основе рекомендации по диагностике и лечению, поскольку они противоречат основным принципам доказательной медицины (evidence-based medicine). В частности, можно назвать: «Маастрихтский консенсус-1–4», посвященный показаниям к эрадикации *Hp* при *Hp*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях, методам диагностики *Hp*-инфекции и ее эрадикационной терапии; «Римский консенсус (критерии) I–IV», регламентирующий диагностику и лечение т. н. функциональных гастроинтестинальных расстройств (СФД и СРК); «Киотский консенсус», рассматривающий принципы этиологической классификации и морфологические критерии ХГ и др.

Их авторы-составители не считаются с тем, что при этом игнорируются такие важные элементы познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез клинических фактов; снижается компетентность врача, его гуманность, способность совершенствовать свое искусство врачевания. Врач становится простым техническим исполнителем изложенных рекомендаций, что противоречит основным принципам врачебной деятельности.

Еще в XIX веке известный немецкий философ Людвиг Фейербах (1804–1872) утверждал: «Только тот, кто мыслит, свободен и самостоятелен».

Существуют и другие заблуждения, дискуссионные и спорные проблемы гастроэнтерологии, требующие объективного рассмотрения и решения.

Для прогресса науки дискуссии абсолютно необходимы. Нам импонирует высказывание древнегреческого историка Геродота, жившего в V веке до нашей эры, который утверждал: «Если не высказаны противоположные мнения, то не из чего выбрать наилучшее».

I. Начать следует с наиболее актуальной проблемы — роли *Hp*-инфекции в развитии таких гастродуоденальных заболеваний, как ХГ, ЯБ и РЖ.

Как известно, *Hp* — весьма распространенная грам-отрицательная микроаэрофильная, спиралевидной формы

бактерия, которой инфицировано 35–50% населения Европы и Северной Америки и 90–95% жителей развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки, — в среднем, 60% популяции планеты.

Нр — это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена слизистой оболочкой желудка (СОЖ): надэпителиальной слизью, наружной поверхностью однослойного цилиндрического эпителия желудка (между ворсинками) и (отчасти) межклеточного пространства.

Важно отметить следующие особенности Нр-инфекции.

1. Большинство инфицированных *Нр* людей (70%) — это здоровые бактерионосители, часто — на протяжении всей жизни.

2. Клинические последствия жизнедеятельности *Нр* в желудке человека в виде различных гастродуоденальных заболеваний наблюдаются только у 1% из них [9].

3. При колонизации СОЖ *Нр* клиническая симптоматика (клиническая релевантность) полностью отсутствует [50, 54].

Эти факты стали основанием для известного российского микробиолога С. В. Сидоренко высказать следующее суждение: «Широкое распространение *Нр*-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль *Нр* в развитии гастродуоденальных заболеваний» [21].

4. Сторонники концепции о главенствующей роли *Нр* при гастродуоденальной патологии утверждают, будто в желудке у этих бактерий нет конкурентов, а в случае обнаружения других микроорганизмов объявляют их транзитной микрофлорой, не способной колонизировать желудок.

Вместе с тем, проведенное нами (при участии микробиологов) изучение микробиоты желудка, выполненное современными методами микробиологического исследования, полностью опровергает это утверждение.

Так, при ХГ в 82,1% ± 7,2% случаев в антральном отделе было выявлено присутствие 105 видов микроорганизмов, колонизирующих СОЖ, в том числе в виде микробных ассоциаций — в 55,7%, причем доминировали не *Нр*, а стрептококки — 52,5% ± 4,4%, стафилококки 23,0% ± 2,1%, энтеробактерии 9,8% ± 2,8%, коринебактерии 9,8% ± 3,0% и грибы рода *Candida* 19,7% ± 1,7%. *Нр* были обнаружены в 18,0% ± 3,6%, причем всегда в ассоциации с другой микробиотой [30, 38]. Выделенная из СОЖ микрофлора обладала, как правило, адгезивностью и (в значительной части случаев) инвазивностью (в отличие от *Нр*) и патогенными свойствами — 45,5% ± 6,7%, в том числе уреазной активностью 27,3% ± 0,6%. Это явилось основанием считать выявленные в желудке микроорганизмы не транзитной, а мукозной микрофлорой (М-микрофлорой) [38], способной обусловить развитие инфекционно-воспалительного процесса в желудке (ХГ).

При ЯБ, как было нами установлено, периульцерозную зону колонизируют 93 вида микроорганизмов, которые были выявлены у 90,5% больных; среди них преобладали стрептококки — 57,1% ± 3,1%, *Нр* — 52,4% ± 3,0%, грибы рода *Candida* — 40,5% ± 1,5%, энтеробактерии — 9,5% ± 3,0%, коринебактерии — 7,1% ± 2,3% и др., чаще всего в виде микробных ассоциаций (69,4%). Признаки патогенности установлены у 56,4% ± 6,7% из них [30, 38].

Известные ученые-гастроэнтерологи М. J. Braser и S. Falkov (США) также свидетельствуют о том, что «*помимо Нр, в желудке обнаруживают многочисленные другие виды бактерий*» [59]. Подтверждают полученные нами данные и отечественные гастроэнтерологи [45].

Таким образом, в желудке у больных ХГ и ЯБ определяется не геликобактериоз, а дисбактериоз гастродуоденальной зоны, причем значительная часть выделенной микробиоты обладает патогенными свойствами и может способствовать развитию ХГ и ЯБ, наряду с *Нр*, а весьма вероятно — и без их участия [31, 43].

Взгляды сторонников концепции о решающей роли *Нр*-инфекции в развитии ЯБ наиболее рельефно отражены в многочисленных постулатах D. Y. Graham (США): «Нет *Нр* — нет ЯБ»; «*Нр* — патогенный микроорганизм, который служит главной причиной ЯБ»; «ЯБ должна рассматриваться, как местное проявление бактериальной инфекции (*Нр*)»; «Эрадикация *Нр* приводит к полному излечению ЯБ»; «Дуоденальная язва — это инфекционный процесс, а антимикробная терапия лечит причину, а не структурный дефект»; «ЯБ уходит в историю» и др. [66].

Необходимо сразу же сказать, что ни один из приведенных постулатов D. Y. Graham не нашел своего подтверждения.

Так, несмотря на предпринятые усилия, не удалось доказать этиологическую роль *Нр* при ЯБ. Для признания *Нр*, как и любого другого микроорганизма, причиной заболевания, необходимо, как известно, его соответствие трем требованиям (условиям) Р. Коха («триада Коха»), однако *Нр*, как предполагаемый этиологический фактор ЯБ, не соответствует двум из них.

Первое требование гласит: «Микроб-возбудитель должен быть всегда обнаружен у больного» (в данном случае при ЯБ). Однако, как выяснилось, в значительной части случаев ЯБ развивается безо всякого участия *Нр*, — это *Нр*-негативные формы ЯБ, при которых установить присутствие *Нр* в желудке (использовались 2–3 метода диагностики) не удалось [3, 13, 60, 68, 72].

Нр-негативные формы ЯБ выявлены с частотой от 20–30% до 50% как при желудочной, так и при дуоденальной локализации язвенного дефекта [3, 13, 60, 68, 72]. В США частота ЯБ, не ассоциированной с *Нр*, варьирует от 39 до 52% (Schubert et al.; Sprung et al.), а в Австралии достигает 45% (Henry et al.) [1, 9].

Таким образом, постулат D. Y. Graham «Нет *Нр* — нет ЯБ» оказался ошибочным и (по предложению известного голландского гастроэнтеролога G. N. J. Tytgat) его заменили на новый: «Нет *Нр* — нет *Нр*-ассоциированной ЯБ», признающий существование *Нр*-негативных форм ЯБ [74].

Второе требование (условие) «триады Коха» сформулировано следующим образом: «Микроб-возбудитель болезни (*Нр*), выделенный в чистой культуре, при его введении в организм восприимчивого к нему человека должен вызывать у него развитие аналогичного заболевания (ЯБ)».

Чтобы доказать этиологическую роль *Нр* при ЯБ, один из «первооткрывателей» *Нр* В. J. Marshall ввел себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры *Нр* (10⁹ микробных тел). Через 7–10 дней у него появились типичные клинические симптомы острого гастрита, а не ЯБ, которые в скором времени исчезли без каких-либо последствий.

Повторные эксперименты с самозаражением культуры *Нр* дали такой же результат [70].

Выдающийся патолог нашей страны И. В. Давыдовский (1887–1968) утверждал, что «*один-единственный фактор никогда не может быть всей причиной, — он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важнейшая*» и «*причина, которая не действует, не есть вовсе причина*» [7].

Таким образом, подтвердить этиологическую роль *Нр* при ЯБ не удалось. А постулаты D. Y. Graham: «*Нр — патогенный микроорганизм, который служит главной причиной ЯБ*» и др. оказались ошибочными: этиология ЯБ по-прежнему остается неизвестной.

К такому же выводу пришел в конечном счете и один из наиболее последовательных сторонников этиологического значения *Нр* при ЯБ — Л. И. Аруин (гастроэнтеролог-морфолог): «*ЯБ — это не «классическая» инфекция: одного инфицирования *Нр* недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-нибудь один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие ЯБ, обречена на неудачу*» [2].

Уже упоминавшийся американский гастроэнтеролог M. J. Blaser считает, что «*развитие ЯБ, ассоциированной с *Нр*, — это не естественный исход взаимодействия человека и микроба, а результат случайного «дисбаланса» между *Нр* и его «хозяином», несущим в себе определенные, только ему присущие признаки (генетическую предрасположенность к ЯБ; особую структуру и реактивность иммунной системы — Я. Ц.). Только при случайном «совпадении» конкретных признаков человека и микроба возможно возникновение условий для развития ЯБ. В остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем или у него развивается ХГ» [57].*

Не подтвердился и постулат D. Y. Graham, будто «*эрадикация *Нр* приводит к полному излечению ЯБ*», вследствие чего «*ЯБ уходит в историю*».

