

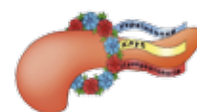
ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

№3 (36)
АВГУСТ 2017

visnyk.pancreatology.com.ua

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**«РОКОВАЯ ЦЕПОЧКА»: ОТ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА К РАКУ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич,
П. Г. Фоменко, Н. В. Беляева

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ НА
ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**
Л. С. Бабінець, М. В. Палихата

**ПОРУШЕННЯ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ
В ТОНКІЙ КИШЦІ ТА ЙОГО
КОРЕКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ
НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**
О. В. Ротар

**ПСЕВДОКИСТЫ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ИСХОДЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА:
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И
ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА**
А. П. Кошель, Е. С. Дроздов,
Т. В. Дибина



ABRAHAM VATER (1684–1751)



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

Белиссимо!

Біле Вугілля®

Высочайший уровень энтеросорбции благодаря СВЕРХвысокодисперсному диоксиду кремния

- **Избирательная сорбция**, подкрепленная технологически **увеличенной площадью** активной сорбции (**400 м²/г**)
- **Усиленная сорбция** патогенной микрофлоры в кишечнике (до 10¹⁰ микробных тел на 1 г диоксида кремния)
- **Без элиминации** из кишечника минеральных веществ, витаминов, аминокислот, простых сахаров
- **Комфортный** для пациентов режим дозирования и нейтральный вкус

БЕЗ риска запоров

ПОРОШОК для приготовления суспензии - для детей со 2го года жизни)

ПОРОШОК в САШЕ для приготовления суспензии - тем, кто не может принимать твердые лекарственные формы (дети старшего возраста и взрослые)



www.omnifarma.com.ua

Производитель: ООО "ОмниФарма Киев"
тел.: +38 044 577-38-38 (39, 40)

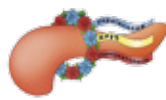
OMNIFARMA
натуральные средства
с доказанной эффективностью

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 №8 от 04.04.2017 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 «РедМед Агентство Популярных
Медицинских Изданий»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 30.07.2017
№ заказа: 2714-033
Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

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

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

А. С. Бабинец, Тернополь, Украина
Г. Д. Фадеев, Харьков, Украина
И. В. Хомяк, Киев, Украина
Т. Н. Христин, Черновцы, Украина
О. В. Швеца, Киев, Украина

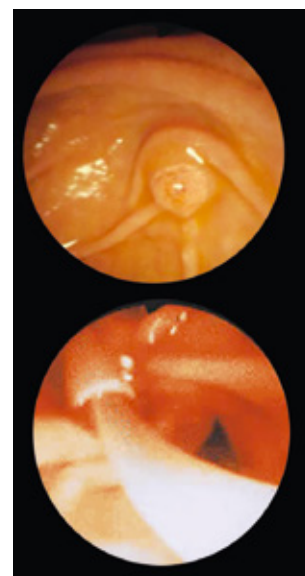
ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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. Дорофеев, 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



Abraham Vater (1684–1751) в 1720 г. впервые описал «дивертикулы», который затем стал носить его имя. Он определил, что желчный и панкреатический протоки соединяются определенным образом и вместе выходят в двенадцатиперстную кишку в области «бугорка» слизистой оболочки. Термин «ампула» относится к расширению общей части протоков перед отверстием, открывающимся в двенадцатиперстную кишку. Кроме занятий анатомией, Vater был также профессором ботаники и директором ботанического сада в Wittenburg (1719 г.), в котором имелаась большая коллекция растений из Cape (South Africa).



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	3
--------------------------------------	---

ДАТА

Яков Саулович Циммерман (к 95-летию со дня рождения)	4
--	---

ОБЗОРЫ

Современные возможности визуализации острого панкреатита (часть 3) <i>А. А. Филатов, А. А. Литвин</i>	6
---	---

«Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы <i>Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Н. В. Беляева</i>	16
---	----

Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения <i>Т. Н. Христич</i>	30
--	----

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Патогенетичні та клінічні особливості залізодефіцитної анемії на тлі хронічного панкреатиту <i>Л. С. Бабінець, М. В. Палихата</i>	36
---	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті <i>О. В. Ротар</i>	40
---	----

Диагностическое значение изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы <i>Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, А. В. Смирнова, А. С. Гуляев, Е. А. Дубцова, К. К. Носкова, Д. С. Бордин</i>	44
---	----

Псевдокисты поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита: диагностическая и лечебная тактика <i>А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, Т. В. Дибина</i>	50
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Киотский консенсус — новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение <i>Я. С. Циммерман (при участии Ю. А. Захаровой)</i>	57
--	----

Вплив стану жовчного міхура на показники електрокардіографії, ехокардіографії та коронарографії у хворих із верифікованою ішемічною хворобою серця <i>Л. М. Стрільчук</i>	64
---	----

Распределение генотипов <i>Helicobacter pylori</i> в Узбекистане <i>М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, Ж. А. Исмаилова, Д. А. Далимова, С. Т. Рустамова</i>	68
---	----

Н. Б. Губергриц

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

Дорогие коллеги!

Вначале несколько слов о 49-й встрече Европейского Клуба панкреатологов, которая прошла в Будапеште 28 июня — 1 июля 2017 г. Как всегда, мы получили много новой информации, касающейся диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы. Очень подробно анализировались различные аспекты рака, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Большое внимание было уделено панкреатитам, особенно хроническому. Целый день был посвящён Унифицированным европейским рекомендациям по диагностике и лечению хронического панкреатита, которые уже переведены и доступны на сайте Украинского Клуба панкреатологов: pancreatology.com.ua.

Для Украины конгресс в Будапеште ознаменовался важным событием — встреча Европейского клуба панкреатологов в Киеве состоится обязательно, она перенесена с 2016 г. на 2022 г. Кажется, что это слишком далеко, но и такой результат мы получили довольно нелегко. Однако у этого есть и положительная сторона — сможем лучше подготовиться.

В настоящем номере «Вестника», как всегда, опубликованы важные и интересные статьи. В разделе «Обзоры» помещены статьи наших коллег из Беларуси А. А. Филатова и А. А. Литвина о диагностических возможностях магнитно-резонансной томографии при остром панкреатите. Это уже третья статья авторов о визуализации при остром панкреатите (первые две статьи были посвящены компьютерной томографии).

Статья проф. Т. Н. Христич посвящена патогенезу патологии поджелудочной железы при ожирении, роли адипокинов в развитии и прогрессировании хронического панкреатита. Эта проблема очень актуальна в связи с пандемией ожирения.



Наша статья о «роковой цепочке» в панкреатологии является концептуальной. В статье на основе данных литературы и собственного опыта проведена патогенетическая связь от острого панкреатита к хроническому и далее к раку поджелудочной железы. Но это прогрессирование — не фатальный процесс. На каждом этапе выделены модифицируемые факторы риска, лечебные действия, которые способны затормозить и даже остановить нежелательный ход событий.

В лекции для врачей проф. Л. С. Бабинец разбирает патогенез и клинику железодефицитной анемии у больных хроническим панкреатитом с выходом на лечение. Проблема очень актуальна для практики, она изложена на современном уровне и доступно.

Оригинальные исследования в данном номере «Вестника» представлены тремя статьями как хирургической (А. В. Ротар, проф. А. П. Кошель с соавт.), так и терапевтической (д. мед. н. Л. В. Винокурова с соавт.) направленности. Результаты исследований авторов интересны и перспективны.

В разделе «Не только панкреатология» опубликована статья проф. Я. С. Циммермана о Киотском консенсусе по хроническому гастриту. Критический анализ консенсуса, выделение его рациональных положений крайне важны для практики. Якову Сауловичу в этом году исполнилось 95 лет. Поздравляем! Здоровья, благополучия, радости!

Безусловно интересна статья Л. М. Стрильчук об извечной проблеме — холецистокардиальном синдроме. С удовольствием публикуем также статью наших коллег из Узбекистана.

Всего доброго!

Яков Саулович Циммерман (к 95-летию со дня рождения)

1 августа 2017 года исполняется 95 лет со дня рождения известного клинициста и выдающегося ученого-гастроэнтеролога, заслуженного деятеля наук РФ, почетного профессора Российской гастроэнтерологической ассоциации Якова Сауловича Циммермана.

Я. С. Циммерман родился на Украине, детство и юность провел в г. Киеве, с 1937 года жил в г. Ижевске (Удмуртия), где в 1940 году окончил с отличием среднюю школу и в том же году поступил на 1-й курс Московского института инженеров связи.

С началом Великой Отечественной войны 16 октября 1941 года вступил добровольцем в коммунистический батальон московских рабочих по защите г. Москвы в качестве рядового бойца и в составе 3-й Московской коммунистической стрелковой дивизии (3 МКСД) участвовал в битве за Москву (декабрь 1941 г.). С февраля 1942 года воевал на Северо-Западном фронте на Демьянском плацдарме, где 1 марта 1942 года был ранен в бою и 4 месяца лечился в госпиталях на станции Удомля (ныне Тверская область) и в г. Ярославле, где закончил краткосрочные курсы военных фельдшеров, после чего был направлен на должность военфельдшера в 14-ю отдельную стрелковую бригаду, оставаясь в звании рядового. Сначала служил фельдшером приемно-сортировочного отделения отдельной медико-санитарной роты, а затем — старшим фельдшером отдельного стрелкового батальона, обеспечивая вынос раненых с поля боя и оказание им доврачебной медицинской помощи. В январе 1943 года на Волховском фронте участвовал в прорыве блокады Ленинграда (сейчас — Санкт-Петербург). В 1943 году получил первое офицерское звание — младший лейтенант медицинской службы.

В мае 1944 года был откомандирован в санитарный отдел 1-й Ударной армии, где служил в оперативной группе, обеспечивающей вывоз раненых из медсанбатов дивизий, наступавших на запад, в армейские хирургические госпитали. Окончание войны встретил в г. Кандава (Латвия) в звании лейтенанта медслужбы. 16 августа 1945 года по заключению армейской военно-врачебной комиссии был демобилизован из армии по болезни. Награжден 17 орденами и медалями, в том числе орденом Отечественной войны 1-й степени, медалями «За отвагу» и «За оборону Москвы» и др.

В том же году поступил на лечебный факультет Ижевского медицинского института, который окончил с отличием в 1950 году. До 1953 года работал участковым терапевтом и дежурным врачом скорой

медицинской помощи г. Ижевска, а в 1953 году был избран по конкурсу ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней, а затем — госпитальной терапии Ижевского медицинского института. В 1956 году успешно защитил кандидатскую диссертацию по проблемам заболеваний желудка, желчных путей и поджелудочной железы в Пермском медицинском институте. Клинический учитель Я. С. Циммермана — заслуженный деятель науки профессор Александр Яковлевич Губергриц. В 1959 году был избран по конкурсу доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней Пермского медицинского института. В начале 1968 года защитил докторскую диссертацию в Донецком медицинском институте (Украина) и с мая 1969 по сентябрь 1997 года (более 28 лет) возглавлял кафедру факультетской терапии и клинической фармакологии Пермского медицинского института (сейчас — Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ)), а с 1997 по 2012 год работал на той же кафедре профессором-консультантом; сейчас — почетный профессор ПГМУ.

Основное направление научных исследований — клиническая гастроэнтерология: проблемы хронического гастрита, язвенной болезни, хронического холецистита, хронического панкреатита, хронической дуоденальной непроходимости, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, *Helicobacter pylori*-инфекции и гастроинтестинальных функциональных расстройств.

Профессору Я. С. Циммерману принадлежит разработка оригинальных концепций патогенеза и саногенеза язвенной болезни, взаимоотношений *Helicobacter pylori*-инфекции с организмом человека, последовательного развития патологического процесса в билиарной системе, значения хронической дуоденальной непроходимости (дуоденального стаза) в развитии патологического процесса в гастродуоденохолангиопанкреатической зоне.

По заданию Фармкомитета страны в 1975–1990 годах изучалась эффективность новых отечественных и зарубежных фармакопрепаратов (изучено 42 препарата) и (по личной инициативе) многих новых средств аппаратной физиотерапии в гастроэнтерологии. Были разработаны оригинальные диагностические методики, в том числе методика



вариационно-статистического анализа электрогастрограмм, которая многократно использовалась при обследовании космонавтов в условиях невесомости во время длительного космического полета; методика изучения моторно-эвакуаторной функции желудка путем скинтиграфии; методика экспресс-рН-метрии желудка; методика диагностики раннего рака желудка с помощью фармакологической пробы с метоклопрамидом и гастрохромокопии и др.

В течение многих лет разрабатывались рабочие классификации различных гастроэнтерологических заболеваний, которые публиковались в журнальных статьях и специальных монографиях (последнее, 5-е издание «Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов» опубликовано в 2016 году).

Профессором Я. С. Циммерманом подготовлено более 40 диссертантов, в том числе 6 докторов медицинских наук, опубликовано около 700 научных статей, 40 методических пособий для врачей и студентов. Он является автором 21 монографии, в основном по гастроэнтерологическим проблемам. Наиболее известными из них являются «Очерки клинической гастроэнтерологии» (1992), «Хронический гастрит и язвенная болезнь» (2000), «Хронический холецистит и хронический панкреатит» (2002), «Физиотерапия и курортные лечебные факторы в гастроэнтерологии» (2004, в соавт.), «Клиническая гастроэнтерология» (М., 2009), «Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии» (М., 2013), «Трудный диагноз и лечение в гастроэнтерологии» (М., 2015) и др. Его главная монография «Гастроэнтерология», объемом более 800 страниц, трижды переиздавалась в г. Москве (2012, 2013, 2015) и в 2012 году была

отмечена высшей наградой Российской академии медицинских наук (РАМН) — дипломом премии РАМН имени В. Х. Василенко по терапии и гастроэнтерологии, как лучшая научная работа. Кроме того, Я. С. Циммерман является соавтором двух руководств — по внутренним болезням для врача общей практики (М., 2007) и по гастроэнтерологии (М., 2010).

Широкая эрудиция и всесторонние знания позволили Я. С. Циммерману выступать в центральных медицинских журналах со статьями по проблемам нравственности в науке и научных исследованиях, о врачебном кредо, о психологических аспектах взаимоотношений врача и пациента, по терминологическим проблемам медицины; опубликовать цикл статей и монографию по философским проблемам медицины (2013–2015). Профессор Я. С. Циммерман является автором уникальной композиции «Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты», многократно переиздававшейся, в том числе в Москве (2009–2015), ставшей настольной книгой для врачей; воспоминаний о Великой Отечественной войне 1941–1945 г. «Военная судьба сугубо штатского молодого человека» (1995, 2010) и сборника стихотворений «Жизнь прожить — не поле перейти» (2002).

За свою долгую научную, педагогическую и общественную жизнь профессор Я. С. Циммерман был отмечен многочисленными наградами и почетными званиями. В 1997 году Указом Президента РФ ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ»; в 1998 году он стал лауреатом врачебной премии имени доктора Ф. Х. Граля; в 2001 году награжден научной премией I степени имени профессора П. А. Ясницкого; в 2002 году ему вручен диплом почетного профессора Российской гастроэнтерологической ассоциации «За вклад в развитие клинической гастроэнтерологии»; в 2007 году Пермская медицинская академия присвоила ему звание «Почетного профессора ПГМА»; в 2008 году Пермская городская дума избрала его почетным гражданином г. Перми; в 2009 году Законодательное собрание Пермского края наградило его почетной грамотой «За большой личный вклад в развитие здравоохранения в Пермском крае»; в 2010 году ему присуждена престижная Строгановская премия (г. Москва) «За выдающиеся заслуги в науке»; в 2014 году он стал победителем конкурса «Врач года» в номинации «За честь и достоинство»; в 2014 году Российская гастроэнтерологическая ассоциация наградила его дипломом «За вклад в развитие гастроэнтерологии»; в 2016 году Научное сообщество России наградило его орденом В. И. Вернадского, а комитет по науке Государственной Думы РФ отметил Благодарностью «За выдающийся вклад в развитие науки и образования»; в 1995 году Нью-Йоркская академия наук (существует с 1817 года) избрала профессора Я. С. Циммермана своим действующим членом.