Недавно один из наиболее убежденных последователей концепции о ведущей роли *Нр* в этиологии ЯБ в нашей стране (И. В. Маев) в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, вынужден был признать: «*Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу... с *Нр*-инфекцией, распространенность ЯБ как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (перфорация, пенетрация, кровотечения и др.)*» [4].

Следовательно, активная эрадикационная терапия, направленная на уничтожение *Нр* и излечение ЯБ, проводившаяся на протяжении 20 лет, оказалась безрезультатной!

Инфекционная концепция происхождения ЯБ (*Нр*) не может объяснить, почему ЯБ развивается только у 12–15% инфицированных *Нр* людей, а язвенный дефект, локализованный в желудке или двенадцатиперстной кишке, самопроизвольно рубцуется без какого-либо лечения через 3–5 недель, несмотря на продолжающуюся контаминацию желудка *Нр*; почему на фоне *Нр*-инфекции регулярно возникают рецидивы ЯБ, сменяющиеся ремиссией; почему при ЯБ, как правило, образуется одиночный язвенный дефект, а не множественные эрозивно-язвенные повреждения?

Выдающийся терапевт Е. Н. Тареев (1895–1986) с огорчением констатировал: «*Инфекционная концепция является постоянно действующим «магнитом», который отвлекает врачей и крупных ученых от неинфекционного агента*» [14].

Мы считаем ЯБ идиопатическим гастроэнтерологическим, а не инфекционным заболеванием [25, 42].

Не менее сложна и спорна проблема о связи РЖ с *Нр*-инфекцией. По мнению P. Correa (США) — одного из наиболее авторитетных ученых, изучающих РЖ, развитие РЖ — это многоэтапный и многофакторный процесс (a multistep and multifactorial process), растянутый во времени [63]. Этиология РЖ до сих пор не установлена. В его развитии принимают участие генетические факторы (наследственная отягощенность), физические (ионизирующая радиация) и многочисленные химические канцерогены. Как известно, Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), являющееся подразделением ВОЗ, причислило *Нр* к канцерогенам I класса. Однако доказательств канцерогенного действия *Нр* пока недостаточно.

1. При наличии *Нр*-инфекции в желудке РЖ развивается только в 1% случаев, причем среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения *Нр* достигает 90% и более, РЖ диагностируют значительно реже, чем у жителей Европы и Северной Америки, у которых колонизация желудка *Нр* не превышает 35–50%.

2. Установлено, что по эпидемиологическим данным, при наличии *Нр*-инфекции в желудке развивается только дистальный (пилороантральный) РЖ (за углом желудка), а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с *Нр*-инфекцией. Более того, были представлены веские доказательства того, что присутствие *Нр* в антруме желудка, особенно их СаgА-положительных штаммов, каким-то образом предотвращает возможность развития кардиального РЖ, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода, выполняя протекторную роль [61, 67, 71].

3. *Нр* непосредственно не участвуют в развитии РЖ, не вырабатывают мутагенных и канцерогенных веществ [22], поэтому их нельзя рассматривать в качестве канцерогена. Возможно, *Нр* являются коканцерогенами, но и это требует доказательств.

4. Утверждение, будто существует определенная последовательность (этапность) в развитии РЖ: неатрофический ХГ — атрофический ХГ — кишечная метаплазия — эпителиальная дисплазия — РЖ [63] в последнее время было опровергнуто. Так, на рабочем совещании Европейской группы по изучению *Нр*-инфекции (EHSG), проходившем в г. Люблина (2012), в двух докладах были представлены доказательства того, что РЖ может развиваться и в отсутствие атрофического процесса в желудке: M. Varbanova et al. показали, что РЖ не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии СОЖ по системе OLGA, а M. Leia et al. установили, что в большинстве случаев РЖ протекает с нормальным уровнем пепсиногена-1 и -2 в крови, что свидетельствует об отсутствии атрофического процесса в СОЖ [49].

Таким образом, атрофический ХГ, как этап развития РЖ, по-видимому, не является обязательным.

5. В 10% случаев РЖ развивается безо всякого участия *Нр*: у больных с аутоиммунным фундальным атрофическим

ХГ (типа А), который в 40% случаев ассоциирован с мегалобластной анемией, а также в случаях генетической нестабильности и наличия генных ошибок.

6. Роль *Нр* в развитии РЖ удалось подтвердить только эпидемиологическими исследованиями, в связи с чем Ф. Роккас (Th. Rokkas) высказал мнение, что «*взаимосвязь между инфекцией Нр и последующим развитием РЖ остается неясным эпидемиологическим парадоксом*» [16].

Кстати, ведущие российские хирурги-гастроэнтерологи (А. Ф. Черноусов и др.) не признают значения *Нр*-инфекции в развитии РЖ [32].

7. Авторы-составители «Маастрихтских консенсусов-1–4» (1996–2010) по существу монополизировали право определять показания к эрадикации *Нр* и методику эрадикационной терапии, провозгласив стратегию на тотальную ликвидацию *Нр* (test and treat strategy: выявлять и уничтожать!), что научно бездоказательно и практически неосуществимо.

Эта стратегия соответствует еще одному постулату D. Y. Graham, угрожающему по звучанию и ошибочному по содержанию: «*Хороший Нр — только мертвый Нр*». Практическое осуществление подобной стратегии стало главной причиной нарастающей из года в год резистентности *Нр* к эрадикационной терапии, которая уже достигла критического уровня, а также появления (селекции) цитотоксических штаммов *Нр*, которые приобрели «островок патогенности» (pathogenecity-associated island — PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК, который, как полагают, появился на поздней стадии их эволюции в результате горизонтальной передачи от какого-то другого микроба [9, 21]. В «островке патогенности» было установлено наличие генов цитотоксичности: *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA*. Сразу же после обнаружения «островка патогенности» были предприняты многочисленные попытки выявить цитотоксические штаммы *Нр*, ответственные за развитие конкретных гастродуоденальных заболеваний (ЯБ, РЖ и др.), но все они оказались тщетными: «*ульцерогенных*», «*канцерогенных*» и т. п. штаммов *Нр* не существует.

Авторитетный американский гастроэнтеролог M. J. Blaser считает, что «*между человеком и Нр существует своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему «хозяину» (человеку) [58]; «в зависимости от обстоятельств Нр могут вести себя как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступить и в качестве патогена*» [1, 55].

8. Необоснованно, без достаточных научных доказательств были расширены показания для эрадикации *Нр* за счет больных ГЭРБ, СФД и НПВС-гастрита («гастропатии») и даже здоровых бактерионосителей («по желанию пациента»), возложив решение вопроса об эрадикации *Нр* на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо. Произвольно установив низкий рубеж эффективности эрадикационной терапии (80%), допускающий «выживание» до 20% *Нр*, авторы-составители «Маастрихтского консенсуса» создали условия для распространения резистентных штаммов этих бактерий и селекции их цитотоксических штаммов.

Только в последнем пересмотре «Маастрихтского консенсуса-4» (Флоренция, 2010) были, наконец, сделаны вынужденные признания:

1. «При СФД эрадикация *Нр* вызывает полное и длительное устранение симптомов у одного из 12 пациентов» (что составляет 8,3% — Я. Ц.). А в «Римских критериях III» сказано, что применение плацебо при СФД эффективно в 20–40%!

2. «*Нр* не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением *Нр* и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода»; то есть эрадикация *Нр* приводит к учащению ГЭРБ и аденокарциномы пищевода!

3. «*Нр*-инфекция не устраняет риска язвообразования в гастродуоденальной зоне при приеме НПВС».

4. «Пока недостаточно доказательств об ассоциации *Нр* с другими (внежелудочными) заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические».

После эрадикации *Нр* улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессией атрофии, остается спорным. Убедительных доказательств, что эрадикация *Нр* ведет к регрессии кишечной метаплазии, пока не получено [28, 65].

Несмотря на эти вынужденные признания, в «Маастрихтском консенсусе-4» по-прежнему сохраняется рекомендация проводить эрадикацию *Нр* при СФД, ГЭРБ и НПВС-гастрите («гастропатии») [65].

В одной из недавних публикаций M. J. Blaser и S. Falkow высказали весьма разумную мысль: *после эрадикации Нр нельзя исключить того, что освободившуюся «нишу» (желудок) колонизируют другие бактерии, которые благодаря селекции окажутся более вирулентными, чем Нр* [59].

Все чаще стали публиковаться исследования, в которых доказывалось, что после эрадикации *Нр* отмечается учащение не только ГЭРБ, пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода, но и бронхиальной астмы, ожирения и кожных аллергических заболеваний, особенно часто у детей [62, 71].

Эти исследования стали основанием для выступления M. J. Blaser на одной из последних гастроэнтерологических недель в США (2014) с докладом, красноречиво озаглавленным «*Helicobacter pylori: друг или враг?*» и высказать суждение, что «*существует определенный баланс между негативным и позитивным действием Нр на человека*» [56].

Мы считаем присуждение Нобелевской премии по медицине «первооткрывателям» *Нр* В. J. Marshall и J. R. Warren ошибкой Нобелевского комитета, которые случались и раньше [25].

В свое время Нобелевский комитет не отметил Нобелевской премией таких выдающихся ученых, как Ганс Селье, открывший существование общего адаптационного синдрома, объясняющего сущность биологической концепции (феномена) стресса и дистресса; А. М. Уголев, доказавший существование пристеночного (мембранного, контактного) пищеварения в тонкой кишке и раскрывший его физиологический механизм, а также выдвинувший концепцию (теорию) функциональных блоков; Кристиан Барнард, впервые успешно осуществивший пересадку пациенту донорского сердца...

На фоне этих выдающихся достижений, ставших вехой в истории медицины, обнаружение в желудке *Нр* — неинвазивной низковирулентной бактерии, жизнедеятельность

которой ограничена желудочным компартментом, выглядит более чем скромным событием [26].

II. Концепция о существовании функциональных гастроинтестинальных расстройств (functional gastrointestinal disorders) — СФД и СРК, протекающих без морфологического субстрата, была предложена в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме (Италия). Тогда же был создан постоянно действующий комитет (Working Team Committee) по их изучению под председательством D. A. Drossman (США).