Украинский Клуб панкреатологов, ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют дорогого Якова Сауловича Циммермана со столь знаменательной юбилейной датой в его жизни, желают ему крепкого здоровья и сохранения творческого потенциала!

Современные возможности визуализации острого панкреатита (часть 3)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь
Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, осложнения, диагностика, визуализация, МРТ

В предыдущих номерах журнала [1, 2] мы представили два сообщения по проблеме КТ-визуализации острого панкреатита (ОП), основной целью которых являлся обзор литературы по современным возможностям компьютерной томографии в диагностике и лечении ОП. В настоящее время особую популярность приобретает другой вид цифровой визуализации поджелудочной железы (ПЖ) при ОП — магнитно-резонансная томография (МРТ) [35]. Целью данного сообщения (часть 3) является обзор современных литературных данных об эффективности МРТ в диагностике и лечении тяжелого ОП.

В целом, МРТ при ряде заболеваний считается более точным методом исследования, чем КТ [18, 21, 28, 34]. При ОП использование МРТ имеет ряд особенностей как в подготовке к исследованию, так и в технике выполнения.

Подготовка пациентов с тяжелым ОП к МРТ часто затруднена из-за пареза кишечника [26]. Кроме того, проведение МРТ длится от 30 до 60 минут, что тяжело переносится больными с тяжелыми формами ОП [11, 13]. Пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких, выполнение МРТ в большинстве случаев становится невозможным, так как нужна специальная «неметаллическая» дыхательная аппаратура [3, 6, 20].

Эффект ядерно-магнитного резонанса возникает при взаимодействии между протонами биологических тканей, постоянным или переменным магнитным полем и энергией радиочастотных импульсов, испускаемых катушкой, помещенной около исследуемой части тела. Под действием радиочастотных импульсов протоны атомов водорода временно переходят на более высокий энергетический уровень. Возвращение протонов к равновесному состоянию сопровождается выделением энергии в виде импульсов определенной (так называемой резонансной) частоты; эту энергию можно измерить при помощи приемной катушки [3]. Время релаксации T1 и T2 — это время, за которое протоны возвращаются к

равновесному состоянию. Оно различно у здоровых и больных тканей. T1 — это время, за которое спины 63% протонов возвращаются к равновесному состоянию. T2 — это время, за которое спины 63% протонов сдвигаются по фазе (расфазированы) под действием соседних протонов. Интенсивность сигнала и контрастность изображения зависят от таких параметров, как интервал между подаваемыми импульсами (время повторения, TR) и время между подаваемым импульсом и испускаемым сигналом (эхо-задержка, TE). T1-взвешенное изображение формируется при относительно коротких TR и TE. Контрастность тканей зависит преимущественно от T1-времени. T2-взвешенное изображение формируется при более длительных TR и TE. Время T1 перипанкреатической жировой ткани в норме короткое, поэтому она дает интенсивный сигнал на T1-взвешенном изображении. Ткани, содержащие большое количество воды, как это наблюдается при отеке перипанкреатической клетчатки при интерстициальном ОП, имеют длительные TR и TE, поэтому они плохо видны на T1-взвешенных изображениях и хорошо — на T2-взвешенных изображениях [3, 12].

Нормальная паренхима ПЖ демонстрирует высокую интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях и равномерное усиление в позднюю печеночную артериальную фазу [14, 22]. При контрастном усилении отмечается равномерное капиллярное усиление сигнала от железы на первых после контрастирования снимках, причем интенсивность значимо превышает уровень сигнала от печени, прилежащих отделов желудочно-кишечного тракта и перипанкреатической жировой клетчатки [22].

Острый отечный панкреатит. Ввиду воспаления и отека ПЖ, при ОП в первую очередь выявляется диффузное или локальное увеличение железы, исчезает четкость контуров ПЖ, сигнал железы на T1-изображениях гипоинтенсивен по отношению к печени, в то время как на T2-изображениях — гиперинтенсивен [4, 37] (рис. 1).



Рис. 1. 29-летний мужчина с острым отечным панкреатитом. T1-взвешенное изображение без контрастирования (А) и T2-последовательность без контрастирования демонстрируют, что головка, тело и часть хвоста железы гипоинтенсивны на первом снимке и гиперинтенсивны на втором по сравнению с печенью — отмечено белыми стрелками.

Панкреатический некроз. Панкреатический некроз по сути является патологическим скоплением нежизнеспособных тканей. Он может быть локальным или диффузным, поверхностным или глубоким. Сам по себе некроз на МР-изображениях выявляется аналогично, как и для КТ: зоны с нарушенным или полностью отсутствующим «прокрашиванием» по отношению к неизменной паренхиме [37]. При этом гипоинтенсивные области на T1-сканах должны соответствовать гиперинтенсивным областям на

T2-взвешенных изображениях. Назначение внутривенного контрастирования позволяет отличить транзиторную ишемию ПЖ от истинного некроза [14, 17]. Локальный некроз характеризуется на контрастно усиленных МР-снимках как пестрые пятнистые гипоинтенсивные области («посыпанные перцем») [17, 36] (рис. 2). Большая «непрокрашенная» зона ПЖ («черная ПЖ») при МРТ с контрастированием свидетельствует в пользу диффузного панкреонекроза [17, 36, 37].

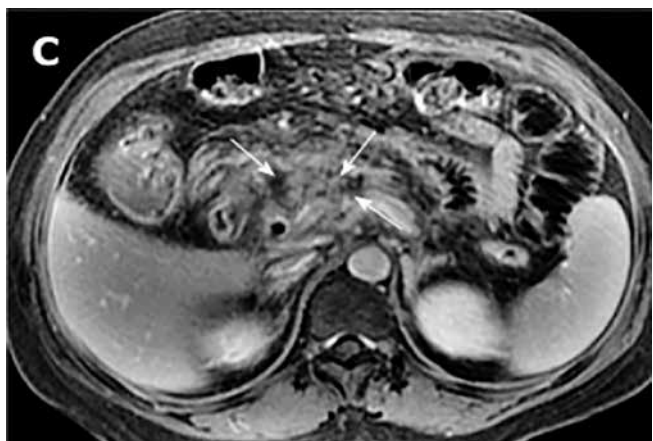
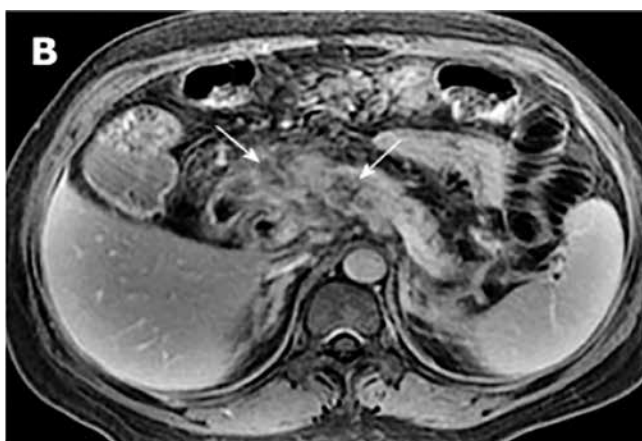
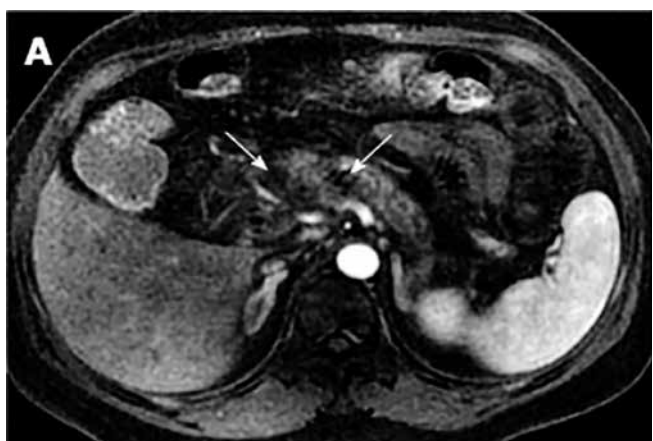


Рис. 2. 43-летняя пациентка с ОП. Представлены T1-взвешенные изображения с контрастированием в артериальную фазу (А) и позднюю венозную фазу (В, С), на которых выявляются изменения, характерные для фокального некроза в головке ПЖ («как посыпанный перцем») — белые стрелки.

Критерии для оценки степени некроза при МРТ подобны описанным для КТ (табл. 1) [19, 31, 36].

Таблица 1
МРТ-индекс тяжести ОП [19]

Прогностический показатель	Характеристика	МРТ-индекс тяжести, баллы
Панкреатическое воспаление	Нормальная ПЖ	0
	Локальное или диффузное увеличение ПЖ	1
	Внутрипанкреатические изменения с воспалительными изменениями в перипанкреатических тканях	2
	Одно жидкостное скопление	3
	Два и более скоплений или наличие газа в ПЖ или рядом с ней	4
Панкреатический некроз	Нет некроза	0
	До 30% некроза	2
	30–50% некроза	4
	Более 50% некроза	6
Сумма баллов 0–3 соответствует легкой степени тяжести, 4–6 — умеренной степени тяжести, 7–10 — тяжелому панкреатиту		

По данным литературы, МРТ-индекс тяжести ОП показал статистически значимую корреляцию с КТ-индексом тяжести ОП, шкалой Ranson, уровнем С-реактивного белка, возникновением системных осложнений, длительностью госпитализации и исходом заболевания [31, 33].

Геморрагические осложнения при ОП. В процессе эволюции гемоглобин в метгемоглобин места кровоизлияний по МРТ смотрятся как точечные, пятнистые («посыпанные солью») или нитевидные зоны гиперинтенсивности на T1-взвешенных изображениях [17, 18]. При этом известно, что признаки кровоизлияния сохраняются, по данным МРТ, длительное время и имеют различные МР-признаки в зависимости от времени существования данного образования (метгемоглобин гиперинтенсивен на T1-изображениях, а гемосидерин гипоинтенсивен на T2-изображениях) [18, 37] (рис. 3).

Изменения перипанкреатических тканей. В норме капсула ПЖ не видна при проведении КТ или МРТ, в то время как при ОП возникает отек и утолщение панкреатической капсулы с формированием субкапсулярных жидкостных скоплений (что лучше всего выявляется по T2-изображениям) [4].

Тем временем панкреатическая капсула не является значимым барьером на пути распространения воспалительного процесса при ОП, что приводит к попаданию панкреатических ферментов в перипанкреатические ткани, а затем к развитию отека и некрозов жировой клетчатки различной степени [15, 17].

При этом отличить именно отек жировой ткани и ее некроз крайне сложно по данным МРТ ввиду схожей визуальной картины данных состояний [37]. Дальнейшее нарастание отека, прогрессирование некроза с «расплавлением» перипанкреатических тканей может приводить к формированию жидкостных скоплений. По данным T2-изображений можно с высокой точностью выявить и описать данные образования, при этом по данным T1-последовательностей можно уточнить содержание в их просвете крови или постнекротических секвестров [36]. Также по данным МРТ четко визуализируется вовлечение в патологический процесс периренальных и параколических пространств, брыжейки тонкой кишки, большого сальника — с развитием заболевания в данных структурах развивается отек, формируются очаги жирового некроза или жидкостные скопления [15, 17] (рис. 4).

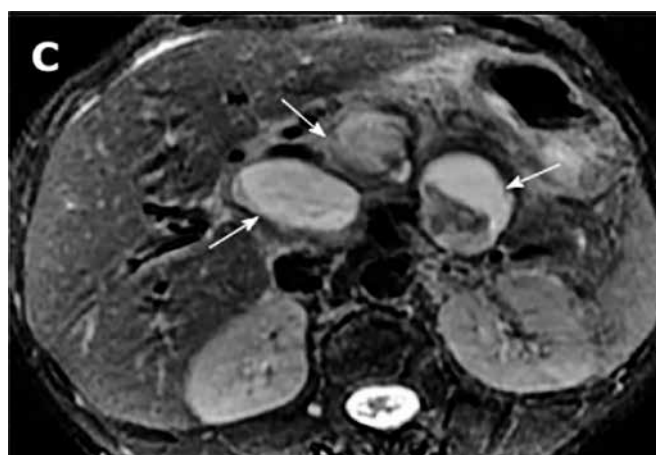


Рис. 3. 35-летний пациент с множественными кистами, осложненными кровотечением (перенесенный ОП в ближайшем анамнезе). На T1-взвешенных изображениях без контрастирования (А, В) и T2-взвешенном изображении (С) белыми стрелками отмечены кистозные образования с неоднородным гиперэхогенным сигналом, что говорит в пользу содержащейся в них крови.



Рис. 4. 36-летний пациент с ОП. Воспаление определяется в левой половине корня брыжейки (длинные стрелки), левом позадипочечном пространстве (короткие стрелки) и левом параколическом пространстве (треугольник) в виде изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенном изображении без контрастирования (А) и гиперинтенсивных зон на T2-взвешенном изображении (В) без жироводавления и с применением методики подавления сигнала от жировой ткани (С).

МР-картина осложнений ОП

Псевдокисты. Псевдокисты формируются у большинства пациентов, перенесших некротический панкреатит, в течение 4–6 недель после его начала. По локализации их разделяют на паренхиматозные и экстрапанкреатические, причем первые зачастую имеют связь с главным панкреатическим протоком [16, 37]. По данным МРТ они представляют собой округлые или овальные жидкостные образования, окруженные четко определяемой стенкой, и с гомогенной интенсивностью сигнала подобно воде [16].

Инфекция. Инфицирование очагов некроза в паренхиме железы и перипанкреатических тканях

приводит к дополнительному отеку и инфильтрации в зоне воспаления, что при выполнении контрастно усиленных МР-последовательностей приводит к формированию картинки наподобие «осинового гнезда»: многоячеистая масса с округлыми очагами «непрокрашиваемых» отечных тканей, окруженных гиперинтенсивными кольцевидными структурами [37] (рис. 5). При этом важно заметить, что отличить простую и нагноившуюся псевдокисту крайне сложно по МР-томограммам. Так даже наличие пузырьков газа, выявляемое при нативном КТ-исследовании, затруднительно определить при МРТ [16].



Рис. 5. 39-летний пациент с ОП и перипанкреатическим целлюлитом. Контрастно усиленные T1-взвешенные изображения демонстрируют многоячеистую структуру с кольцевидными гиперинтенсивными включениями и непрокрашенным содержимым (по типу «осинового гнезда») — белые стрелки на снимках А и В.

Сосудистые осложнения. Экстравазация активных панкреатических ферментов может приводить к повреждению близлежащих артерий и вен. Среди возможных патологических состояний со стороны сосудов следует выделять: 1) васкулиты; 2) артериальные кровотечения или формирование аневризм — чаще всего вовлекаются селезеночная, гастродуоденальная и панкреатодуоденальная артерии; 3) флеботромбозы или окклюзии вен; 4) панкреатогенную портальную гипертензию; 5) комбинации указанных выше состояний. МР-ангиография как раз и проводится для выявления данного перечня осложнений [17, 25].

Артериальное повреждение представляет собой эффект опустошенных сосудов («черная кровь») на T2-изображениях и непрокрашенные сосуды — при

проведении МР-ангиографии с контрастированием в артериальную фазу. Грубые и затемненные стенки артерий свидетельствуют в пользу васкулита. В свою очередь, васкулит при комбинировании с неполной артериальной окклюзией может приводить к вторичным инфарктам внутренних органов (например, селезенки) [17, 37].

Псевдоаневризмы довольно редки и относятся к отсроченным осложнениям ОП, однако несут значительный риск и угрозу жизни при осложненном их течении [25]. На МРТ полость аневризмы представляет собой округлое жидкостное образование, которое сообщается с вовлеченной артерией, и является гиперэхогенным при контрастном усилении (зоны без контрастирования в просвете аневризмы могут свидетельствовать о пристеночных тромбах) [17, 25] (рис. 6).

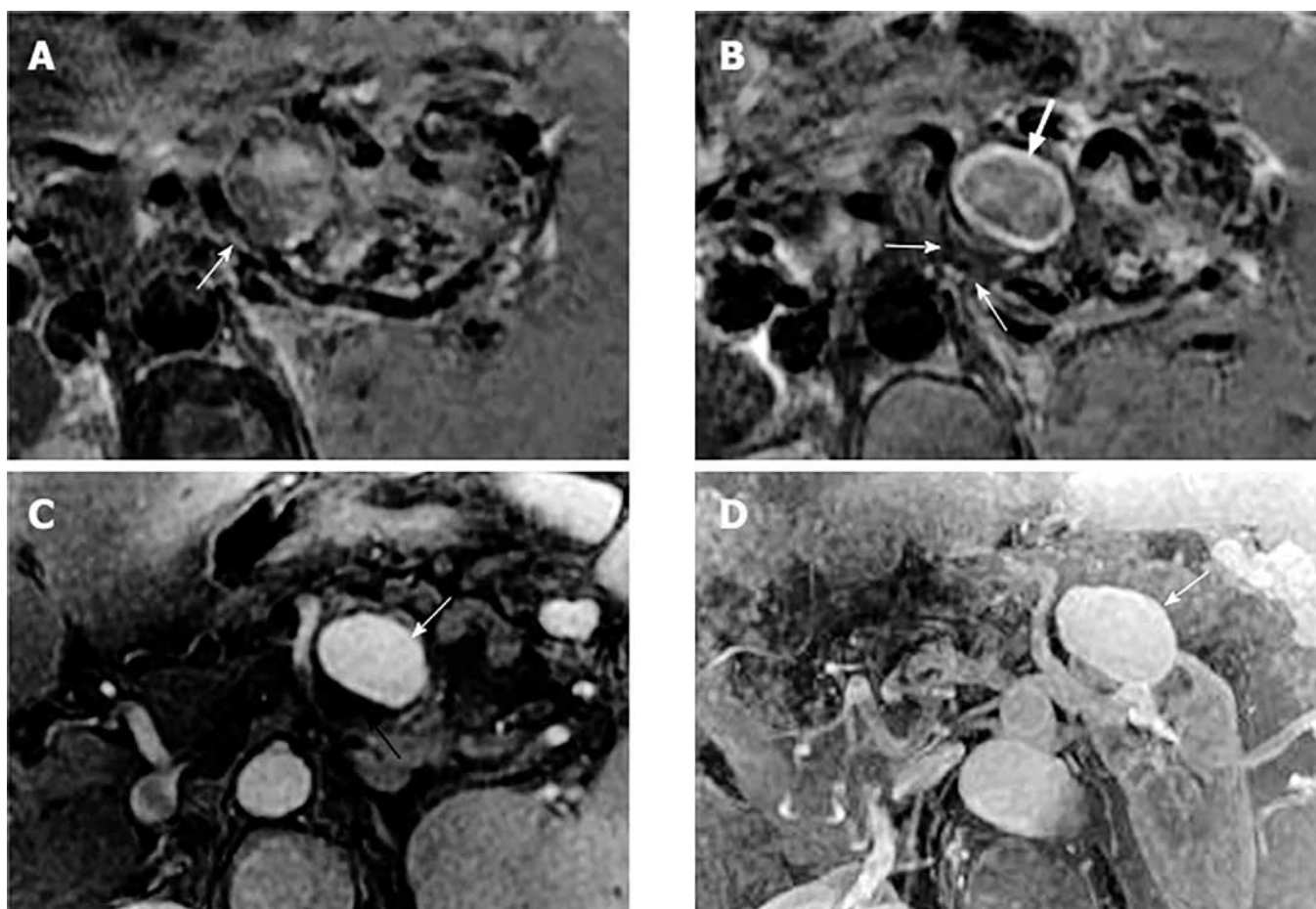


Рис. 6. 36-летний пациент с ОП в анамнезе и аневризмой селезеночной артерии. На T2-взвешенных изображениях без контрастирования виден вовлеченный сегмент селезеночной артерии (стрелка на снимке А и меньшие стрелки на снимке В) и собственно аневризматический мешок (большая стрелка на снимке В). Также аневризма отмечена стрелками на контрастно усиленном изображении в артериальную фазу (С) и при МР-ангиографии с контрастированием (D).

Селезеночная вена наиболее часто вовлекается в патологические процессы при ОП ввиду своей близости к ПЖ. При этом могут развиваться как тромбоз данной вены, так и окклюзия. При МРТ определяется эффект запустевших вен при T2-последовательности, а после контрастирования в венозную фазу можно выявить внутрипросветный ассиметричный дефект наполнения [17].

Также, как результат венозных тромбозов и окклюзий, на фоне ОП может развиваться портальная гипертензия, что приводит к развитию коллатерального кровообращения с вовлечением коротких желудочных вен, желудочно-сальниковых вен вдоль большой кривизны и селезеночных вен ближе к воротам. В этом случае на МР-изображениях определяется большое количество извитых вен с нарушенным «прокрашиванием» и спленомегалией [8].

Преимущества МРТ при ОП

1. Лучшая визуализация мягкотканых элементов, превышающая возможности КТ с контрастным усилением в отношении визуализации солидных компонентов и постнекротических секвестров в пределах панкреатических жидкостных скоплений. МРТ может применяться в начале заболевания для дифференциальной диагностики острого перипанкреатического жидкостного скопления и острого некротического скопления [5, 17, 36].

2. МРТ более эффективна для получения точной характеристики очагов панкреонекроза (преобладание жидкостного или тканевого компонента в содержимом, связь с панкреатическим протоком) (рис. 7).

3. МРТ без усиления точнее и достовернее, чем КТ с контрастированием, в оценке тяжести и прогноза ОП [28, 31, 33].

4. Возможна точная диагностика отечного ОП, который зачастую не имеет характерных проявлений на КТ [9, 10, 29].

5. Возможность применения МР-холангиопанкреатикографии в различных ее вариантах, с помощью которой улучшается визуализация патологии панкреатических протоков и желчевыводящих путей [7, 23, 27, 32].

6. Отсутствие ионизирующего излучения.

7. Высокая разрешающая способность МРТ без контрастирования дает возможность ее использования у пациентов, которым противопоказано введение контрастных препаратов: из-за аллергии на йод-содержащие контрастные вещества, почечной недостаточности, беременности [10, 30, 36].

8. МРТ с контрастированием соединениями гадолиния имеет меньше побочных эффектов по сравнению с рентгеноконтрастными агентами.

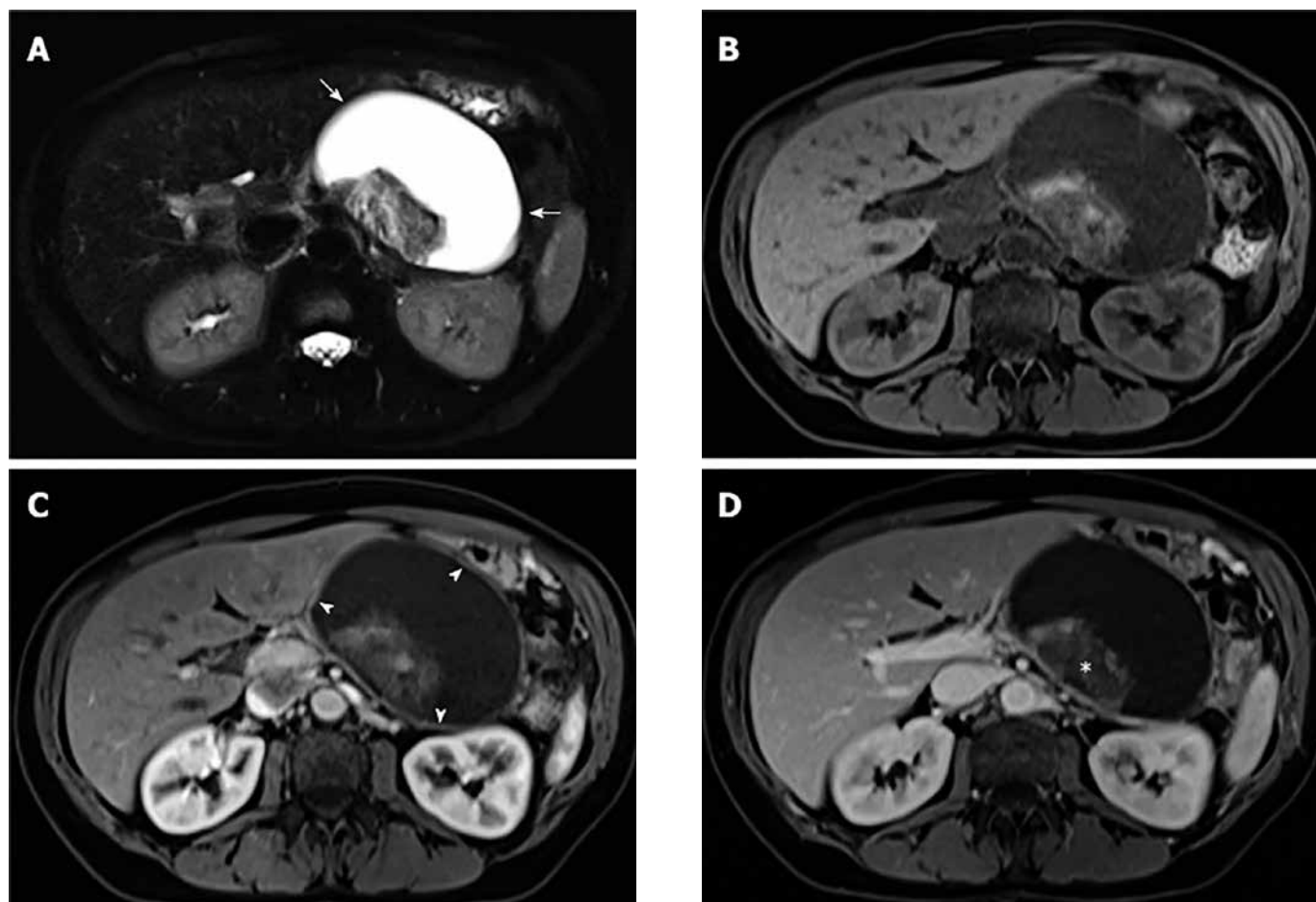


Рис. 7. 45-летний пациент с ограниченным некрозом. На турбо спин-эхо T2-взвешенном изображении (А) и на T2-взвешенных изображениях до контрастирования (В), в артериальную (С) и венозную фазы после контрастирования определяется больших размеров жидкостное образование со сформированными стенками, содержащее солидные включения (секвестры).

Недостатки МРТ при ОП

1. Невозможность проведения исследования пациентам с наличием в теле материалов и устройств, обладающих магнитными свойствами: сосудистые клипсы, металлические фиксаторы, металлические и магнитные имплантаты и другое.

2. Длительность процедуры, что актуально у тяжелобольных пациентов, требующих постоянного мониторинга.

3. Стоимость исследования — МРТ дороже по сравнению с ультразвуковым исследованием и КТ.

Заключение

В целом, как мы отмечали в предыдущих публикациях [1, 2], «золотым стандартом» обследования пациентов с тяжелым ОП является КТ с болюсным контрастным усилением. На сегодняшний день этот метод удовлетворяет практических врачей и исследователей в точности диагностики, стратификации ОП и

определении дальнейшей тактики лечения тяжелого ОП. Место МРТ у пациентов с тяжелым ОП видится в более прецизионной диагностике некротических изменений в ПЖ и перипанкреатической клетчатке, особенно в начале заболевания. Именно МРТ позволяет выявить «разрыв» панкреатического протока в начале заболевания ОП [24]. Диагностика ОП с помощью МРТ и последующей миниинвазивной коррекцией несостоятельности протока может предотвратить развитие тяжелых форм ОП в последующем. Кроме того, диагностический потенциал МР-холангиопанкреатографии приближается к уровню эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, при этом являясь неинвазивным методом обследования [9, 27].

По мнению большинства авторов, требуется более широкое внедрение различных вариантов МР-исследований при ОП во всех медицинских учреждениях, оснащенных МР-томографами.

Литература:

1. Филатов А. А. Современные возможности визуализации острого панкреатита (Сообщение 1) / А. А. Филатов, А. А. Литвин // Вестник клуба панкреатологов. — 2015. — № 3 (28). — С. 17–24.
2. Филатов А. А. Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита (сообщение 2) / А. А. Филатов, А. А. Литвин // Вестник клуба панкреатологов. — 2015. — № 4 (29). — С. 30–38.
3. Шилов Г. Н. Теория и практика основных методов лучевой диагностики: курс лекций / Г. Н. Шилов. — Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2008. — 72 с.
4. Acute interstitial edematous pancreatitis: findings on non-enhanced MR imaging / X. M. Zhang, Z. S. Feng, Q. H. Zhao [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 5859–5865.
5. Another dimension in magnetic resonance cholangiopancreatography: comparison of 2- and 3-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the evaluation of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas / L. S. Yoon, O. A. Catalano, S. Fritz [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. — 2009. — Vol. 33. — P. 363–368.
6. Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis / Y. Takehara, K. Ichijo, N. Tooyama [et al.] // Radiology. — 1994. — Vol. 192. — P. 73–78.
7. Chey W. Y. Secretin, 100 years later / W. Y. Chey, T. M. Chang // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 1025–1035.
8. Diagnosis and treatment of pancreatogenic portal hypertension: analysis of 26 cases / C. X. Wang, R. Li, X. J. Cai [et al.] // Zhonghua Yixue Zazhi. — 2008. — Vol. 88. — P. 395–397.
9. Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection-magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography / J. K. Sai,

- M. Suyama, Y. Kubokawa [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 1218–1221.
10. Effectiveness of MR imaging for diagnosing the mild forms of acute pancreatitis: comparison with MDCT / Y. K. Kim, S. W. Ko, C. S. Kim, S. B. Hwang // J. Magn. Reson. Imaging. — 2006. — Vol. 24(6). — P. 1342–1349.
11. Evaluation of motion correction effect and image quality with the periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) (BLADE) and parallel imaging acquisition technique in the upper abdomen / Y. Hirokawa, H. Isoda, Y. S. Maetani [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. — 2008. — 28. — P. 957–962.
12. Evaluation of optimized inversion-recovery fat-suppression techniques for T2-weighted abdominal MR imaging / T. C. Lauenstein, P. Sharma, T. Hughes [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. — 2008. — Vol. 27. — P. 1448–1454.
13. Free-breathing 3D T1-weighted gradient-echo sequence with radial data sampling in abdominal MRI: preliminary observations / R. M. Azevedo, R. O. de Campos, M. Ramalho [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2011. — Vol. 197. — P. 650–657.
14. Gadolinium-enhanced imaging of liver tumors and manifestations of hepatitis: pharmacodynamic and technical considerations / P. Sharma, H. D. Kitajima, B. Kalb [et al.] // Top Magn. Reson. Imaging. — 2009. — Vol. 20. — P. 71–78.
15. Imaging assessment of acute pancreatitis: a review / M. Scaglione, E. Casciani, A. Pinto [et al.] // Semin. Ultrasound CT MR. — 2008. — Vol. 29. — P. 322–340.
16. Imaging diagnosis of cystic pancreatic lesions: pseudocyst versus nonpseudocyst / Y. H. Kim, S. Saini, D. Sahani [et al.] // Radiographics. — 2005. — Vol. 25. — P. 671–685.
17. Magnetic resonance imaging for local complications of acute pancreatitis: a pictorial review / B. Xiao, X. M. Zhang, W. Tang [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 22. — P. 2735–2742.