В 1994 г. были впервые опубликованы рекомендации этого комитета по диагностике, клинике и лечению функциональных гастроинтестинальных расстройств, которые получили известность как «Римские критерии». В 2016 г. был представлен уже 4-й, пересмотренный вариант «Римских критериев» [64].

С самого начала появления этой концепции ведущие российские патологи Д. С. Саркисов (1924–2000) и В. В. Серов выступили с ее бескомпромиссной критикой, отстаивая единство структуры и функции. Д. С. Саркисов, в частности, писал: *«Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций»* [18]. Ими было доказано, что с помощью электронной микроскопии, гистохимии, молекулярной биологии и генетики при всех т. н. функциональных заболеваниях и синдромах можно установить наличие изменений клеточных мембран, ядерных и цитоплазматических оргanelл, рецепторного аппарата и т. п.

Еще задолго до публикации «Римских критериев I» выдающийся клиницист и ученый нашей страны В. Х. Василенко (1897–1987) писал: *«Для понимания болезни классификация заболеваний должна базироваться не только на выявленных морфологических изменениях организма, но и на убеждении, что нарушения структуры обнаруживаются раньше, чем клинические и функциональные проявления болезни»* [5].

Хорошо известен и его блестящий по форме и содержанию афоризм: *«Функция без структуры немислима, а структура без функции бессмысленна»* [19].

В разные годы мы в своих публикациях отстаивали позицию, что при функциональных расстройствах пищеварительного тракта всегда может быть обнаружен их структурный эквивалент [33–37].

В 1998 г. в рамках ежегодной Российской гастроэнтерологической недели был проведен «круглый стол», посвященный СРК, стенограмма которого в 1999 г. была опубликована в журнале [8]. Заклучая дискуссию, председательствующий (В. Т. Ивашкин) сказал буквально следующее: *«Д. С. Саркисова, как морфолога, отличает философский подход, а его тонкие замечания сохраняют свежесть мысли в течение многих лет. Я думаю, что морфологическая основа СРК рано или поздно всплывет»* [8]. Это событие произошло в 2015 г. В журнальной статье с участием лидера российской гастроэнтерологии В. Т. Ивашкина было подтверждено: *«В настоящее время все большее внимание уделяется изучению воспалительных изменений слизистой кишечника при СРК, развивающихся вследствие нарушений барьерной функции кишки и цитокинового дисбаланса... Новые данные о патогенезе СРК закономерно приведут к включению в схему лечения СРК препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-АСК и др.)»* [15].

Было установлено, что именно воспалительный процесс в кишечнике и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только постинфекционных форм СРК, но и СРК без предшествующего инфекционного процесса. Наличие воспалительного процесса в кишечнике при СРК подтверждается не только морфологическими исследованиями, но и повышением содержания фекального кальпротектина — кальцийсвязывающего протеина, который указывает на активный воспалительный процесс в кишечнике [48, 69, 73].

Кроме того, у больных СРК установлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови (интерлейкинов 1b, 6, 8, фактора некроза опухоли α) [48].

В «Римских критериях I–III» авторы-составители настаивали на необходимости дифференциальной диагностики между СФД, СРК и различными органическими заболеваниями желудка и кишечника. В «Римских критериях IV» (2016) они же (по-видимому, чтобы «сохранить лицо») утверждают, будто термин «функциональный» вовсе не означает отсутствия органических (морфологических) изменений в желудке и кишечнике (?).

При СФД, как известно, перечисляя органические гастродуоденальные заболевания, исключаящие этот диагноз, не упоминают ХГ, утверждая, что ХГ — это морфологический диагноз, при котором всегда отсутствует клиническая симптоматика, а при появлении диспепсического и болевого синдромов считают возможным диагностировать «ХГ с СФД», объединяя в одном диагнозе органический процесс в желудке (ХГ) с функциональным синдромом (СФД) [64].

Гастроэнтерологи, в течение многих лет изучающие проблему ХГ, убеждены, что по меньшей мере в 50% случаев ХГ протекает с болевым синдромом (gastritis dolorosa), возникающим в связи с гипердискинезом (антральный неатрофический ХГ), а также с диспепсическими явлениями (атрофический фундальный или тотальный ХГ) [24, 41, 46, 47].

В связи с изложенным, мы полагаем, что концепция о возможности существования функциональных гастроинтестинальных расстройств без структурного эквивалента исчерпала себя и потерпела полное фиаско. Поэтому публикация «Римских критериев IV» (2016) является излишней.

III. В последние 20 лет появилась порочная практика: вместо нозологического диагноза стали использовать (вслед за зарубежными гастроэнтерологами) синдромные диагнозы (СФД и СРК), которые позиционируют как окончательные. С «нозологизацией» клинических синдромов согласиться, конечно, невозможно.

Выдающийся российский клиницист М. П. Кончаловский (1875) писал: *«В диагнозе мы различаем три этапа: первый этап — синдромный диагноз, второй этап — патогенетический диагноз и, наконец, третий этап — нозологический (этиологический) диагноз»* [11]. Очевидно, что синдромный диагноз — это только промежуточный этап на пути к нозологическому диагнозу. В. Х. Василенко был уверен в том, что *«синдромные диагнозы уведат нас от сути заболевания»* [5]. Еще более категоричен был другой известный клиницист — И. А. Кассирский (1898–1971): *«Некоторые пытаются прятать свое неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой»* [10]. А такой авторитетный патолог, как Д. С. Саркисов, считал, что *«синдромный диагноз — это диагноз незнания»* [17].

Несоблюдение нозологического принципа в диагностике соматических заболеваний приводит к уменьшению значимости таких понятий, как этиология, патогенез, типовая клиническая симптоматика и исходы конкретной болезни, их воспроизводимость (повторяемость), стереотипность.

Известный патолог В. В. Серов подчеркивал: «Синдром — понятие патогенетическое, а нозология — этиологическое. Синдромов около 1,5 тысяч, а нозологических единиц, патогенез которых обеспечивается этими синдромами, более 20 тысяч» [19].

Не менее ущербны попытки подменить этиологию конкретного заболевания «факторами риска», или «предикторами болезни», что способствует «размыванию» ведущей роли этиологии в происхождении болезней, поскольку длинный перечень факторов риска не может заменить этиологии заболевания [12].

IV. Мы считаем неприемлемым использовать при клинических испытаниях новых лекарственных средств плацебо («пустышку»), что стало традиционным для зарубежных исследователей, поскольку это нарушает этические нормы врачебной деятельности и является негуманным: больной, получающий плацебо, не подозревает, что его не лечат, а только имитируют лечение. Кроме того, с доказательной точки зрения гораздо убедительнее установить, что новое лекарственное средство лучше аналогичного, уже существующего препарата, а не «пустышки».

Основатель клинической фармакологии в нашей стране, известный клиницист Б. Е. Вотчал (1895–1971) считал, что «при выделении контрольной группы больных, получающих плацебо («пустышку»), мы обманываем больного, — не лечим его, только делаем вид, что лечим» [6].

Необходимо отметить, что Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующая методику клинических испытаний новых лекарственных препаратов, требует соблюдения следующих условий.

1. Потенциальную эффективность, риск и неудобство (побочные эффекты и др. — Я. Ц.) нового метода лечения сравнивают с преимуществами лучших из существующих терапевтических средств.

2. При любых исследованиях с участием людей пациент должен быть соответствующим образом информирован о целях, методах исследования, возможном риске и неудобствах. Врач, проводящий исследование, должен получить от участника информированное согласие, желательно в письменном виде [23].

Комментарии, как говорится, излишни. Тем не менее, обозначенные в декларации требования постоянно игнорируются зарубежными исследователями.

V. В публикуемых журнальных статьях, устных выступлениях (докладах) нередко приходится сталкиваться с неряшливостью стиля, неумением логически правильно выстроить фразу, найти точные слова для выражения своих мыслей, с неудачной терминологией (например, «дисфункциональные расстройства» билиарного тракта, — это тавтология) [52].

В. Х. Василенко был убежден, что «точная терминология (*cleritas defitionis*) характеризует уровень науки и безусловно необходима для взаимопонимания», а «отсутствие точной терминологии недостойно науки» [5].

Так, например, мы считаем безграмотным использование термина «этиопатогенез». Этим терминологиче-

ским «гибридом» (или «кентавром») злоупотребляют не только практические врачи, но и ученые в своих публикациях [40]. Термин «этиология», как известно, — это учение о причине болезни, о ее сущности, а термин «патогенез» отражает внутренний механизм развития патологического процесса. У этих терминов различное содержание, и объединять их в один термин нельзя. Академический «Энциклопедический словарь медицинских терминов» (под ред. Б. В. Петровского) аттестует термин этиопатогенез как «несостоятельный термин, использование которого способствует смешению понятий причины и следствия в патологии» [51].

Неприемлем и термин «-патия» (энтеропатия, колопатия, НПВС-гастропатия и др.), поскольку он неконкретен, не отражает характера патологического процесса (воспалительный, опухолевый и т. п.). О термине «-патия» недвусмысленно высказался известный патолог В. В. Серов: «Термин «-патия» — это пристанище незнания и непонимания» [20].

Примеров использования неудачных и ошибочных медицинских терминов великое множество, но мы ограничимся только двумя приведенными примерами. Интересующихся проблемами медицинской терминологии мы отсылаем к нашим публикациям прежних лет [27, 29, 39, 40].

Завершая статью о заблуждениях современной гастроэнтерологии, хочу сослаться на слова удивительного и мудрого человека, выдающегося клинициста и ученого В. Х. Василенко, обладавшего энциклопедическими знаниями и философским складом ума: «То, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным» [5].

Литература:

1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. — Николаев, 2007.
2. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни / Л. И. Аруин // Материалы 7^й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. — Н. Новгород, 1998. — С. 6–9.
3. Баранская Е. К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* / Е. К. Баранская // Русск. мед. журн. — 2000. — № 1. — С. 8–14.
4. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / К. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Г. Андреев, Д. Н. Андреев // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2012. — № 4. — С. 17–27.
5. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней / В. Х. Василенко. — М., 1985.
6. Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии / Б. Е. Вотчал. — М., 1965.
7. Давыдовский И. В. Проблема причинности в медицине. Этиология / И. В. Давыдовский. — М., 1962.
8. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки. Материалы «круглого стола» // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 2. — С. 61–71.
9. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М., 2003.
10. Кассирский И. А. О врачевании (проблемы и раздумья) / И. А. Кассирский. — М., 1970.

11. Кончаловский М. П. Избранные труды: О клинических синдромах в научно-исследовательской работе в клиниках и больницах / М. П. Кончаловский. — М., 1961. — С. 52–61.
12. Лещинский Л. А. «Факторы риска» (критика понятия и предложения к классификации) / Л. А. Лещинский, А. С. Димов // *Клин. мед.* — 1982. — № 8.
13. Минушкин О. Н. Современный взгляд на эрадикацию *Helicobacter pylori* / О. Н. Минушкин, О. В. Аронова // *Практикующий врач.* — 2002. — № 1. — С. 52–54.
14. Мухин Н. А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней / Н. А. Мухин // *Клин. мед.* — 2000. — № 8. — С. 7–11.
15. Полуэктова Е. А. Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова, В. Т. Ивашкин // *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2012. — № 4. — С. 38–47.
16. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2012. — № 3. — С. 66–70.
17. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия / Д. С. Саркисов // *Клин. мед.* — 2002. — № 7. — С. 4–8.
18. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятия «функциональная болезнь», «функциональная патология» / Д. С. Саркисов // *Клин. мед.* — 1998. — № 3. — С. 64–65.
19. Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины / В. В. Серов // *Клин. мед.* — 1998. — № 10. — С. 4–6.
20. Серов В. В. Общепатологические подходы познания болезни / В. В. Серов. — Саратов, 1992.
21. Сидоренко С. В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori* / С. В. Сидоренко // *Инфекции в амбулаторной практике.* — М., 2002. — С. 125–140.
22. Сиппонен П. Гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия — рак желудка: обратима ли эта последовательность? / П. Сиппонен, К. Сеппола // *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1999. — № 2. — С. 30–35.
23. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации // *Клин. фармакол. и тер.* — 1997. — № 6 (3). — С. 63–64.
24. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. — Амстердам, 1993.
25. Циммерман Я. С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндозоологическую систему «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний) / Я. С. Циммерман // *Клин. фармакол. и тер.* — 2015. — № 24 (2). — С. 5–12.
26. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2009. — № 5. — С. 9–15.
27. Циммерман Я. С. «Западноевропейизмы» и их место в современной русской медицинской терминологии, другие спорные терминологические проблемы / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2000. — № 1. — С. 59–63.
28. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4»: основные положения и комментарии к ним / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2012. — № 9. — С. 28–34.
29. Циммерман Я. С. Медицинские термины и их связь с искусством и литературой / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 1998. — № 1. — С. 67–70.
30. Циммерман Я. С. Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // *Клин. мед.* — 2012. — № 11. — С. 41–46.
31. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2008. — № 5. — С. 13–21.
32. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // *Вестн. хирургич. гастроэнтерол.* — 2011. — № 2. — С. 77–88.
33. Циммерман Я. С. «Римские критерии-III» и синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2008. — № 4. — С. 59–66.
34. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2014. — № 7. — С. 19–29.
35. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современные представления, спорные и нерешенные вопросы / Я. С. Циммерман // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 6. — С. 124–132.
36. Циммерман Я. С. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2004. — № 5. — С. 16–22.
37. Циммерман Я. С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2013. — № 3. — С. 8–15.
38. Циммерман Я. С. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // *Клин. мед.* — 2013. — № 4. — С. 42–48.
39. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в кардиологии и других разделах медицины / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 1998. — № 3. — С. 58–62.
40. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1996. — № 4. — С. 6–10.
41. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. — Пермь, 2000.
42. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2006. — № 3. — С. 9–19.
43. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я. С. Циммерман // *Клин. мед.* — 2012. — № 8. — С. 11–18.
44. Чазов Е. И. Прекрасная цель / Е. И. Чазов // *Знамя.* — 1984. — № 3. — С. 175.
45. Чернин В. В. Место *Helicobacter pylori* в нормо-микробиозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры

- эзофагогастродуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита / В. В. Чернин, В. М. Червинец, С. Н. Базлов // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2016. — № 2. — С. 79–86.
46. Чернин В. В. Хронический гастрит / В. В. Чернин. — Тверь, 2006.
47. Шептулин А. А. Механизмы возникновения и современные принципы лечения диспепсических расстройств у больных хроническим гастритом / А. А. Шептулин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 4. — С. 30–34.
48. Шептулин А. А. Новое в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника / А. А. Шептулин, М. Л. Визе-Хрипунова // Клин. мед. — 2016. — № 2. — С. 92–96.
49. Шептулин А. А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012) / А. А. Шептулин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2013. — № 3. — С. 85–88.
50. Щербаков П. Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* / П. Л. Щербаков // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 2. — С. 8–11.
51. Энциклопедический словарь медицинских терминов в 3 т. / Под ред. Б. В. Петровского. — М., 1984. — № 3. — С. 337.
52. Этиопатогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова, В. К. Дроздов, Е. В. Ткаченко [и др.] // Вестн. клуба панкреатол. — 2010. — № 1. — С. 44–46.
53. Blaser M. J. Cost of commensalism (state of the art lecture) / M. J. Blaser // 6th United European Gastroenterology Week. Abstract on disk. — 1997.
54. Blaser M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach / M. J. Blaser // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100, No 4. — P. 759–762.
55. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / M. J. Blaser // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 721–727.
56. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 15–18.
57. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. J. Blaser // Brit. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 1507–1510.
58. 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.
59. Blaser M. J. Исчезающая микробиота / Пер. с англ. / M. J. Blaser, S. Falkow // Клинич. фармакол. и тер. — 2014. — Vol. 4. — P. 7–16.
60. Bytzer R. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis: results from a randomized trial with 2-year follow-up / R. Bytzer, P. S. Tagljbjaerd // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1409–1415.
61. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus / M. F. Vaezi, G. W. Falk, R. M. Peek [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 2206–2211.
62. Chen Y. Inverse associated of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies / Y. Chen, M. J. Blaser // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167. — P. 821–827.
63. Correa P. Human gastric cancerogenesis: a multi-step and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. Correa // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
64. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, No 5. — P. 1377–1390.
65. European Study group management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht-4 Florence Consensus Report / P. Malfentheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 61, No 5. — P. 646–664.
66. Graham D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease / Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96. — P. 615–625.
67. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study / S. Hansen, K. K. Melby, S. Aase [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 353–360.
68. Laine L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials / L. Laine, R. Hopkins, L. Gerardi // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, No 9. — P. 1409–1415.
69. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis / B. A. Lashner // Medscape Conference Coverage based on selected sessions at the 66th Annual Scientific Meeting. — Las Vegas, 2001.
70. Morris A. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastric pH / A. Morris, J. Nickolson // Am. J. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 82, No 3. — P. 192–199.
71. Peel A. M. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas / A. M. Peel, M. Y. Blaser // Nature Rev. Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 28–37.
72. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* — negative peptic ulcer: a multicenter study / G. Moucci, R. di Battista, C. Abbati [et al.] // Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 42–47.
73. Tibbie J. Faecal calprotectin and faecal mysterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma / J. Tibbie // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 402–408.
74. Tytgat G. N. J. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease / G. N. J. Tytgat // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 39–42.

УДК 616.3:001.98<<312

RU Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: гастроэнтерология, заблуждения, *Helicobacter pylori*, функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдромный диагноз, плацебо, терминология

В статье автор делится своими мыслями о преувеличении роли *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка. Приведены аргументы против распространенной концепции функциональных гастроинтестинальных расстройств, формулирования синдромного вместо нозологического диагноза. Особое внимание уделено морально-этическим аспектам применения плацебо при проведении клинических исследований. Подробно проанализированы недостатки и неточности терминов, которые применяются в современной гастроэнтерологии.

УДК 616.3:001.98<<312

UA Стейкі омани сучасної гастроентерології

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: гастроентерологія, омани, *Helicobacter pylori*, функціональні гастроінтестинальні розлади, синдромний діагноз, плацебо, термінологія

У статті автор ділиться своїми думками про перебільшення ролі *Helicobacter pylori* в етіології і патогенезі хронічного гастриту, виразкової хвороби, раку шлунка. Наведено аргументи проти поширеної концепції функціональних гастроінтестинальних розладів, формулювання синдромного замість нозологічного діагнозу. Особливу увагу приділено морально-етичним аспектам застосування плацебо при проведенні клінічних досліджень. Детально проаналізовано недоліки і неточності термінів, які застосовуються в сучасній гастроентерології.

EN Persistent delusions of modern gastroenterology

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: gastroenterology, delusions, *Helicobacter pylori*, functional gastrointestinal disorders, syndromic diagnosis, placebo, terminology

The author shares his thoughts about exaggerating the role of infection with *Helicobacter pylori* in etiology and pathogenesis of chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer. Arguments against the common concept of functional gastrointestinal disorders, formulation of syndromic rather than nosological diagnosis are represented. Particular attention is paid to the moral and ethical aspects of the use of placebo in clinical trials. The shortcomings and errors of the terms that are used in modern gastroenterology are analyzed in detail.

Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия — что дальше?

Е. Ю. Плотникова¹, А. П. Рубан², А. Д. Багмет³

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская поликлиника № 4, Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, урсодезокси-холевая кислота, мебеверин, литогенность желчи

Патология билиарного тракта является актуальной для современной медицины проблемой. В последние десятилетия как в России, так и за рубежом, несмотря на определенные успехи терапии, связанные с появлением на фармакологическом рынке новых эффективных средств для коррекции функциональных расстройств органов пищеварения, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости болезнями желчевыводящей системы. Причем данная тенденция характеризуется устойчивостью. Так, согласно данным научного прогнозирования, заболеваемость болезнями пищеварительной системы в ближайшие 15–20 лет возрастет в мире, по крайней мере, на 30–50% за счет увеличения числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические, метаболические механизмы. Данные тенденции характерны и для патологии желчевыводящей системы. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) значительно «помолодела» и встречается не только в молодом, но и в раннем детском возрасте. Болезнь стала появляться довольно часто не только у женщин, но и у мужчин. В настоящее время показатели распространенности болезней желчевыводящих путей колеблются от 26,6 до 45,5 на 1000 населения [3].