18. Magnetic resonance imaging in pancreatitis / N. C. Balci, B. K. Bieneman, M. Bilgin [et al.] // *Top Magn. Reson. Imaging*. — 2009. — Vol. 20. — P. 25–30.
19. MR imaging of acute pancreatitis: correlation of abdominal wall edema with severity scores / R. Yang, Z. L. Jing, X. M. Zhang [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — P. 3041–3047.
20. MR imaging techniques for pancreas / T. Tirkes, C. O. Menias, K. Sandrasegaran // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 50. — P. 379–393.
21. New diagnostic criteria of acute pancreatitis / S. Kiriya, T. Gabata, T. Takada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2010. — Vol. 17, No 1. — P. 24–36.
22. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis / Y. Amano, T. Oishi, M. Takahashi, T. Kumazaki // *Abdom. Imaging*. — 2001. — Vol. 26. — P. 59–63.
23. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography / P. M. Bret, C. Reinhold, P. Taourel [et al.] // *Radiology*. — 1996. — Vol. 199. — P. 99–103.
24. Pancreatic duct: MR cholangiopancreatography with a three-dimensional fast spin-echo technique / J. A. Soto, M. A. Barish, E. K. Yucel [et al.] // *Radiology*. — 1995. — Vol. 196. — P. 459–464.
25. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: contrast-enhanced helical CT findings / K. J. Mortel, P. J. Mergo, H. M. Taylor [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2004. — Vol. 52. — P. 67–72.
26. Pineapple juice labeled with gadolinium: a convenient oral contrast for magnetic resonance cholangiopancreatography / E. Coppens, T. Metens, C. Winant [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2122–2129.
27. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results / M. A. Bali, A. Sztantics, T. Metens [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2110–2121.
28. Role of fat-suppressed T1-weighted magnetic resonance imaging in predicting severity and prognosis of acute pancreatitis: an intraindividual comparison with multidetector computed tomography / Y. K. Kim, C. S. Kim, Y. M. Han // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2009. — Vol. 33. — P. 651–656.
29. Secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography of patients with unclear disease in the pancreaticobiliary tract / J. C. Hellund, J. Skattum, T. Buanes [et al.] // *Acta Radiol.* — 2007. — Vol. 48. — P. 135–141.
30. Severe acute pancreatitis / V. S. Swaroop, S. T. Chari, J. E. Clain [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291, No 23. — P. 2865–2868.
31. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging — a comparative study / M. Arvanitakis, G. Koustiani, A. Gantzarou [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39. — P. 473–482.
32. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP / N. C. Balci, S. Alkaade, L. Magas, [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2008. — Vol. 27. — P. 125–131.
33. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis / D. Stimac, D. Mileti, M. Radić [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 997–1004.
34. Threedimensional fast-recovery fast spin-echo MRCP: comparison with two-dimensional single-shot fast spin-echo techniques / A. Sodickson, K. J. Mortel, M. A. Barish, [et al.] // *Radiology*. — 2006. — Vol. 238. — P. 549–559.
35. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features / T. L. Bollen, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // *Semin Ultrasound CT MR*. — 2007. — Vol. 28, No 5. — P. 371–383.
36. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called “pancreatic necrosis” by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis / M. Hirota, Y. Kimura, T. Ishiko [et al.] // *Pancreas*. — 2002. — Vol. 25, No 1. — P. 63–67.
37. Xiao B. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis / B. Xiao, X. M. Zhang // *World J. Radiol.* — 2010. — Vol. 2, No 8. — P. 298–308.

УДК 616.37–002.1 + 616–079.1

RU Современные возможности визуализации острого панкреатита (часть 3)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

Гомельская областная клиническая больница,
Гомель, Беларусь
Балтийский федеральный университет
им. И. Канта, Калининград, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, осложнения, диагностика, визуализация, МРТ

В настоящее время особую популярность в визуализации поджелудочной железы при остром панкреатите

приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ). В статье рассматривается эффективность МРТ в диагностике и лечении тяжелого острого панкреатита. Из преимуществ МРТ можно выделить лучшую детализацию мягкотканых структур и минимальных патологических изменений, отсутствие ионизирующего излучения, информативность бесконтрастного исследования (в том числе сосудов), проведение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии со всеми ее достоинствами. Место МРТ у пациентов с тяжелым острым панкреатитом видится в более прецизионной диагностике некротических изменений в поджелудочной железе и перипанкреатической клетчатке, особенно в начале заболевания.

UA Сучасні можливості візуалізації гострого панкреатиту (частина 3)

О. А. Філатов, А. А. Литвин

Гомельська обласна клінічна лікарня,
Гомель, Білорусь
Балтійський федеральний університет
ім. І. Канта, Калінінград, Росія

Ключові слова: гострий панкреатит, ускладнення, діагностика, візуалізація, МРТ

Зараз особливу популярність у візуалізації підшлункової залози при гострому панкреатиті набуває магнітно-резонансна томографія (МРТ). У статті розглядається ефективність МРТ у діагностиці та лікуванні тяжкого гострого панкреатиту. З переваг МРТ можна виділити кращу деталізацію м'якотканевих структур і мінімальних патологічних змін, відсутність іонізуючого випромінювання, інформативність безконтрастного дослідження (зокрема судин), проведення магнітно-резонансної холангіопанкреатографії з усіма її перевагами. Місце МРТ у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом вбачається у більш прецизійній діагностиці некротичних змін в підшлунковій залозі та перипанкреатичній клітковині, особливо на початку захворювання.

EN CT modern potential in acute pancreatitis visualization (part 3)

A. A. Filatau, A. A. Litvin

Gomel Regional Clinical Hospital,
Gomel, Belarus
Baltic Federal University n. a. I. Kant,
Kaliningrad, Russia

Key words: acute pancreatitis, complication, diagnostics, visualization, computed tomography

Currently, magnetic resonance imaging (MRI) acquires a special popularity in visualization of the pancreas in acute pancreatitis. The article deals with the effectiveness of MRI in the diagnostics and treatment of severe acute pancreatitis. Advantages of MRI can be listed as following: better zoom of soft tissue structures and minimal pathological changes, absence of ionizing radiation, informative value of unenhanced investigation (including vessels), possibility of magnetic resonance cholangiopancreatography with all its advantages. For patients with severe acute pancreatitis the MRI importance is seen in a more precise diagnostics of necrotic changes in the pancreas and peripancreatic tissues, especially at the beginning of the disease.

«Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы

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

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, этапы прогрессирования, факторы риска, патогенез, лечение

*Для врача самое лучшее — позаботиться о способности предвидения...
Задача лечения наилучшая будет совершаться, если он из настоящих
страданий предугадает будущее.
Гиппократ [3]*

Что такое «роковая цепочка»? Напомним, что под этим термином академик Е. М. Тареев имел в виду «цирроз и весь комплекс его развития: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и рак печени» [4].

Но применим ли этот термин в панкреатологии? На современном этапе развития панкреатологии мы можем уверенно утверждать: да, в панкреатологии тоже разворачивается «роковая цепочка»: от острого панкреатита (ОП) к его рецидивам и хроническому панкреатиту (ХП), прогрессированию ХП с развитием цирроза поджелудочной железы (ПЖ) и аденокарциномы. Необходимо отметить, что цирроз ПЖ — патоморфологический термин и нозологической единицей не является. Однако не слишком ли смелое утверждение о «роковой цепочке» в панкреатологии? Если оно верно, то возможно ли и как остановить этот роковой ход событий? Не будем голословными и обоснуем название статьи.

Начнем с ОП. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 случаев на 100 000 человек [84]. У пациентов, лечившихся в стационарах США в 2009 г., ОП был самым частым основным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени [17]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30% выше, чем в 2000 г. ОП являлся второй по частоте причиной госпитализации, внося наибольший вклад в общие затраты и являясь пятой по частоте причиной смерти в стационаре [49].

Основными факторами риска развития ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомной ЖКБ риск билиарного панкреатита не выше 2% [53], а для алкогольного панкреатита этот показатель не превышает 2–3% при выраженном злоупотреблении [50]. Вероятно, играют определенную роль другие факторы, возможно генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [32].

Курение может увеличить риск ОП [10, 23, 79]. Связь между курением и билиарным панкреатитом отсутствует, но риск небилиарного ОП более чем в два раза выше (относительный риск 2,29, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60–3,22) у тех, кто в настоящее

время курит от 20 или более пачко-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у злостных курильщиков с потреблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск ОП увеличивается более чем в четыре раза (относительный риск 4–12, ДИ 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Важно бросить курить, но только через два десятилетия риск ОП станет таким же, как и у некурящих [23]. На основании этих выводов [23] можно было бы утверждать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие факторы и недостающие данные потребления алкоголя являются ограничениями исследования [49].

Тем не менее, в более позднем ретроспективном исследовании S. Munigala et al. (2015), которое включало 484 624 курящих и некурящих людей, получены более четкие результаты. Пациентов наблюдали до развития ОП или до окончания исследования (тех, у кого ОП не развился). Исследование, продолжавшееся с 2000 г. до ноября 2007 г. [41], показало, что курение является независимым фактором риска ОП, а также увеличивает риск ОП, связанный с алкоголем. Самостоятельно и в сочетании с алкоголем курение повышает риск ОП, снижает средний возраст начала ОП и повышает риск рецидива.

O. Sadr-Azodi et al. (2012) также показали, что курение является независимым фактором риска ОП и ХП, а прекращение курения снижает риск этих заболеваний (рис. 1).

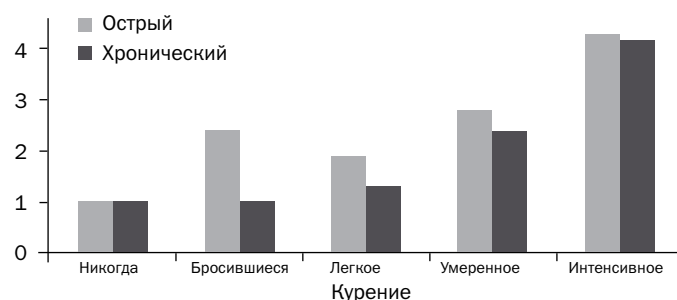


Рис. 1. Относительный риск ОП и ХП в зависимости от курения (по O. Sadr-Azodi et al., 2012 [23]).

В четырех крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что сахарный диабет 2-го типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [44, 45, 67, 74]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с сахарным диабетом (показатель заболеваемости составил 5,26 у лиц моложе 45 лет (95% ДИ 4,31–6,42); 2,44 у лиц старше 45 лет (95% ДИ 2,23–2,66)) [44]. Риск возможно снизить при помощи противодиабетических препаратов [74].

Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [5, 58].

Неизвестно, имеет ли значение *pancreas divisum* в развитии ОП. В группе больных с ОП и ХП распространенность *pancreas divisum* была сходной среди пациентов с и без идиопатического (7,5%) и алкогольного (7,0%) панкреатита. Это указывает на то, что *pancreas divisum* сама по себе не вызывает заболевание [62]. Тем не менее, наблюдались ассоциации между *pancreas divisum* и мутациями регулятора кистозного фиброза (*CFTR*) в 47%, серинового ингибитора протеаз Казала типа 1 (*SPINK 1*) в 16%, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод не является определенным, ассоциация не обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с *pancreas divisum* и мутациями *CFTR* должны быть направлены на генетическое консультирование; а при необходимости — на эндоскопическое или хирургическое лечение [29].

ОП является наиболее частым осложнением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [33].

Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, из-за повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связок. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% — с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [25, 54]. Необходимы крупные проспективные исследования для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами [49].

Итак, ОП — первое звено «роковой цепочки», и мы должны постараться повлиять на указанные выше этиологические факторы, чтобы снизить риск его развития. Что возможно в этом отношении? Для предотвращения панкреатита после ЭРХПГ рекомендуются профилактические стентирование и сфинктеротомия [33]. Выводы двух метаанализов [20, 70] показывают, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после ЭРХПГ. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы А2 при ОП. Более трех десятилетий назад было показано, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызывал заметное снижение смертности у крыс [46]. Позднее было продемонстрировано, что применение суппозитория индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у

больных ОП [47]. Этот благоприятный эффект индометацина был тогда забыт до получения рекомендации ректального введения 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после ЭРХПГ [33] на основе выводов из трех метаанализов [13, 28, 85]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазидима, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина 10, пентоксифиллина, семапимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [33]. Результаты серии метаанализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в предупреждении панкреатита после ЭРХПГ [49, 72].

ЭРХПГ — только одна из многих причин ОП. Но профилактика других этиологических вариантов ОП в настоящее время сводится к «размытым» утверждениям о необходимости борьбы со злоупотреблением алкоголем и курением.

Перейдем к рецидивам ОП, которые во многих случаях по существу являются проявлением ХП. P. G. Lankisch et al. (2009) в рамках многоцентрового исследования в течение 20 лет наблюдали 532 больных, перенесших ОП. В течение этого периода рецидив ОП развился у 88 (16,5%) пациентов. Частота рецидивов составила 5,3; 1,5; 0,6 и 1,9/100 в год у больных ОП вследствие злоупотребления алкоголем, ЖКБ, других выявленных причин и после идиопатического ОП соответственно. ХП развился только у алкоголиков независимо от тяжести ОП и длительности злоупотребления алкоголем и курения. Общая частота развития ХП составила 13% за 10 лет и 16% за 20 лет. В случае развития второй атаки ОП в течение двух лет после первого эпизода панкреатита частота ХП возрастала до 38%. Курение значительно повышало риск прогрессирования от ОП до ХП при алкогольном панкреатите (рис. 2) [57].

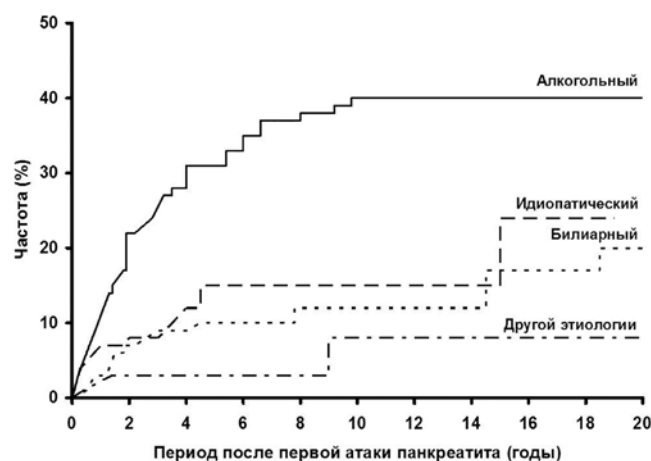


Рис. 2. Частота рецидивов после первого эпизода ОП в зависимости от его этиологии (по P. G. Lankisch et al., 2009 [57]).