Болезни желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (от дисфункции желчевыводящих путей до ЖКБ) являются одними из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний органов пищеварения. Свойственное им разнообразие клинических проявлений, длительность течения, затяжные обострения обуславливают частую обращаемость больных за медицинской помощью. Значение данной патологии определяется не только медицинскими, но и социальными аспектами, в связи с частой ее выявляемостью в наиболее трудоспособном возрасте и высокими показателями временной и стойкой нетрудоспособности. Ранняя диагностика и лечение заболеваний желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию — в хронический холе-

цистит и ЖКБ, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса. Интерес к проблеме объясняется также частым вовлечением в патологический процесс смежных органов (печени, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки) и возникновением тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации [3, 6].

Наиболее распространенной формой заболевания ЖП является ЖКБ (камни в ЖП) [21]. По результатам статистических исследований, проведенных в последние годы, ЖКБ страдают почти каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина. Примерно у 1/4 населения старше 60 лет и 1/3 населения старше 70 лет имеются желчные камни. Известно много факторов, способствующих камнеобразованию. Мнемоническими для запоминания факторов риска формирования холестериновых желчных камней являются 5F: fat — жир (избыточная масса тела), forty — сорок (возраст около или более 40 лет), female — женщина, fertile — фертильного возраста (эстроген, уровень которого повышен в пременопаузе, приводит к повышению уровня холестерина в желчи и снижению моторно-эвакуаторной функции ЖП) и fair — белокурая или блондинка. Другие факторы риска включают высокое потребление жиров и углеводов, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемию (повышение уровня триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности) [20, 21]. Диета с высоким содержанием жиров и углеводов предрасполагает к формированию ожирения, что приводит к повышению синтеза холестерина и его гиперсатурации в желчи. Тем не менее, прямой корреляции между избыточным потреблением жиров и риском ЖКБ не установлено, т. к. исследования по этому поводу дали противоречивые результаты [12]. Количество предполагаемых «пусковых механизмов» также многочисленно: нарушение равновесия в системе ферментов ГМГ-КоА-редуктазы и 7 α -гидроксилазы, регулирующих синтез холестерина и превращение его в желчные кислоты, снижение уровня цитохрома P450, участвующего в процессах гидроксилирования, изменение в содержании лизолецитина, холестерина, муцина, таурохолатата и др. [1]. Не потеряла своей значимости сегодня и классическая теория литогенеза, основанная на комплексе: нарушения липидного обмена, воспаление и застой желчи [9]. ЖКБ в большинстве случаев протекает бессимптомно, клинически может проявляться [7, 18, 28] болью в правой подреберной или эпигастральной области, боль иррадирует в правое плечо и заставляет пациента улечься, не ослабевает при дефекации. Чаше боль имеет постоянный, а не схваткообразный характер. Датское исследование распространенности желчных камней указывает, что

«ночная боль в правом верхнем квадранте» является самым отчетливым симптомом у мужчин, а «сильная и угнетающая боль, спровоцированная жирной пищей» является симптомом, который лучше всего коррелирует с наличием желчных камней у женщин [18].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости является методом выбора для выявления камней в ЖП и имеет чувствительность и специфичность 95% [30]. УЗИ также с высокой точностью определяет билиарный сладж. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и холецистография являются альтернативными методами исследования при ЖКБ. Эндоскопическое УЗИ обнаруживает даже мелкие камни в ЖП (< 3 мм) и может потребоваться, если результаты других исследований вызывают сомнения в диагнозе. Результаты лабораторных исследований, как правило, нормальные, если не развились осложнения. От 10 до 15% желчных камней кальцинированные и обнаруживаются при обзорной рентгенографии правого подреберья [9, 15].

В клинической практике продолжает применяться метод фракционного хроматического дуоденального зондирования [5], позволяющий не только дать характеристику самой желчи, ее литогенности на самой ранней стадии заболевания, но и оценить функциональную способность ЖП и желчевыводящих путей. Эндоскопическую ретроградную панкреатохолецистографию (ЭРПХГ) применяют для диагностики холедохолитиаза или для исключения прочих причин механической желтухи, а также для оценки состояния протоков поджелудочной железы.

Пациенты с бессимптомной ЖКБ не требуют лечения [19]. Методом выбора при лечении ЖКБ с клиническими проявлениями в настоящее время является холецистэктомия (ХЭ). В современной билиарологии существует разногласие в подходах к лечению субклинических и асимптомных форм холелитиаза. В такой ситуации врач и больной стоят перед дилеммой: с одной стороны, известно, что чем раньше предпринято лечение, тем лучше отдаленный результат ХЭ [4]. С другой стороны, высок и процент развития послеоперационных осложнений. Соотношение риска/пользы проявляется в следующем: предположительно из 10 000 пациентов с бессимптомными камнями у 200 в течение 10 лет разовьются острые осложнения с уровнем смертности в 2,5% (5 пациентов), у 100 пациентов появится острый панкреатит с 10% смертельных исходов (10 пациентов). Таким образом, 15 пациентов умрет от осложнений желчных камней. Если же все 10 000 подвергнутся ХЭ, то умрет от хирургических осложнений от 10 до 50 пациентов. При этом смертельные исходы от осложнений растянутся на 10 лет [17]. Риск развития коллик у пациентов с желчными камнями, первично не вызывающими клинических симптомов, с возрастом снижается, а ХЭ не ведет к достоверному увеличению продолжительности жизни. В связи с этим большие с «немными» камнями не нуждаются в хирургическом лечении, а подлежат динамическому наблюдению.

Если все же ХЭ была проведена пациентам, у которых не было никаких клинических признаков ЖКБ, то в ряде случаев впоследствии у них развивается т. н. постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). Согласно опубликованным данным, у 20–30% пациентов развивается ПХЭС через несколько недель или месяцев после ХЭ [13]. Этиопатогенез этого синдрома в некоторых случаях очевиден

(образование камней общего желчного протока, стриктуры холедоха, холедохолитиаз, обструктивный папиллит, стеноз панкреатического протока) [10], но есть и другие варианты, в которых не выявляются какие-либо анатомические нарушения [24]. Этот факт свидетельствует о функциональной патологии желчевыводящих путей.

Впервые ПХЭС описан в 1947 г., его признаками являются сохранение ряда симптомов, которые пациенты испытывали до операции, или их возникновение впервые. Это такие симптомы, как тошнота, метеоризм, диарея, рвота желчью, тяжесть и боли в животе, которые повторяются и/или сохраняются после ХЭ [16]. Такая симптоматика может возникать в ранний послеоперационный период, через несколько месяцев или лет. Хотя термин ПХЭС используется широко, но при этом он включает в себя непосредственно патологию билиарного тракта.

Ранний ПХЭС:

- наличие камней в пузырном протоке культя и/или общем желчном протоке;
- повреждение желчного протока/лигатуры во время операции;
- подтекание желчи.

Поздний ПХЭС:

- накопление камней в общем желчном протоке;
 - стриктуры желчных протоков;
 - камни и/или воспаление в пузырном протоке;
 - папиллярный стеноз;
 - дискинезия желчевыводящих путей.
- Экстражелчные причины, которые также могут быть связаны с ХЭ [23].

Желудочно-кишечные причины:

- острый/хронический панкреатит (и его осложнения);
- опухоли поджелудочной железы;
- гепатит;
- заболевания пищевода;
- язвенная болезнь;
- брыжеечная ишемия;
- дивертикулит;
- органические или функциональные кишечные расстройства;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (до 57% после ХЭ).

Внекишечные причины:

- психиатрические и/или неврологические расстройства;
- ишемическая болезнь сердца;
- межреберные невриты;
- необъяснимые болевые синдромы.

Из этих пациентов 50% страдают от органических панкреатобилиарных и/или желудочно-кишечных расстройств, в то время как остальные пациенты страдают от психосоматических или не связанных с органами пищеварения заболеваний. Кроме того, у 5% пациентов после лапароскопической ХЭ причина хронической боли в животе остается неизвестной [27]. Вероятно, из-за нозологической неопределенности, распространенность ПХЭС колеблется по данным разных авторов от очень низкой до 47% [11, 25].

Камни общего желчного или пузырного протоков являются наиболее распространенной причиной ПХЭС. Они классифицируются как «оставшиеся» после или «рецидивирующие» через два и более года после операции, соответственно [24]. Выявляются они с помощью ЭРПХГ или с помощью магнитно-резонансной динамической

томографии, которая имеет чувствительность 95–100% и специфичность 88–89% при обнаружении камней в желчевыводящих протоках [14].

Многочисленные клинические проявления абдоминального дискомфорта у больных ПХЭС можно объяснить следующим. Известно, что ЖП выполняет ряд функций (депонизирующую, эвакуаторную, концентрационную, всасывающую, секреторную, вентильную, гормональную и др.), которые обеспечивают синхронность работы сфинктерного аппарата билиопанкреатодуоденальной зоны. Утрата функционирующего органа и его физиологической роли требует времени для адаптации организма к новым условиям, связанным с исключением пузырной желчи из процессов пищеварения и изменением внешнесекреторной функции печени вследствие ХЭ. Удаление ЖП приводит к неизбежной функциональной перестройке желчевыводящей системы, затрагивающей сложный комплекс нейрогуморальных взаимоотношений, наступающих вследствие выпадения физиологической функции ЖП, и является эффективным компенсаторным механизмом, способствующим

замедлению тока желчи и концентрации ее в протоках. При нарушении адаптивно-компенсаторных возможностей гепатобилиопанкреатодуоденальной системы в связи с отсутствием ЖП возникают предпосылки для прогрессирования ПХЭС. У некоторых прооперированных больных такой адаптации не происходит вовсе, и развиваются многообразные клинические проявления ПХЭС.