Опубликованы и другие данные о частоте рецидивов ОП и его трансформации в ХП. F. Nao et al. (2016) ретроспективно проанализировали состояние здоровья 159 детей в течение 12 лет после перенесенного ОП. У 45 (28,3%) больных развился хотя бы один рецидив ОП, в т. ч. у 19 (12,0%) больных — два эпизода ОП (не учитывая первый ОП). У 9 (5,7%) пациентов сформировался ХП. Рецидивы ОП чаще развивались в случае идиопатического панкреатита. Предикторами рецидивирующего ОП были панкреонекроз, асцит, системные осложнения (со стороны других органов и систем) при первом ОП. Развитие более двух рецидивов ОП было предиктором ХП, причем с увеличением количества рецидивов риск ХП повышался [30].

P. K. Garg et al. (2007) наблюдали 75 больных с рецидивирующим ОП. В течение наблюдения ХП сформировался у 47% пациентов (рис. 3) [37].

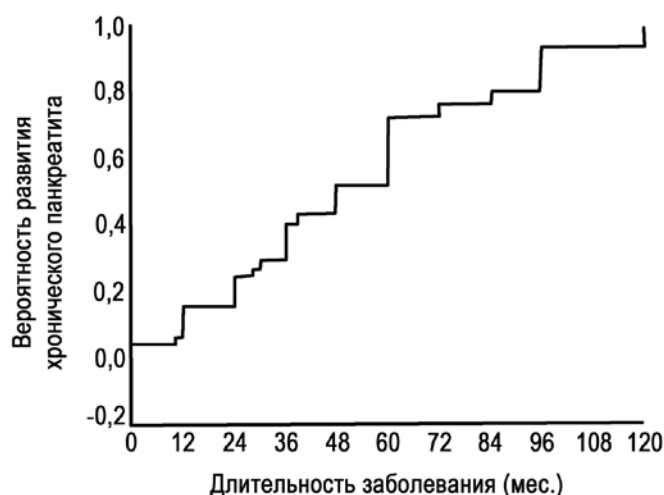


Рис. 3. Вероятность развития ХП у больных с рецидивирующим ОП (по P. K. Garg et al., 2007 [37]).

Свои результаты по поводу частоты функциональной недостаточности ПЖ после перенесенного ОП, которая уже однозначно свидетельствует о ХП, на встрече Европейского клуба панкреатологов в 2013 г. в Цюрихе доложили M. Vujasinovic et al. Были обследованы 55 больных, перенесших ОП; наблюдение длилось три года. За этот период уровень фекальной эластазы снизился в 23,6% случаев, преимущественно после алкогольного ОП; сахарный диабет развился в 12,7% случаев (этиология панкреатита значения не имела). Не выявлена связь между тяжестью ОП и вероятностью развития функциональной недостаточности ПЖ. Был сделан вывод, что необходимо наблюдение за больными, перенесшими ОП [34].

Следует отметить, что другие авторы, напротив, находят связь между тяжестью ОП и развитием после него функциональной недостаточности ПЖ, т. е. ХП (рис. 4) [55]. Те же авторы сформулировали гипотезу динамики внешней секреции ПЖ у больных до, во время и после ОП (рис. 5).

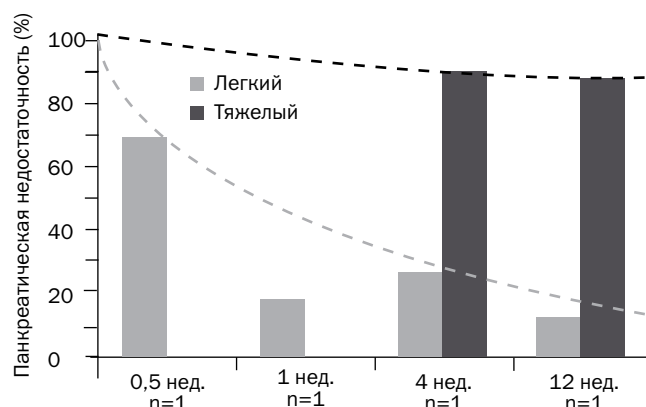


Рис. 4. Частота снижения внешнесекреторной функции ПЖ в период реконвалесценции после ОП в зависимости от тяжести ОП (по Ad A. M. Masclee et al., 2005 [55]).

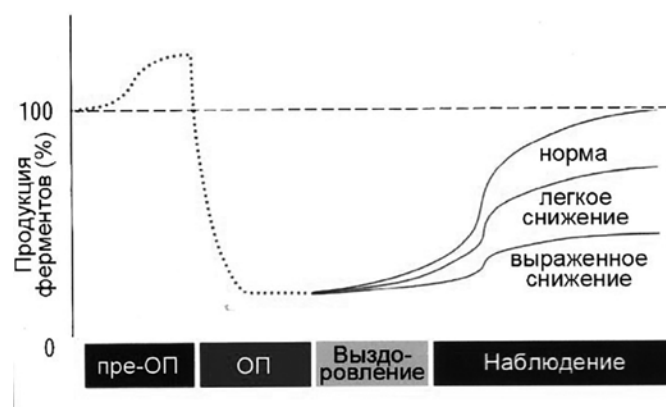


Рис. 5. Концепция состояния экзокринной функции ПЖ непосредственно перед ОП, в начальной фазе заболевания, в период реконвалесценции и при последующем длительном наблюдении (по Ad A. M. Masclee et al., 2005 [55]).

Что можно сделать для предотвращения рецидивов ОП и его трансформации в ХП, т. е. для предотвращения «разворачивания» «роковой цепочки» на этом этапе? Исследование I. Nordback et al. (2009) [82] показало, что структурированные беседы с пациентами специально подготовленных медицинских сестер о необходимости отказа от алкоголя (интервал между беседами шесть месяцев) значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. У пациентов с легким билиарным ОП перед выпиской должна выполняться холецистэктомия. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомию следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации, чтобы предотвратить инфекцию [9]. У больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которая выполняется с целью достижения свободного прохождения любых камней, до сих пор присутствующих в желчном пузыре [80].

Конечно, необходимо объяснять пациентам роль курения в развитии и рецидивировании ОП.

Прежде чем говорить о необходимости торможения прогрессирования ХП, постараемся ответить на вопрос: действительно ли ХП — предраковое заболевание?

Связь между ХП и раком ПЖ изучалась во многих исследованиях. Полученные результаты оказались противоречивыми. В одних исследованиях эта связь подтверждалась: у пациентов с ХП развивался рак ПЖ. В других наблюдениях хронология была обратной: рак ПЖ выявлялся раньше, чем развивался сам панкреатит [63, 64].

В большинстве исследований типа «случай-контроль» была показана высокая частота предшествующего панкреатита у пациентов с раком ПЖ [14, 39, 61, 65]. В 1993 г. опубликованы результаты мультицентрового ретроспективного выборочного исследования связи ХП с раком ПЖ. В шести странах обследовали 1552 пациента с ХП с продолжительностью заболевания не менее двух лет. У 29 из них развился рак ПЖ; риск его развития составил 16,5%, что достоверно выше, чем в общей популяции. У пациентов с длительностью заболевания до пяти лет соответствующий риск был сходным

(14,4%). Не было выявлено различий частоты рака ПЖ у пациентов с алкогольным и неалкогольным (главным образом идиопатическим) панкреатитом. В этом исследовании риск развития рака ПЖ в течение 10 лет у пациентов с продолжительностью панкреатита два года или более составил 2% и в течение 20 лет — 4% [66].

Во Франции в Центре по изучению панкреатита было обследовано 567 пациентов. Продолжительность наблюдения за ними составила 7,8 года. Через 2,5 года исследования у трех из включенных в исследование развился рак ПЖ (риск составил 13,7%) [75].

Результаты этих исследований показали, что хотя риск развития рака ПЖ значительно повышен у пациентов с установленным диагнозом ХП, только у некоторых из них когда-нибудь разовьется рак.

Принимая во внимание связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные этих двух заболеваний (табл. 1). Для трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, в раковые клетки, нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет.

Таблица 1

Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности

Показатель	Панкреатит	Рак ПЖ
Встречаемость в развитых странах	От 5–10 до 68 на 100 тыс. населения	Мужчины 5–10, женщины 3–7 на 100 тыс. населения
Этиологический вариант	Алкогольный: чаще у мужчин. Идиопатический: чаще у женщин	Частота у мужчин на 30–40% выше, чем у женщин
Раса	Темнокожие люди имеют повышенный риск	У темнокожих людей риск выше на 40–50%
Начало болезни (возраст)	40–49 лет	60 и более лет
Доля пациентов до 50 лет	80–90%	5–10%
Курение	Кофактор	Риск повышен в два раза по сравнению с некурящими
Алкоголь	Сильный фактор риска	Данные отсутствуют
Сахарный диабет	У 50% пациентов	У 10–15% пациентов
Генетические факторы	Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями 7q35; идиопатический панкреатит ассоциируется с мутациями <i>SPINK 1</i> и <i>CFTR</i> ; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию <i>SPINK 1</i>	BRCA 2 является частым генетическим дефектом
Частота мутаций <i>K-ras</i> гена	Около 5–10%	Около 80%

Некоторые из факторов риска ХП также являются факторами риска для рака ПЖ, в частности курение. В то же время алкоголь — мощный фактор риска для панкреатита, но не для рака ПЖ (см. ниже). Заболеваемость сахарным диабетом увеличивается с продолжительностью ХП (риск развития сахарного диабета при панкреатите составляет около 45–50%). Напротив, риск развития сахарного диабета у пациентов с раком ПЖ составляет 10%. Представители негроидной расы более склонны к обоим заболеваниям (и к панкреатиту, и к раку ПЖ), чем представители европеоидной расы. Причина этого не установлена, но, возможно, играют роль расовые различия в способности метаболизма токсических веществ, содержащихся в табачном дыме.

Какие же варианты ХП особенно предрасполагают к раку ПЖ? Прежде всего, это наследственный панкреатит. Он протекает длительно, к 70 годам риск развития рака ПЖ у пациентов с этим заболеванием достигает 40%. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ, — 55–60 лет. Такие же данные были получены в двух других крупных международных исследованиях [24, 42].

Очень высокий риск развития рака ПЖ при этом варианте панкреатита, вероятно, связан с его большей продолжительностью по сравнению с другими (более частыми) вариантами ХП.

В Индии проведено исследование с участием 266 пациентов с тропическим панкреатитом. У 22 (8,3%) из них развился рак ПЖ при продолжительности заболевания более восьми лет. Средний возраст, в котором развивался рак ПЖ, был 47,5 года. Это на 15 лет раньше, чем у пациентов с раком ПЖ без предшествующего тропического панкреатита в том же регионе. При анализе локализации опухолей обнаружено, что только небольшая их часть была локализована в головке ПЖ, а большинство — в теле и хвосте [15].

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в т. ч. ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск увеличен в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, — 37 лет, что почти на 30 лет раньше, чем развивается рак ПЖ без предшествующего кистозного фиброза. Большинство пациентов с кистозным фиброзом не доживают до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта увеличивается [19, 83].

В исследовании N. Malats et al. (2001) [26] изучалась одна из разновидностей мутации гена *CFTR* F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования обнаружено, что частота мутации F508 у пациентов с раком ПЖ была 2,4%, что сходно с частотой в общей популяции [26]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена *CFTR* была выявлена у 14 (8,4%) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1%) из

5349 пациентов с раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [27].

Риск рака ПЖ повышен и при билиарном ХП, хотя меньше, чем при наследственном, тропическом панкреатите и кистозном фиброзе. Так, риск рака ПЖ повышается через пять лет и более после холецистэктомии, что связывают с ростом уровня холецистокинина в крови. В свою очередь, холецистокинин стимулирует онкогенез ПЖ [11, 36].

Метаанализ всех известных исследований с 1966 по 2000 гг. доказал, что в целом алкоголь не повышает риск рака ПЖ, а вызывает только ХП (связь с раком косвенная). В подгруппе некурящих лиц прием алкоголя (особенно пива) повышал риск развития рака ПЖ в три раза (относительный риск — 3,15). Напротив, употребление вина достоверно не повышало риск рака ПЖ. Пиво — источник нитрозаминов, тогда как вино, особенно красное, имеет антиоксидантные свойства и может уменьшить риск рака, предотвращая свободнорадикальное повреждение [7]. В более позднем исследовании PanScan также не выявлено связи между приемом алкоголя и развитием рака ПЖ, но при употреблении более 60 г этанола в сутки риск возрастал до 1,38, а у мужчин, употреблявших крепкие алкогольные напитки, до 2,23 [8].

Что касается курения, то в исследовании PanC4 показано, что риск рака ПЖ у курильщиков — 2,20, у злостных курильщиков (больше 35 сигарет в сутки) — 3,39, у бывших курильщиков — 1,17 [78].

Ассоциация аутоиммунного панкреатита с раком ПЖ не описана. Нам удалось найти в доступной литературе только клиническое наблюдение цистаденокарциномы ПЖ у женщины 74 лет, страдающей ХП, который расценили как внекишечное проявление болезни Крона [38].

Может ли у пациентов с ХП другим фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация *K-ras* гена? По данным литературы, общая частота этой мутации у больных с ХП составляет приблизительно 13%, а у пациентов с раком ПЖ — 80–90% (значительно чаще, чем при каких-либо других формах рака) [35].

Мутации *K-ras* гена изучались во многих исследованиях. Однако получены противоречивые результаты. По данным одного, более раннего исследования, сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией *K-ras* гена после наблюдения их в течение 78 месяцев [52]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП в течение 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 пациентов, имеющих мутацию *K-ras* гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [68]. Сочетание мутации *K-ras* гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ у пациентов с ХП [71]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией *K-ras* гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

Некоторые типы опухолей проявляются специфическими предраковыми изменениями, предшествующими малигнизации: в органах-мишенях определенные гистологические изменения всегда следуют по пути к озлокачествлению. В ПЖ такие предраковые

изменения обозначают термином «PanIN» (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия), есть убедительные доказательства повышенного риска их последующей малигнизации. Существует несколько типов PanIN: от PanIN-I (интраэпителиальная протоковая гиперплазия) до PanIN-III (дисплазия или карцинома). У пациентов с раком ПЖ чаще определяется PanIN-III. При обнаружении этих клеток в материале ПЖ при тонкоигольной биопсии у пациентов с семейным раком ПЖ в анамнезе возможно проведение своевременного лечения. Эта стратегия также может быть применена у тех пациентов с ХП, у которых обнаружены предопухолевые изменения в паренхиме ПЖ [16, 76].

Хотя многие исследования пациентов с ХП были направлены на изучение риска развития рака ПЖ, риск рака другой локализации также оказался значительно повышенным. В Италии наблюдали 715 пациентов с ХП в течение 10 лет. У 61 из них развился рак, но только у 14 пациентов — рак ПЖ. В течение 20–25 лет после дебюта панкреатита более чем у 20% пациентов развивается злокачественная неоплазма

[43]. В другом исследовании показано, что в течение 20 лет более половины больных ХП умерли (показатель смертности у них был в 3,6 раза выше, чем в общей популяции). Частым фактором риска смерти у этих пациентов являлось курение, особенно при алкогольной этиологии панкреатита. Развитие рака ПЖ и других органов у этих больных было самой частой причиной смерти. Большинство случаев смерти от рака также было связано с фактором курения [69]. Сходные результаты были получены в Японии при обследовании пациентов с ХП: рак был причиной 50% смертей [59]. Во всех этих работах подчеркивается, что у курящих пациентов чаще встречается рак другой локализации, чем рак ПЖ.