В практике гастроэнтеролога чаще встречается вариант ПХЭС, который протекает по типу дисфункции или дискинезии сфинктера Одди (ДСО) без анатомического стеноза. Существуют разные классификации этого синдрома, в т. ч. III Римские критерии, которые подразделяют ДСО на три билиарных подтипа и один панкреатический. Как правило, отчасти второй и третий билиарный подтипы, а также в некоторых случаях и панкреатический тип ДСО лечатся консервативно. Заслуживает внимания классификация Милуоки по ДСО [14], т. к. в ней определяется и этапность исследования, и способы лечения, она очень удобна как в практике хирургов, так и в практике гастроэнтерологов (табл. 1).

Таблица 1
Классификация ДСО по Милуоки

Тип	Клинические критерии	Распространенность стеноза сфинктера Одди (%)	Тактика лечения
I	Типичная желчная колика	65–86	Сфинктеротомия
	Функциональные пробы печени увеличены в два раза		
	Общий желчный проток расширен (диаметр ≥ 12 мм) по данным ЭРПХГ		
	Задержка пассажа контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку по данным ЭРПХГ (> 45 мин)		
II	Типичная желчная колика	50	Сфинктеротомия у пациентов со стенозом сфинктера Одди
	Один или несколько (но не все) дополнительных критериев		
III	Только типичная желчная колика	28	Консервативное лечение

Мы провели исследование 54 пациентов с диагнозом ПХЭС в возрасте от 21 года до 66 лет (сроки после ХЭ от 2 до 17 лет), которым была проведена ХЭ при бессимптомной ЖКБ. Контрольную группу составили 35 человек без патологии билиарного тракта. Всем больным выполнялись клинические исследования, фракционное минутированное зондирование, биохимическое исследование желчи с определением индексов литогенности, динамическое УЗИ холедоха, фиброгастродуоденоскопия, по показаниям ЭРПХГ. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004 г.), правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА и РостГМУ МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства.

От каждого пациента было получено информативное согласие на участие в исследовании. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$.

При фракционном дуоденальном зондировании были выявлены косвенные признаки дуоденальной гипертензии у 14 пациентов (увеличение объема и напряжения порции А) ($p \leq 0,05$), недостаточность сфинктера Одди у 24 человек, гипертонус сфинктера Одди был выявлен у одного человека, у остальных функция сфинктера Одди была сохранена. Только у семи пациентов объем и напряжение порции С были в пределах нормы, у остальных эти данные были значительно выше ($p \leq 0,05$) контроля — $(136,5 \pm 3,24)$ мл и $34,5 \pm 0,92$ соответственно, что косвенно указывало на билиарную недостаточность. У пациентов группы ПХЭС отмечалось статистически значимое снижение содержания желчных кислот ($p \leq 0,05$) у всех обследуемых, снижение уровня холестерина и билирубина ($p \leq 0,05$), индексы литогенности были изменены ($p \leq 0,05$) в сторону повышения литогенности желчи — холато-холестериновый коэффициент при ПХЭС был $3,99 \pm 0,11$, а в контрольной группе $10,3 \pm 0,21$. При динамическом УЗИ холедоха диаметр холедоха у всех пациентов не превышал 8 мм. На фоне коррекции препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (урсосан, пр-ва Про.Мед.ЦС Прага, Чехия) 12 мг/кг массы тела в течение 3 мес. и мебеверин (дюспаталин, пр-ва Abbott Healthcare Products, Нидерланды) по 200 мг два раза в сутки в течение месяца — через 3 мес. напряжение и объем порции С статистически значимо уменьшились до $57,5 \pm 4,78$ ($p \leq 0,05$), а холато-холестериновый коэффициент увеличился до $8,9 \pm 0,19$, что указывало на хорошее снижение литогенности желчи.

Механизм действия УДХК является многофакторным, при лечении пациентов с ПХЭС очень важными представляются ее холеретический и литолитический эффекты.

Холеретический эффект. УДХК является гидрофильной, в то время как многие другие желчные кислоты являются гидрофобными и, следовательно, оказывают цитотоксическое действие на гепатоциты. Эти гидрофобные желчные кислоты токсичны для гепатобилиарной системы, вызывая апоптоз, некроз и фиброз. УДХК конкурирует с доминирующими эндогенными желчными кислотами при всасывании в подвздошной кишке за счет своей гидрофильности [23]. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот. Индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждением образования и растворением холестериновых камней. УДХК увеличивает удельный вес желчных кислот в желчи, снижая ее перенасыщение холестерином, и растворяет камни [29]. УДХК не влияет на синтез холестерина, но уменьшает всасывание его в кишечнике [26]. УДХК способствует мицеллярной сольubilизации за счет образования жидкой кристаллической фазы [22]. Заслуживают внимания некоторые особенности клинического действия УДХК. Оказалось, что она четко уменьшает проявления «билиарной диспепсии», снижает частоту и выраженность приступов печеночной колики и

устраняет диспепсические явления, подчас достаточно ярко представленные у таких больных с ПХЭС.

При решении вопроса о назначении миотропной терапии мы столкнулись с необходимостью применения препарата, который селективно устранял бы патологический спазм сфинктера Одди, при этом не вызывая его атонии. Таким препаратом был выбран миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид. Достоинствами препарата на основе мебеверина гидрохлорида, повлиявшими на его выбор, являлись:

– релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, значительно, в 20–40 раз, превышающая эффект от папаверина, достигаемая за счет снижения проницаемости клеток гладкой мускулатуры для Na^+ ;

– нормализующее, эукинетическое влияние на гладкую мускулатуру кишечника, способствующее устранению функционального дуоденостаза, гиперперистальтики, спазмофилии, без развития вторичной гипотонии, за счет непрямого уменьшения оттока K^+ ;

– мебеверин метаболизируется в тонкой кишке и поступает в печень, а затем в системный кровоток уже в виде неактивного метаболита, не оказывая никакого системного эффекта.

Эффект после приема мебеверина возникает быстро (через 20–30 мин) и продолжается в пределах 12 ч, что делает возможным его двукратный прием в сутки (продолжительная форма), при этом для пожилых пациентов не требуется коррекции доз. Препарат мебеверина гидрохлорида у данных больных может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с ДСО после перенесенной ХЭ.

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции ХЭ, дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Литература:

1. Ветшев П. С. Желчнокаменная болезнь / П. С. Ветшев, О. С. Шкроб, Д. Г. Бельцевич. — М. : ЗАО «Медицинская газета», 1998. — 192 с.
2. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. — М. : Издательство «Атмосфера», 2006. — 416 с.
3. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. — М. : Анахарсис, 2004. — 200 с.
4. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. — М. : Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 250 с.
5. Максимов В. А. Дуоденальное исследование / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. — М. : МГ, 1998. — 191 с.
6. Пелешук А. П. Функциональные заболевания пищеварительной системы / А. П. Пелешук, А. М. Ногаллер, Е. Н. Ревенок. — К. : Здоровье, 1985 — 200 с.
7. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review / M. Berger, J. Van-der-Velden, J. Lijmer [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35, No 1. — P. 70–76.
8. Asymptomatic gallstone disease [Электронный ресурс] / A. G. Johnson, M. Fried, G. N. J. Tytgat,

J. H. Krabshuis // WGO Practice Guideline. — Режим доступа : <http://www.worldgastroenterology.org/asymptomatic-gallstone-disease.html>

9. Bar-Meir S. Gallstones: prevalence, diagnosis and treatment / S. Bar-Meir // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2001. — Vol. 3. — P. 111–113.

10. Blumgart T. M. The post-cholecystectomy patient / T. M. Blumgart, N. J. Lygidakis // *The Biliary Tract* / Ed. L. M. Blumgart. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1982. — P. 143–156.

11. Cholangiopancreatography: value of axial and coronal Fast Spin-Echo Fat Suppressed T2-weighted sequences / P. Boraschi, G. Braccini, R. Gioni [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 1999. — Vol. 32. — P. 171–181.

12. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease / A. Cuevas, J. F. Miquel, M. S. Reyes [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2004. — Vol. 23. — P. 187–196.

13. Duca S. Sindromul biliarilor operați: profilaxie, diagnostic, tratament / S. Duca. — Cluj-Napoca : Editura Genesis, 1992. — 204 p.

14. Extrahepatic bile ducts — traumatic, postoperative, and iatrogenic abnormalities / L. Van Hoe, D. Vanbeckvoort, K. Mermuys, W. Van Steenberghe // *MR cholangiopancreatography. Atlas with cross-sectional imaging correlation* / Eds. L. Van Hoe, D. Vanbeckvoort, K. Mermuys, W. Van Steenberghe. — 2nd ed. — Berlin : Springer-Verlag, 2006. — P. 172–176.

15. Gallstones and gallbladder disease [Электронный ресурс] // University of Maryland Medical Center. — Режим доступа : <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/gallstones-and-gallbladder-disease>

16. Imaging patients with 'post-cholecystectomy syndrome': an algorithmic approach / O. A. Terhaar, S. Abbas, F. J. Thornton [et al.] // *Clin. Radiol.* — 2005. — Vol. 60. — P. 78–84.

17. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation / T. Jørgensen // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 9, No 6. — P. 856–860.

18. Jørgensen T. Which abdominal symptoms are due to stones in the gallbladder / T. Jørgensen, L. Kay, K. Hougaard Jensen // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106. — P. A342.

19. Kalloo A. N. Gallstones and biliary disease / A. N. Kalloo, S. V. Kantsevov // *Prim. Care.* — 2001. — Vol. 28. — P. 591–606.

20. Marschall H. U. Gallstone disease / H. U. Marschall, C. Einarsson // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 261. — P. 529–542.

21. Mills J. C. Gastrointestinal disease / J. C. Mills, T. S. Stappenbeck, N. W. Bunnett // *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine* / Eds. S. J. McPhee, G. D. Hammer. — 6th ed. — NY : McGraw-Hill Medical, 2010. — 768 p.

22. Park Y. H. Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich bile: an in vitro study of dissolution rates and mechanisms / Y. H. Park, H. Igimi, M. C. Carey // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 150–158.

23. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited / G. Paumgartner, U. Beuers // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, No 3. — P. 525–531.

24. Păun R. *Tratat de medicină internă, bolile aparatului digestiv* / R. Păun. — București : Editura Medicală, 1986. — 768 p.

25. Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography / R. Girometti, G. Brondani, L. Cereser [et al.] // *Br. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 83, No 988. — P. 351–361.

26. Salen G. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids / G. Salen, G. S. Tint, S. Shefer // *Semin. Liver Dis.* — 1990. — Vol. 10. — P. 181–190.

27. Schofer J. M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome / J. M. Schofer // *J. Emerg. Med. Aug.* — 2008. — Vol. 22. — P. 45–52.

28. Symptomatic and silent gallstones in the community / K. Heaton, F. Braddon, R. Mountford [et al.] // *Gut.* — 1991. — Vol. 32, No 3. — P. 316–320.

29. Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones / A. Stiehl, P. Czygan, B. Kommerell [et al.] // *Gastroenterology.* — 1978. — Vol. 75. — P. 1016–1020.

30. Vogt D. P. Gallbladder disease: an update on diagnosis and treatment / D. P. Vogt // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69. — P. 977–984.

УДК 616.366–003.7–089.87–037

RU Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия — что дальше?

Е. Ю. Плотникова¹, А. П. Рубан², А. Д. Багмет³

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская поликлиника № 4, Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, урсодезокси-холевая кислота, мебеверин, литогенность желчи

Данная работа посвящена желчнокаменной болезни, холецистэктомии при бессимптомных желчных камнях. Описаны патогенетические механизмы развития постхолецистэктомического синдрома у пациентов после холецистэктомии без показаний, а также методы его диагностики. В разделе лечения постхолецистэктомического синдрома рассмотрены современные данные о применении препаратов с высоким уровнем доказательности и рекомендаций. Также в статье приводятся собственные исследования по улучшению моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта и литогенности желчи после холецистэктомии у пациентов с желчнокаменной болезнью.

UA **Жовчнокам'яна хвороба,
холецистектомія — що далі?**

К. Ю. Плотнікова¹, О. П. Рубан², О. Д. Багмет³

¹Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

²Міська поліклініка № 4, Ростов-на-Дону, Росія

³Ростовський державний медичний університет, Ростов-на-Дону, Росія

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холецистектомія, постхолецистектомічний синдром, урсодезоксихолева кислота, мебеверін, літогенність жовчі

Дана робота присвячена жовчнокам'яній хворобі, холецистектомії при безсимптомних жовчних каменях. Описано патогенетичні механізми розвитку постхолецистектомічного синдрому у пацієнтів після холецистектомії без показань, а також методи його діагностики. У розділі лікування постхолецистектомічного синдрому розглянуто сучасні дані про застосування препаратів із високим рівнем доказовості і рекомендацій. Також у статті наведено власні дослідження з поліпшення моторно-евакуаторної функції біліарного тракту і літогенності жовчі після холецистектомії у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою.

EN **Cholelithiasis, cholecystectomy —
what comes next?**

Y. Y. Plotnikova¹, A. P. Ruban², A. D. Bagmet³

¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

²City polyclinic № 4, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomical syndrome, ursodeoxycholic acid, mebeverin, lithogenicity of the bile

Article is dedicated to the gallstones, cholecystectomy upon asymptomatic gallstones. Pathogenetic mechanisms of postcholecystectomical syndrome in patients after cholecystectomy without evidence are described, as well as the methods of its diagnostics. Current data on the use of drugs with a high level of evidence and recommendations in the treatment of postcholecystectomical syndrome are represented. Article also provides our own research on the improvement of the motor-evacuating function of the biliary tract and lithogenicity of the bile after cholecystectomy in patients with gallstone disease.

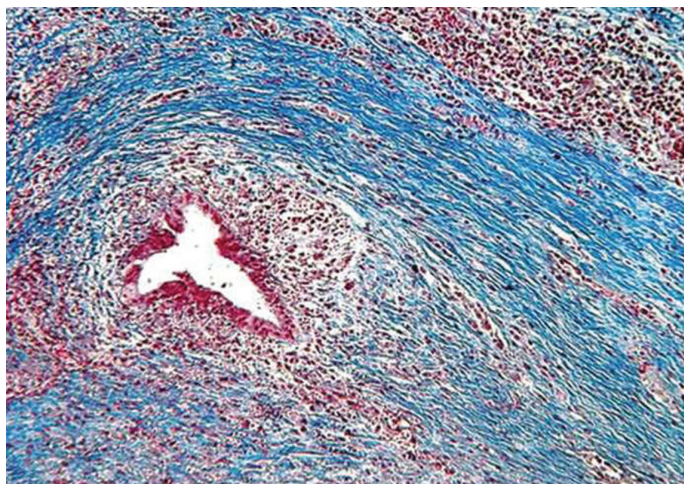


Рис. 1. АИП I типа, IV стадия. Плотный инфильтрат вокруг суженного магистрального протока. Окраска по Маллори в мод. Слинченко. Ув. x 100.

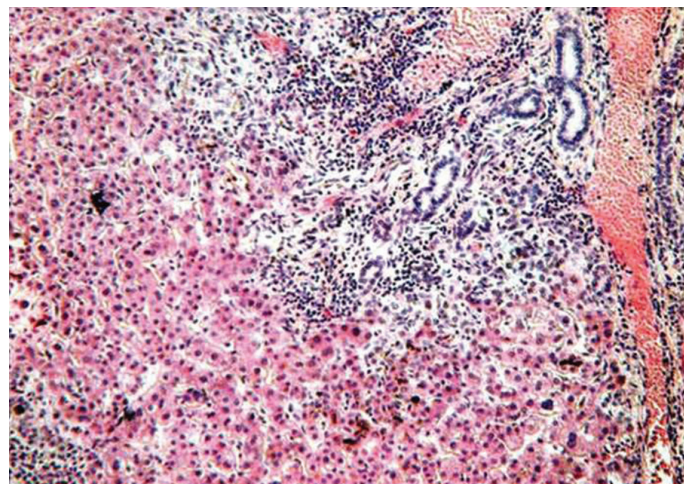


Рис. 4. АИП II типа. В печени — хронический гепатит F1, A0 по шкале Metavir. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x40.

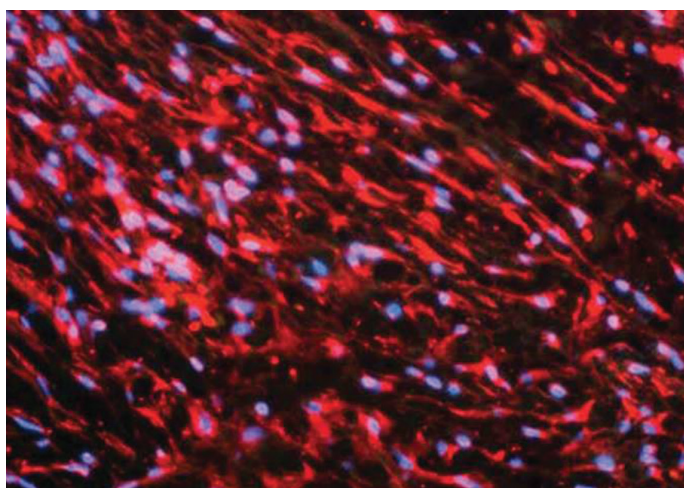


Рис. 2. АИП II типа. Многоярусная фиброзная ткань образована звездчатыми клетками. Конфокальная эпифлуоресцентная микроскопия. Ув. x 400.

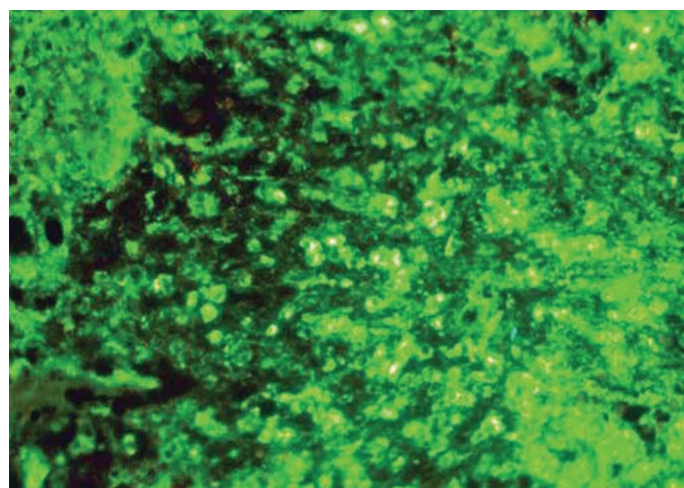


Рис. 5. АИП II типа, облитерирующий флебит. Непрямая иммунофлуоресценция. Ув. x100.

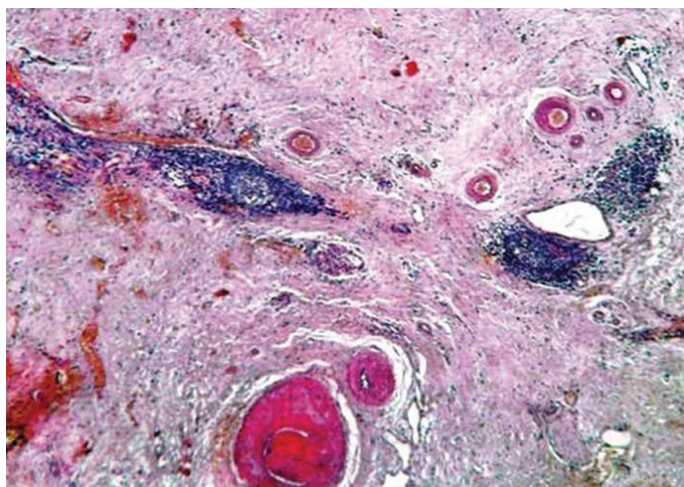


Рис. 3. АИП II типа, облитерация вен. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x40.