Итак, мы убедились, что ХП — предраковое заболевание. Поэтому нам необходимо подходить к лечению этого заболевания еще и с этой точки зрения. Теперь переходим к очередному звену «роковой цепочки» — прогрессированию ХП от начальных стадий с минимальным фиброзом ПЖ до ее кальцификации и цирроза (рис. 6). Можем ли мы прервать нежелательный ход событий на этом этапе?

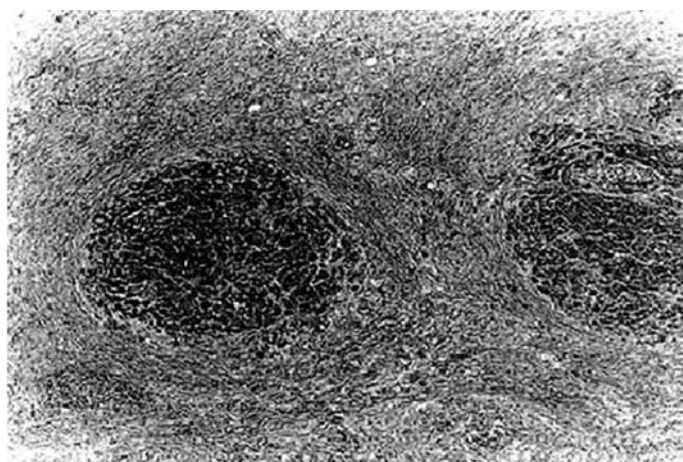
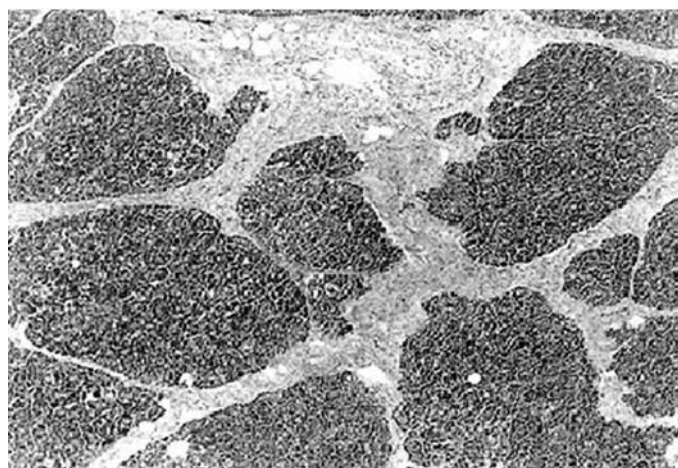
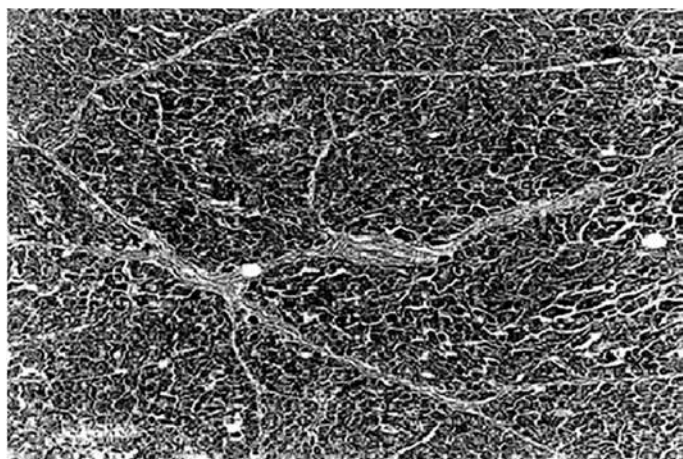


Рис. 6. Прогрессирование фиброза ПЖ при ХП от тонких слоев соединительной ткани между дольками (а) до цирроза ПЖ (б) с участками атрофичной паренхимы, которые изолированы друг от друга мощными слоями соединительной ткани (в), и замещением паренхимы концентрическими слоями соединительной ткани (г) (по K. Suda, 2007 [60]). Гематоксилин-эозин, ув.×40.

Доказано, что прогрессирование ХП, кальцификация ПЖ увеличиваются при продолжении злоупотребления алкоголем и снижаются при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 7). При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше, чем у тех пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 8). Однако и курение имеет большое значение для дальнейшего течения патологии ПЖ (рис. 9). В эксперименте доказано,

что этанол и курение стимулируют звездчатые клетки ПЖ [6]. Таким образом, мы вновь возвращаемся к рекомендациям прекращения приема алкоголя и курения. А можем ли мы оказать более конкретное воздействие в отношении торможения фиброзирования ПЖ? В настоящее время известен ряд препаратов, способных оказывать такое воздействие (табл. 2). Однако эффект этих средств изучен преимущественно в эксперименте. Их применение в клинической практике для торможения фиброза ПЖ — недалекая перспектива.

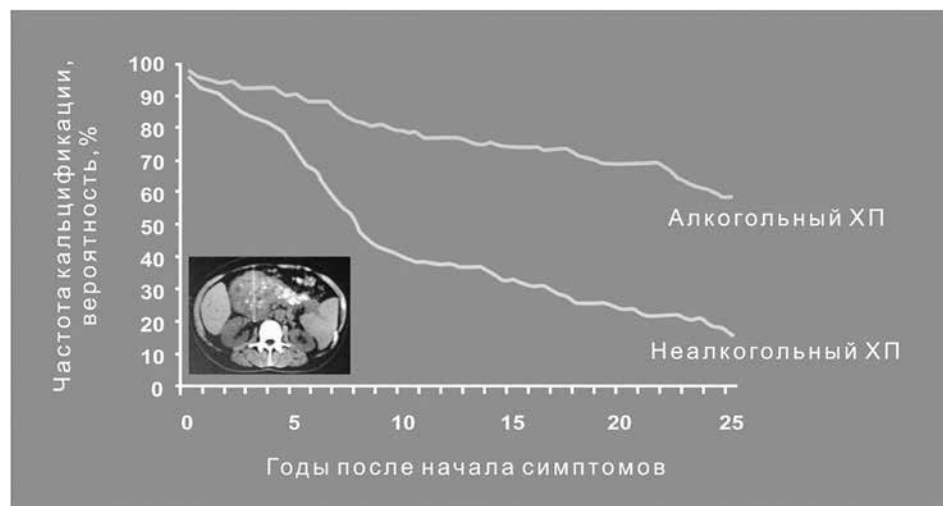


Рис. 7. Снижение риска кальцификации ПЖ при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности ХП (по P. Layer et al., 1994 [81]).

Рис. 8. Продукция бикарбонатов и ферментов ПЖ у больных ХП, продолжающих и прекративших прием алкоголя (по L. Gullo et al., 1988 [40]).

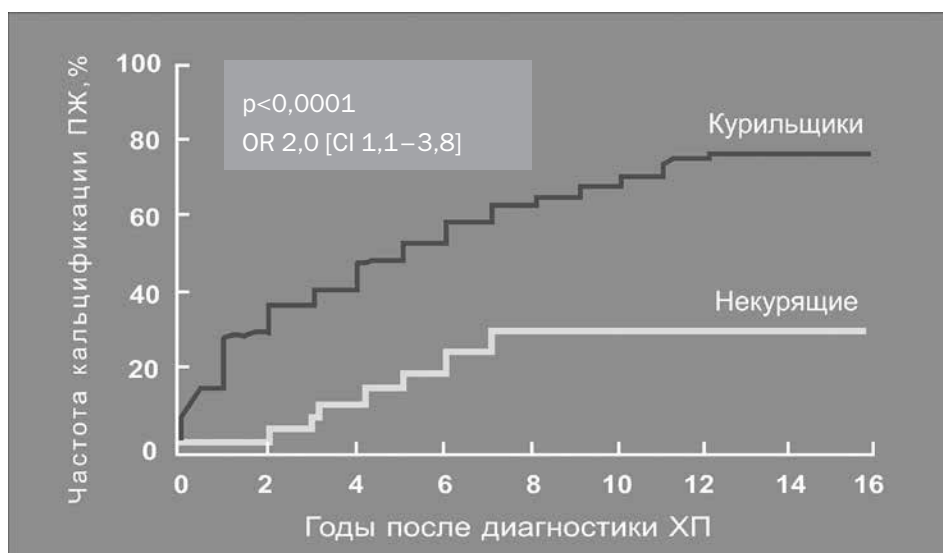
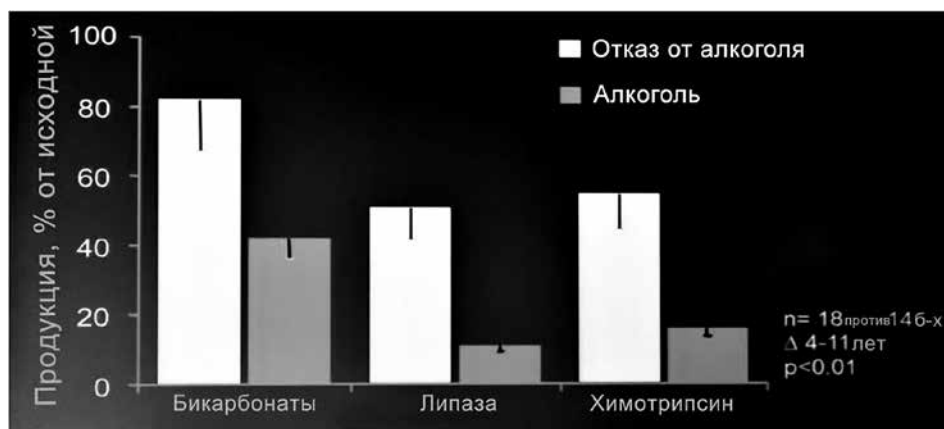


Рис. 9. Риск кальцификации ПЖ у больных ХП в зависимости от курения (по P. Maisonneuve et al., 2005 [22]).

Таблица 2
Препараты, способные тормозить фиброз ПЖ
 (по M. Apte et al., 2015 [12])

Антиоксиданты	Витамин Е, N-ацетилцистеин, оксипуринол, L-цистеин, эллаговая кислота, сальвианоловая кислота
Ингибиторы цитокинов	TGF- β : антитела к TGF- β , галофугинон, Saiko-keishi-to TNF- α : антитела к TNF- α , растворимые рецепторы к TNF- α Пентоксифиллин
Противовоспалительные агенты	Ингибиторы протеаз (камостат мезилат), IS-741
Модуляция сигнальных клеток	Ингибиторы митогенактивируемой протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы-C, троглитазон (лиганд рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами- γ)
Ингибиторы ангиотензина	Каптоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II)
Витамин А	Ретинол, ретиноловая кислота

А сегодня практический врач может нормализовать нутритивный статус пациентов с ХП и панкреатической недостаточностью, чтобы улучшить состояние больных и продлить им жизнь. Так, B. S. Sandhu et al. (2007) доказали, что чем ниже нутритивные показатели (изучали интегральный показатель — MyNutritionIndex), тем выше частота рецидивов боли

и частота госпитализаций (рис. 10) [73]. Безусловно, это является отражением прогрессирования ХП как причины абдоминальной боли. Кроме того, коррекция нутритивного статуса — не только важное направление терапии в устранении дефицита нутриентов, но и в предупреждении рецидивов и прогрессирования ХП.

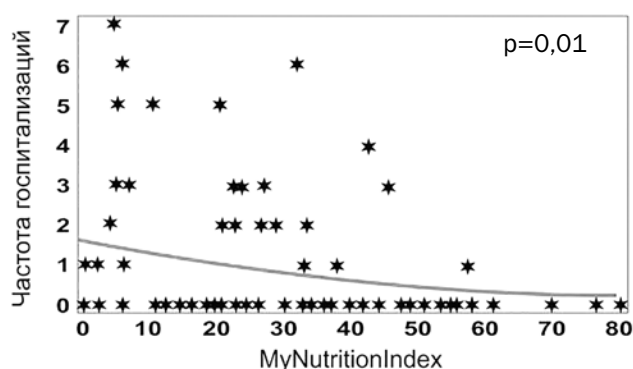
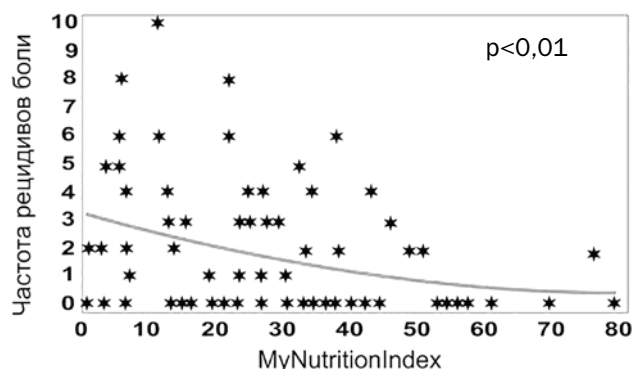


Рис. 10. Зависимость между интегральным индексом нутритивного статуса и частотой рецидивов боли при ХП (а), частотой госпитализаций пациентов (б) (по B. S. Sandhu et al., 2007 [73]).

В течение многих лет «золотым стандартом» заместительной ферментной терапии в мире является креон. Это связано с тем, что препарат соответствует требованиям к идеальному ферментному препарату: высокая активность ферментов, особенно липазы; минимикросферическая форма выпуска с диаметром минимикросфер 1,2–1,3 мм и их большим (280–500) количеством в капсуле, что обеспечивает максимально возможную на современном этапе площадь соприкосновения с химусом (в 18 раз больше, чем у таблетированных и в два раза выше, чем у микрокапсулированных препаратов) и беспрепятственную эвакуацию с ним из желудка; надежная кислотоустойчивая оболочка, которая быстро растворяется в дуоденальном просвете; физиологическое действие

панкреатических ферментов, эквивалентное эффекту собственных ферментов ПЖ [51].

Было показано, что даже незначительное увеличение размера частиц до 1,8–2,0 мм вело к практически четырехкратному замедлению времени начала работы ферментов и снижению эффективности пищеварения, а, как следствие, и к ухудшению коррекции нутритивного статуса на 25% [51].

Заместительная терапия креоном (пожизненная) в адекватной дозе способствует достоверному снижению смертности и увеличению продолжительности жизни больных ХП. Так, N. Vallejo-Senra et al. (2015) при наблюдении 480 больных в течение пяти лет доказали, что у пациентов, получавших креон, смертность составила 6,1% (12,3‰ в год) против 17,4%

(34,3‰ в год) у больных без заместительной ферментной терапии ($p < 0,05$). Средний возраст смерти больных, не получавших креон, составил 57 лет, а пациентов, получавших адекватные дозы креона, — 63 года ($p < 0,05$) [56]. Таким образом, креон продлевает жизнь пациентам с ХП в среднем на 6 лет!

Те же авторы в более позднем ретроспективном исследовании (охватывало период наблюдения 15 лет), включавшем 445 пациентов, показали, что заместительная ферментная терапия в адекватных дозах достоверно снижает риск кардиоваскулярных событий, в т. ч. критических (инфаркт миокарда, гипертонические кризы), за счет коррекции липидного спектра крови [21].

Следовательно, заместительная терапия креоном в дозе 40–50 тыс. Ед FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. Ед FIP на промежуточный прием пищи — необходимое условие для продления жизни больных ХП и, возможно, ослабления связи в звеньях «роковой цепочки».