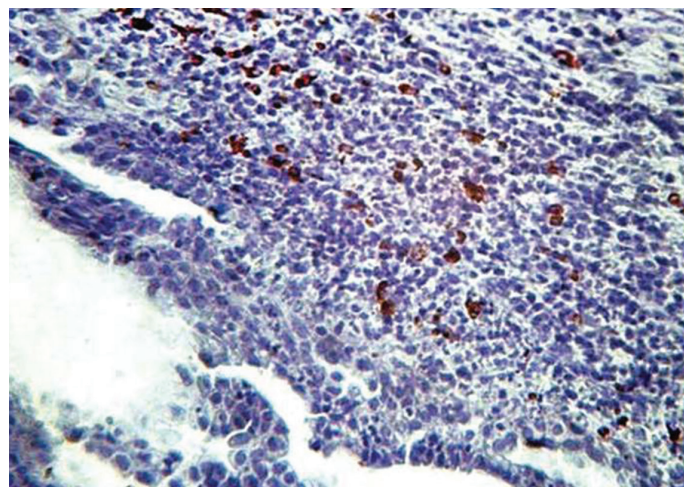


Рис. 6. АИП II типа. Скопления IgG4-ППК в лимфо-плазматическом инфильтрате вокруг магистрального панкреатического протока. Непрямая иммуногистохимическая реакция. Ув. x200.

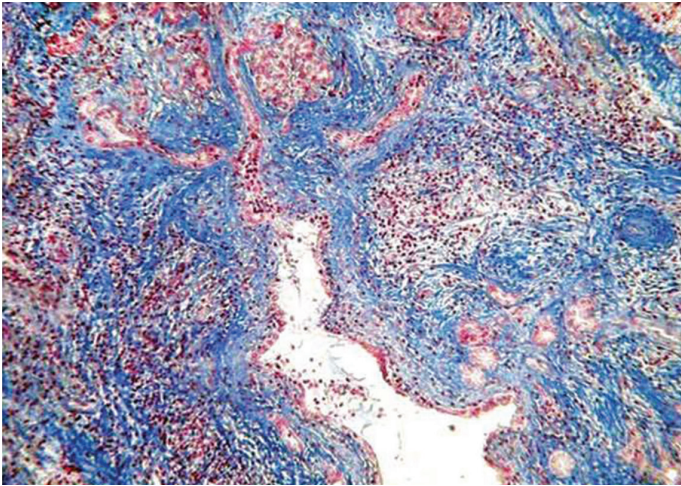


Рис. 7. АИП II типа, стадия III. Сужение магистрального панкреатического протока, фиброз стромы, атрофия ацинарной ткани. Окраска по Маллори в мод. Слинченко. Ув. $\times 100$.

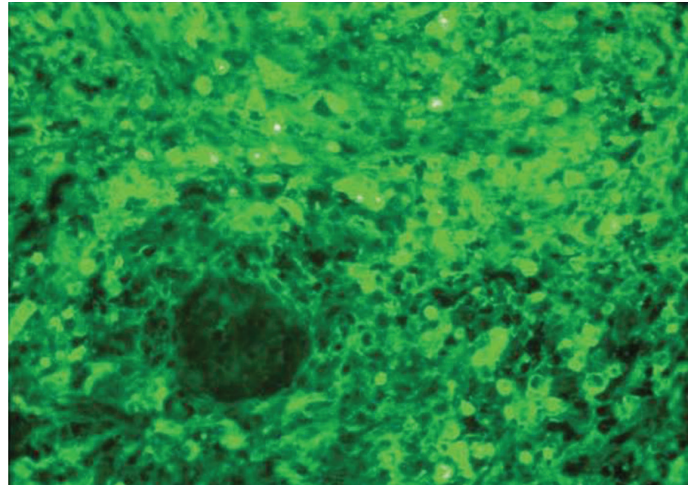


Рис. 10. АИП II типа, облитерирующий флебит. Реакция непрямого иммунофлуоресценции. Ув. $\times 200$.

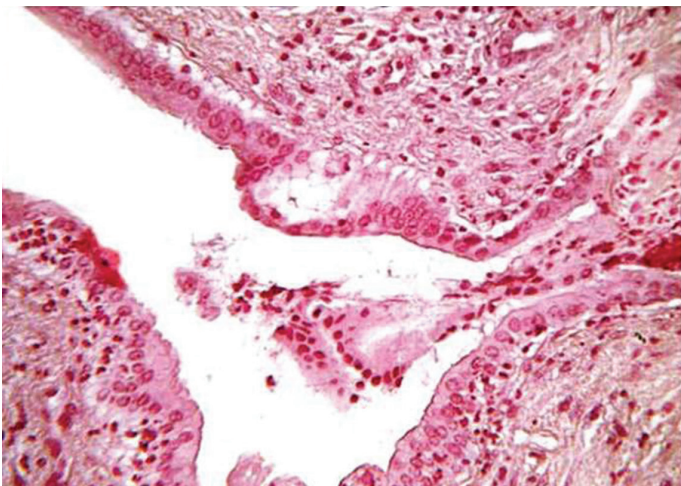


Рис. 8. АИП II типа. Повреждение нейтрофильными лейкоцитами протокового эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

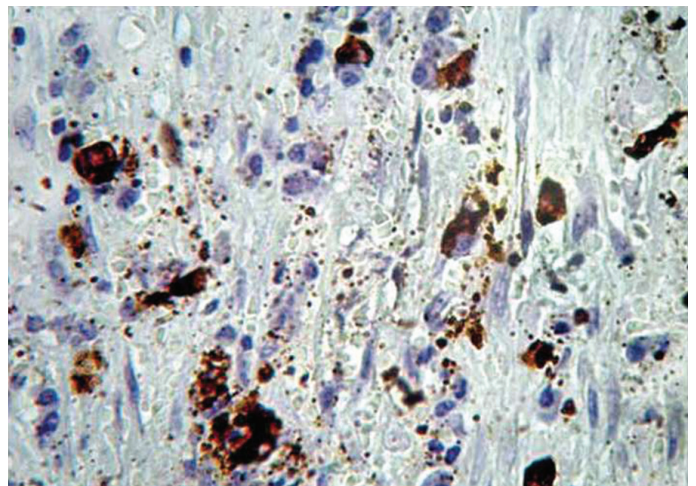


Рис. 11. АИП II типа, стадия III. IgG4-ППК в фиброзной ткани. Непрямая иммунопероксидазная реакция. Ув. $\times 400$.

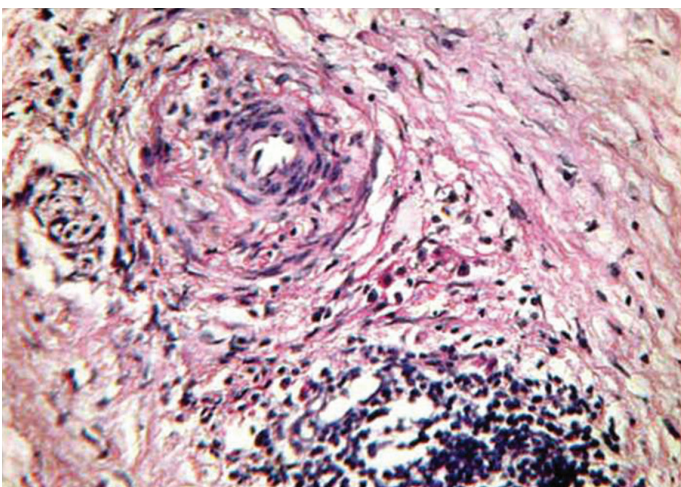


Рис. 9. АИП II типа. Повреждение ацинарной ткани воспалительным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

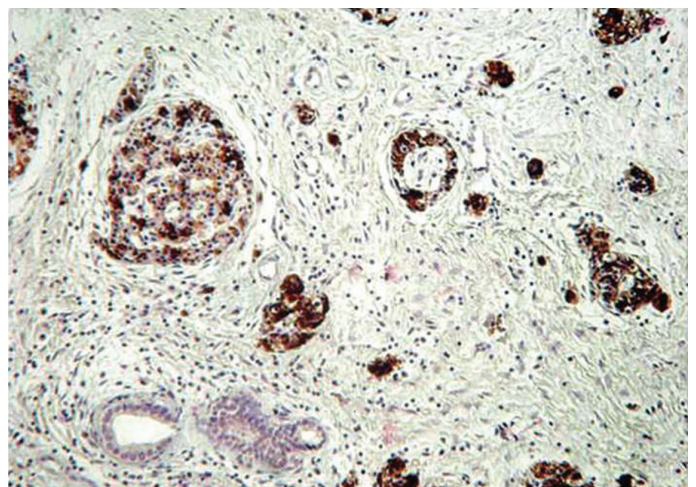


Рис. 12. АИП II типа, стадия IV. Группы мелких островков с малым количеством β -клеток и низким содержанием в них инсулина. Непрямое иммунопероксидазное выявление инсулина. Ув. $\times 100$.

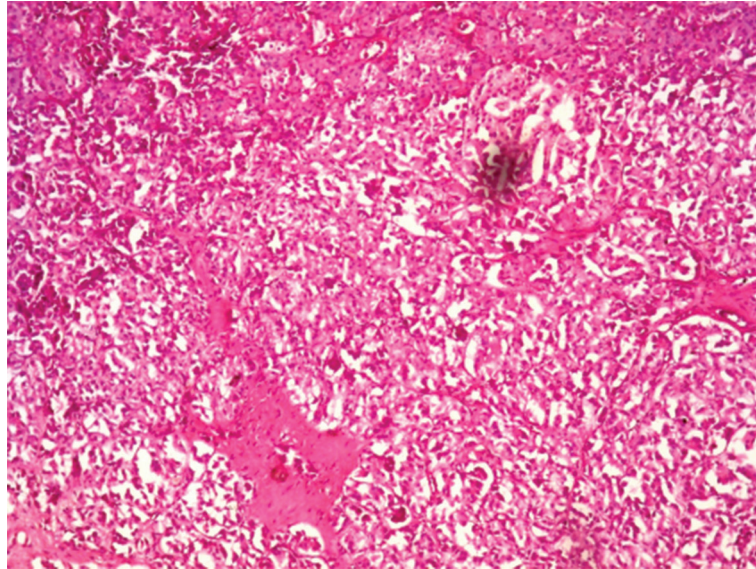


Рис. 2. Гистологическое исследование: признаки хронического воспаления в aberrантной ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100.