Доказано, что правильное и своевременное лечение ХП, недопущение его прогрессирования делает возможным снижение риска рака ПЖ [1, 2]. В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое вошли 147 больных, оперированных по поводу ХП (выполнены резекции ПЖ, панкреатэктомия), показано, что продолжительность жизни пациентов после хирургического вмешательства достоверно больше при условии назначения адекватной заместительной терапии (минимикросферический препарат в дозе 50 000 Ед FIP на основной прием пищи и 25 000 Ед FIP при перекусе) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которые после операции не получали ферментные препараты. Причем через шесть лет после хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость больных, получавших ферментные препараты, была почти вдвое больше, чем выживаемость пациентов, не принимавших заместительную терапию. Важно, что ни в одном случае рак ПЖ не развился [48] (рис. 11).

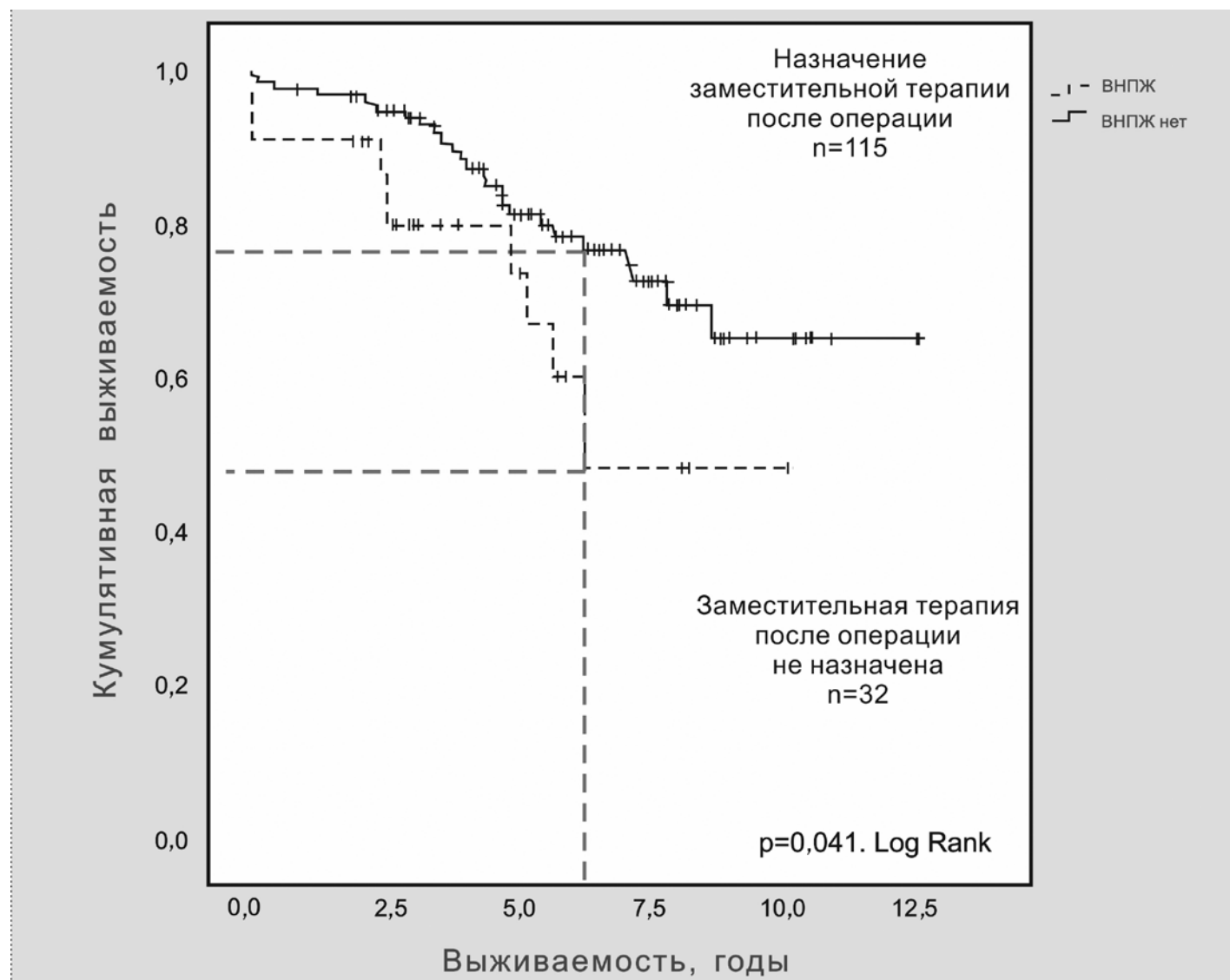


Рис. 11. Продолжительность жизни больных ХП после оперативных вмешательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по M. Winny et al., 2014 [48]).

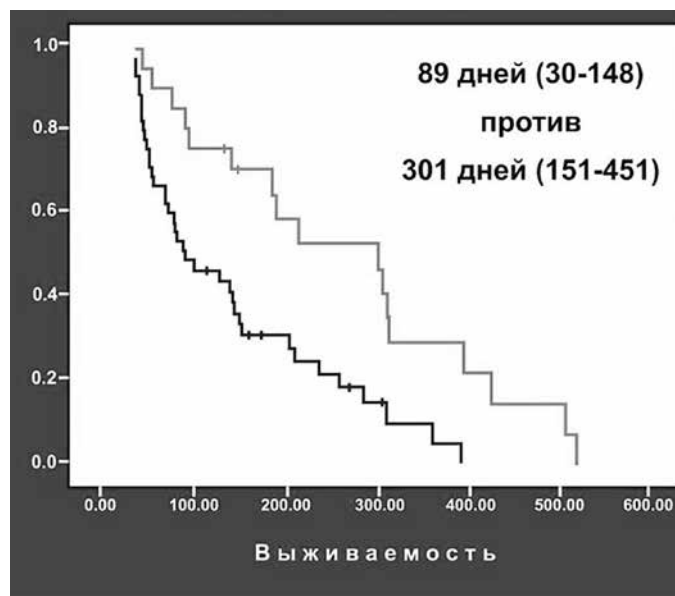
В исследовании Н. В. Корочанской с соавт. (2008) принимали участие 74 пациента, из которых были сформированы две группы: в первую группу ($n = 54$) вошли пациенты с осложненным ХП, перенесшие оперативное лечение (малоинвазивное, резецирующее или дренирующее), во вторую — пациенты с раком ПЖ ($n = 20$). Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация заключались в назначении щадящего режима питания, антисекреторной терапии, ферментных препаратов, анальгетиков. Для коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ больным назначался креон, который пациенты получали длительно. Все больные с осложненным ХП после оперативного лечения находились на диспансерном наблюдении в течение от 5 до 8 лет. Совокупность органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволила предотвратить раковую трансформацию у наблюдаемых больных. За весь период наблюдения после различных типов оперативного лечения не было выявлено ни одного случая раковой трансформации. Вместе с тем, у 40% пациентов с раком ПЖ в анамнезе имел место неосложненный ХП. Таким образом, вторичная профилактика рака ПЖ заключается в скрининговом наблюдении пациентов с предраковыми состояниями (ХП) и предраковыми изменениями протокового эпителия (дисплазия, метаплазия) по данным морфологического исследования ПЖ и в длительной комплексной ферментозаместительной и ферментокорректирующей терапии.

При обследовании пациентов, не получавших заместительную терапию в адекватных дозах, после оперативного лечения панкреатита было обнаружено, что у 14 из 484 оперированных больных впоследствии развился рак ПЖ в течение 7,7 года [77]. У четырех пациентов рак ПЖ развился в течение года после операции. Это наводит на мысль о том, что рак ПЖ может развиться до панкреатита или параллельно ему.

И, наконец, последнее звено «роковой цепочки» — аденокарцинома ПЖ. Имеет ли терапевт, семейный врач, гастроэнтеролог возможность продлить жизнь даже в фатальной ситуации? Оказывается, да.

Обратимся к исследованию проф. J. E. Dominguez-Munoz et al. (2013). Были обследованы 66 пациентов с неоперабельным раком ПЖ. У пациентов с помощью триглицеридного дыхательного теста диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая является одной из причин похудения у таких больных (наряду с активацией каскада острофазовых реакций, приводящей к уменьшению объема мышечной и жировой ткани; увеличением расхода энергии; уменьшением объема пищи из-за анорексии; тошнотой и рвотой). В то же время известно, что кахексия негативно влияет на выживаемость пациентов и даже достоверно увеличивает вероятность метастазирования [18].

Проф. J. E. Dominguez-Munoz et al. разделили больных на две группы, в первой из которых назначали креон в указанных выше дозах в сочетании с паллиативной химиотерапией, а больные второй группы заместительную ферментную терапию не получали. В первой группе продолжительность жизни составила в среднем 301 день, тогда как во второй — 89 дней ($p = 0,05$) (рис. 12) [31].



Группа 1

Группа 2

Рис. 12. Ретроспективный анализ — влияние лечения панкреатической недостаточности на выживаемость больных с неоперабельным раком ПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz et al. (2013) [31]).
Группа 1 — лечение недостаточности ПЖ (50 000 Ph. U на основной прием пищи и 25 000 Ph. U при перекусе) + паллиативная химиотерапия;
Группа 2 — паллиативная химиотерапия.

Таким образом, на современном этапе развития медицины и, в частности, панкреатологии, правильно используя имеющиеся у нас в арсенале лекарственные средства, мы способны разорвать или, по крайней мере, ослабить практически все звенья «роковой цепочки» от ОП к его рецидивам и ХП, прогрессированию ХП с развитием цирроза и аденокарциномы ПЖ.

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта М. Я. Мудрова: «Взять на свои руки людей здоровых, предохранить их от болезней... угрожающих, есть честно и для врача покойно, ибо легче предохранить от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность» [3].

Литература:

1. Корочанская Н. В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации осложненного хронического панкреатита / Н. В. Корочанская, М. Л. Рогаль, И. Ю. Гришина // *Гастро News*. — 2008. — № 5. — С. 4650.
2. Корочанская Н. В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации хронического панкреатита / Н. В. Корочанская, М. Л. Рогаль, И. Ю. Гришина. — М.: 4ТЕ АРТ, 2008. — 56 с.
3. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / автор композиции Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
4. Практическая гепатология / под ред. акад. РАМН Н. А. Мухина // Материалы «Школы гепатолога», проводимой на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева ММА им. И. М. Сеченова. — М., 2004. — 294 с.
5. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? / P. C. Butler, M. Elashoff, R. Elashoff, E. A. Gale // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125.
6. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis / A. T. Lee, Z. Xu, S. P. Pothula [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol. 39, No 11. — P. 2123–2133.
7. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2015. — Vol. 112, No 3. — P. 580–593.
8. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan) / D. S. Michaud, A. Vrieling, L. Jiao [et al.] // *Cancer Causes Control*. — 2010. — Vol. 21, No 8. — P. 1213–1225.
9. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1400–1416.
10. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis / B. Lindkvist, S. Appelros, J. Manjer [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 63–70.
11. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly / A. Shibata, T. M. Mack, A. Paganini-Hill [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 58, No 1. — P. 46–49.
12. Apte M. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer / M. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 31, No 5. — P. 416–423.
13. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1414–1422.
14. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands / H. B. Bueno de Mesquita, P. Maisonneuve, C. J. Moerman, A. M. Walker // *Int. O. Cancer*. — 1992. — Vol. 52. — P. 1723.
15. Augustine P. Is tropical pancreatitis premalignant? / P. Augustine, H. Ramesh // *Am. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 87. — P. 10051008.
16. Brentnall T. A. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer / T. A. Brentnall // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 437445.
17. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187, e1–3.
18. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome / J. Bachmann, M. W. Buchler, H. Friess, M. E. Martignoni // *Nutr. Cancer*. — 2013. — Vol. 65, No 6. — P. 827–833.
19. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study / P. Maisonneuve, S. C. FitzSimmons, J. P. Neglia [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95. — P. 381387.
20. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Cennamo, L. Fuccio, R. M. Zagari [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 381–388.
21. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis / N. Vallejo-Senra, De la Inglesia-Garsia, A. Lopez-Lopez [et al.] // *Pancreatol.* — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S80.
22. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, No 4. — P. 510–514.
23. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 262–267.
24. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 5261.
25. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures / H. Aktas, L. de Ridder, J. Haringsma [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 365–368.
26. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group / N. Malats, T. Casals, M. Porta [et al.] // *Gut*. — 2001. — Vol. 48. — P. 7074.
27. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma / R. McWilliams, W. E. Highsmith, K. G. Rabe [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 16611662.
28. Dai H. F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H. F. Dai, X. W. Wang, K. Zhao // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 11–16.
29. DiMagno M. J. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations /

- M. J. DiMagno, E. P. Dimagno // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 318–320.
30. Disease progression of acute pancreatitis in pediatric patients / F. Hao, H. Guo, Q. Luo, C. Guo // *J. Surg. Res.* — 2016. — Vol. 202, No 2. — P. 422–427.
31. Dominguez-Munoz J. E. Survival of patients with unresectable pancreatic cancer: impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition / J. E. Dominguez-Munoz, L. Nieto, J. Iglesias-Garcia // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13, Issue 4. — P. e5.
32. Drug-induced pancreatitis // C. Nitsche, S. Maertin, J. Scheiber [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2012. — Vol. 14. — P. 131–138.
33. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere [et al.] // *Endoscopy.* — 2010. — Vol. 42. — P. 503–515.
34. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis / M. Vujasinovic, B. Tepes, J. Makuc [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13, No 3S. — P. S65.
35. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis / M. Lohr, G. Kloppel, P. Maisonneuve [et al.] // *Neoplasia.* — 2005. — Vol. 7. — P. 1723.
36. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas / W. H. Chow, C. Johansen, G. Gridley [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79, No 3–4. — P. 640–644.
37. Garg P. K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study / P. K. Garg, P. K. Tandon, K. Madan // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 1. — P. 75–79.
38. Gotian A. Pancreatitis associated with Crohn's disease: a premalignant state for cystadenocarcinoma of pancreas? / A. Gotian, S. Katz // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, No 8. — P. 2301–2302.
39. Gradiar P. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada / P. Gradiar, A. Simard, J. Baillargeon // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 26642670.
40. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95, No 4. — P. 1063–1068.
41. Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence / S. Munigala, D. L. Conwell, A. Gelrud, B. Agarwal // *Pancreas.* — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.
42. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, E. P. DiMango [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89. — P. 442446.
43. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis / G. Talamini, M. Falconi, C. Bassi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 12531260.
44. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R. A. Noel, D. K. Braun, R. E. Patterson, G. L. Bloomgren // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 834–838.
45. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database / H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7. — P. e53224.
46. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat / P. G. Lankisch, H. Koop, K. Winckler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 13. — P. 629–633.
47. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial / N. Ebbehøj, J. Friis, L. B. Svendsen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 798–800.
48. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis / M. Winny, V. Paroglou, H. Bektas [et al.] // *Surgery.* — 2014. — Vol. 155, No 2. — P. 271–279.
49. Lankisch P. G. Acute pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks // *The Lancet.* — 2015. — Vol. 386, No 9988. — P. 85–96.
50. Lankisch P. G. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? / P. G. Lankisch, A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Pancreas.* — 2002. — Vol. 25. — P. 411–412.
51. Lohr J. M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
52. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice / N. Furuya, S. Kawa, T. Akamatsu, K. Furihata // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 593598.
53. Lowenfels A. B. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? / A. B. Lowenfels, P. G. Lankisch, P. Maisonneuve. — *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 879–880.
54. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? / H. Aktas, P. B. Mensink, J. Haringsma, E. J. Kuipers // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 670–673.
55. Masclee Ad A. M. Pancreatic exocrine insufficiency after acute pancreatitis / Ad A. M. Masclee, T. Symersky // *Asian Pacific digestive disease week 2005. Proceedings of a Solvay satellite symposium.* — 27 September 2005. — Seoul, Korea. — P. 9–12.
56. Mortality in patients with chronic pancreatitis (CP) with and without exocrine pancreatic insufficiency (EPI) / N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia [et al.] // *Pancreatology.* — 2015. — Vol. 15, Issue 3. — S12–S13.
57. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P. G. Lankisch, N. Breuer,

- A. Bruns [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, No 11. — P. 2797–2805.
58. Nauck M. A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks / M. A. Nauck // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36. — P. 2126–2132.
59. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 315326.
60. Pancreas — pathological practice and research / Ed. K. Suda. — Basel [et al.] : Karger, 2007. — 318 p.
61. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history / T. M. Mack, M. C. Yu, R. Hanisch, B. E. Henderson // O. Natl. Cancer Inst. — 1986. — Vol. 76. — P. 4960.
62. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107. — P. 311–317.
63. Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases / O. Haas, G. Guillard, P. Rat [et al.] // Hepatogastroenterology. — 1990. — Vol. 37. — P. 350–351.
64. Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas / W. Schlosser, M. H. Schoenberg, E. Rhein [et al.] // Gastroenterol. — 1996. — Vol. 34. — P. 3–8.
65. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer / E. Fernandez, C. La Vecchia, M. Porta [et al.] // Pancreas. — 1995. — Vol. 11. — P. 185189.
66. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 14331437.
67. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes / C. J. Girman, T. D. Kou, B. Cai [et al.] // Diabetes Obes. Metab. — 2010. — Vol. 12. — P. 766–771.
68. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation / M. Arvanitakis, J. L. Van Laethem, J. Parma [et al.] // Endoscopy. — 2004. — Vol. 36. — P. 535542.
69. Prognosis of chronic pancreatitis : an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 14671471.
70. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis : an updated meta-analysis / T. Mazaki, K. Mado, H. Masuda, M. Shiono // J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 49. — P. 343–355.
71. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma / T. Crnogorac-Jurcevic, R. Gangeswaran, V. Bhakta [et al.] // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 14541463.
72. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis / A. Akbar, B. K. Abu Dayyeh, T. H. Baron [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 11. — P. 778–783.
73. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. S. Sandhu, W. A. Hackworth, S. Stevens [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5, No 9. — P. 1085–1091.
74. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan / S. W. Lai, C. H. Muo, K. F. Liao [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106. — P. 1697–1704.
75. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Maire [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 849852.
76. Rulyak S. J. Inherited pancreatic cancer: improvements in our understanding of genetics and screening / S. J. Rulyak, T. A. Brentnall // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 36. — P. 13861392.
77. Sakofaras G. H. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis / G. H. Sakofaras, M. G. Sarr // Dig. Liver Dis. — 2003. — Vol. 35. — P. 482485.
78. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients / C. Pelucchi, C. Galeone, J. Polesel [et al.] // Pancreas. — 2014. — Vol. 43, No 1. — P. 47–52.
79. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men : a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Gronbaek // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
80. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, J. C. Hagenaars [et al.] // Brit. J. Surg. — 2011. — Vol. 98. — P. 1446–1454.
81. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107, No 5. — P. 1481–1487.
82. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // Scand. J. Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 848–855.
83. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group / J. P. Neglia, S. C. FitzSimmons, P. Maisonneuve [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 494499.
84. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261.
85. Zheng M. H. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis / M. H. Zheng, H. H. Xia, Y. P. Chen. — Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1632–1633.

УДК 616.37–002.2/–006.6–036.3

**RU «Роковая цепочка»:
от острого панкреатита к раку
поджелудочной железы**

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

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, этапы прогрессирования, факторы риска, патогенез, лечение

В статье представлен обзор литературы о «роковой цепочке» в панкреатологии. Имеется в виду связь от острого панкреатита к его рецидивам, формированию хронического панкреатита, прогрессированию фиброза поджелудочной железы и повышению риска аденокарциномы поджелудочной железы (по аналогии с «роковой цепочкой» в гепатологии: от острого гепатита к хроническому, циррозу и раку печени). Логические связи подтверждены данными литературы и результатами доказательных исследований. Обсуждены профилактические и лечебные действия для прерывания «роковой цепочки».

УДК 616.37–002.2/–006.6–036.3

**UA «Фатальный ланцюжок»:
від гострого панкреатиту до раку
підшлункової залози**

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

Ключові слова: захворювання підшлункової залози, етапи прогресування, фактори ризику, патогенез, лікування

У статті представлено огляд літератури про «фатальний ланцюжок» в панкреатології. Ідеться про зв'язок від гострого панкреатиту до його рецидивів, формування хронічного панкреатиту, прогресування фіброзу підшлункової залози і збільшення ризику аденокарциноми підшлункової залози (за аналогією з «фатальним ланцюжком» в гепатології: від гострого гепатиту до хронічного, циррозу і раку печінки). Логічні зв'язки підтверджені даними літератури і результатами доказових досліджень. Обговорено профілактичні та лікувальні дії для переривання «фатального ланцюжка».

**EN "Fatal chain": from acute pancreatitis
to pancreatic cancer**

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

Key words: pancreatic diseases, stages of progression, risk factors, pathogenesis, treatment

The article provides a review of literature on the "fatal chain" in pancreatology. This refers to the links starting from acute pancreatitis to its relapse, development of chronic pancreatitis, pancreatic fibrosis progression and increasing risk of pancreatic adenocarcinoma (similar to the "fatal chain" in hepatology: from acute to chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer). Logical links are confirmed by the literature data and results of the evidence-based research. Preventive and curative actions aimed to interrupt "fatal chain" are discussed.

Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения

Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, адипоцитокнины, хроническая системная малоуровневая воспалительная реакция, сахарный диабет 2-го типа, рак поджелудочной железы

Изучению вопроса о нарушениях липидного обмена при хроническом панкреатите (ХП), в том числе при ожирении, в последние годы уделяется внимание не только эндокринологов, но и гастроэнтерологов [1, 3, 11], однако остается ряд неразрешенных вопросов. К примеру, недостаточно внимания уделяется рассмотрению вопроса о возможной роли поджелудочной железы (ПЖ) в возникновении метаболических и гормональных нарушений при ожирении, метаболическом синдроме (МС), сахарном диабете (СД) 2-го типа с учетом взгляда на нее как на универсальный орган, осуществляющий не только экзокринную, но и эндокринную функцию.

В связи с нарушениями в деятельности данных функций при ХП повреждается как секреторный, так и инкреторный отделы ПЖ, что имеет большое значение в нарушении гомеостаза. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется манифестацией метаболических расстройств. Считается, что именно эндокринные клетки ПЖ регулируют деятельность внешнесекреторной функции. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (особенно легкой и средней степени тяжести) наблюдается не только при заболеваниях ПЖ, в том числе при ХП, СД 2-го типа, но и при остеопорозе, уремии, после операций на желудке, ПЖ, ожирении и иных патологических состояниях.

Основными кластерами развития ожирения, МС, СД 2-го типа являются дисфункция гормонов пищевого поведения, функциональное состояние печени, ПЖ, микробная экология тонкой и толстой кишки. Соответственно, возникает ряд проблем, требующих изучения их роли в развитии и прогрессировании тех или иных синдромов и заболеваний. К ним можно отнести активацию нейропептидов, дисфункцию эндоканнабиоидной системы, гормонов пищевого поведения, симпатической нервной системы, нарушение освобождения инсулина из β -клеток ПЖ, нарушение процессов пероксидации и метаболизма липидов печени, значение свободных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности (ИР). Кроме того, внимание привлекает изучение значимости микропротеинемии, взаимодействия систем гемостаза, роли фибринолиза, гиперурикемии, оксида азота, адипокинов и других цитокинов, определяющих общность патогенеза ХП и других заболеваний органов пищеварения, ожирения, МС и СД 2-го типа.

Проявления МС при заболеваниях органов пищеварения, такие как ИР, дислипидемия атерогенного происхождения, ожирение по абдоминальному типу, умеренная артериальная гипертензия (АГ), метаболические изменения, нарушения центральной гемодинамики, тенденция к гипокальциемии, встречаются в 29,1–89,3% случаев. Наибольший процент выявления ожирения (89%), ИР (75%), дислипидемии атерогенного профиля (55%), метаболических изменений миокарда (45%) зафиксирован при ХП в сочетании с эрозивным гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом [10].

Одним из гормонов ПЖ, играющих важную роль в адаптативных процессах организма, считается инсулин. Он является сосудистым гормоном, который у здоровых людей вызывает вазодилатацию, а в патологических условиях (в случае ИР и гиперинсулинемии) — вазоконстрикцию. Инсулин активно участвует в энергетическом и липидном обмене [2], в развитии гипертензивного синдрома, в том числе за счет повышения экспрессии транспортера ионов натрия в эпителиальных натриевых каналах, снижает активность Ca^{2+} -АТФазы, вследствие чего увеличивает внутриклеточное содержание Ca^{2+} в β -клетках ПЖ, что способствует формированию компенсаторной гиперинсулинемии.

Данные процессы сначала снижают чувствительность, а затем блокируют инсулиновые рецепторы, а поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Это еще больше усиливает ИР. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат β -клеток ПЖ, что приводит к развитию нарушения углеводного обмена: от умеренного повышения концентрации глюкозы в плазме крови сначала натощак, затем — после пищевой нагрузки, и, наконец, — к развитию СД 2-го типа. В свою очередь, гипергликемия вызывает ухудшение функции β -клеток ПЖ (эффект глюкозотоксичности), замыкая порочный круг.

С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани сочетается с МС. Примечательно, что она, в отличие от жировой ткани другой локализации, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно соединяется с портальной системой, открывая возможности для системного

воздействия адипоцитокинов на течение хронического системного воспаления в печени и ПЖ [9].

Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), кортико-стероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую для α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период). К причинам развития абдоминального ожирения можно отнести возраст после 30 лет, когда возрастает активность гипоталамуса, системы адрено-кортикотропного гормона с выделением кортизола, что приводит к длительной и излишней его секреции. Вследствие этого отмечается характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Параллельно встречается АГ и нарушение толерантности к глюкозе, с возможным развитием СД. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира. Вследствие этого увеличивается откладывание жира, развивается гипертрофия жировых клеток и характерное абдоминальное ожирение [5, 12].

В свою очередь, экспансия адипозной ткани активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в результате снижается чувствительность к инсулину. В результате персистирует оксидативный стресс, который влияет на клеточные сигналы, клеточный рост, пролиферацию и экспансию внутриклеточного матрикса при ХП [8]. Избыток циркулирующего альдостерона нарушает передачу инсулинового сигнала в клетку и вызывает эндотелиальную дисфункцию, повреждает функцию β -клеток ПЖ, снижает чувствительность скелетных мышц к инсулину, повышает продукцию провоспалительных адипокинов жировой тканью.

К тому же, вместе с инсулином, глюкагоном, адреналином и гормонами жировой ткани в регуляции эндокринных процессов участвуют мужские и женские половые гормоны, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны.

Целью настоящего обзора литературы было рассмотреть роль гормонов жировой ткани в механизмах развития ожирения, в том числе при ХП, тем более что в последние годы ожирение стали рассматривать в качестве самостоятельного этиологического фактора в развитии ХП и рака ПЖ [6, 14]. Подтверждением тому может быть наличие специфических трансмембранных рецепторов к лептину, которые выявляются не только в жировой ткани, печени, почках, но и в ПЖ, сердце и на поверхности тромбоцитов.

Адипокины, секретируемые жировой тканью, являются не просто резервуаром энергетических ресурсов в форме триглицеролов, но и полноценным эндокринным органом. Они принимают участие в регуляции аппетита, термогенезе, активности прессорных и гипотензивных систем, в метаболизме жиров и углеводов, стимуляции образования провоспалительных цитокинов, среди которых фактор некроза (ФНО) α считается также адипокином, участвующим в формировании хронического системного воспаления.

Роль адипонектина и лептина в патогенезе ожирения изучена в большей мере. Достаточно изученным является адипонектин — гликопротеиновый гормон, открытый в 1995–1996 гг., использующий миоциты и печень в качестве главных мишеней своего влияния. В этих тканях он улучшает чувствительность к инсулину, обладает антиатерогенным эффектом. Адипонектин действует через 5'AMP-протеинкиназу (АМРК), которая ингибирует ацетилкоэнзим-А-карбоксилазу и устраняет торможение β -окисления малонилкоэнзимом А, увеличивает поглощение миоцитами жирных кислот из крови и скорость β -окисления в мышцах, стимулирует потребление глюкозы и ее катаболизм в мышцах и печени.

Адипонектин оказывает противовоспалительный, ангио-, кардиопротекторный и противодиабетический эффект. Это подтверждается негативной корреляцией с уровнем глюкозы, инсулина, триглицеролов, лептина, ФНО- α (угнетая его секрецию). При снижении уровня адипонектина экспрессия ФНО- α в адипоцитах увеличивается, способствуя нарастанию ИР жировой ткани благодаря экспрессии генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза.

Считается, что ФНО- α , продуцируемый жировой тканью, лимфоцитами и моноцитами, отвечает не только за ИР, формирование системного вялотекущего хронического воспаления, но и за дисфункцию β -клеток ПЖ, что несомненно является одним из основных факторов, приводящих к прогрессированию липоидоза, стеатоза при ассоциации ХП с ожирением, СД 2-го типа. На активацию продукции данного цитокина оказывает влияние и концентрация такого адипокина, как апелин.

Апелин — недавно идентифицированный лиганд для ARJ-рецепторов тонкой кишки и гипоталамуса, пропептид, содержащий 77 аминокислотных остатков. Он расщепляется на несколько более коротких пептидов, являющихся лигандами для апелиновых рецепторов. Синтезируется не только в адипоцитах, но и в желудке, сердце, тонкой кишке и гипоталамусе. При введении в желудочки мозга апелин вызывает уменьшение потребления пищи как у сытых, так и у голодных крыс. Эти данные подтверждают возможную роль апелина в контроле пищевого поведения [20]. Комплекс апелин-ARJ экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, влияя на внешнесекреторную функцию ПЖ, участвуя в регуляции фибротических процессов в печени, почках и сердце. Гипотеза о регулирующем эффекте комплекса апелин-ARJ на фибротические процессы в ПЖ основана на выявлении высокой экспрессии коллагена I альфа 1, коллагена IV и уровня протеинов у мышей с ХП. В отличие от способности апелина тормозить процессы фиброза в ПЖ, в печени он их стимулирует [22]. Имеются исследования, указывающие, что апелин ингибирует панкреатическую активацию транскрипционного ядерного фактора κ B в ацинарных и островковых клетках ПЖ [27], что демонстрирует защитный эффект апелина на ткань ПЖ при наличии хронического вялотекущего воспаления. То есть, апелинергическая система является важным компонентом, позволяющим приостановить воспалительные и фибротические изменения при ХП [18], вызванные (в том числе) гипоксией,

ишемией органа [17]. Некоторые авторы рассматривают систему апелин-АРJ в качестве основного медиатора оксидативного стресса в разных тканях, в том числе в эндотелиоцитах, что дает основание предположить, что эндогенный пептид апелин может являться фактором возникновения патологий, связанных с механизмами развития не только неалкогольной болезни печени, стеатоза ПЖ, но и формированием ИР, ожирения, МС, СД 2-го типа. Отмечается его роль в формировании кардиоваскулярной патологии (гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности, АГ, особенно при СД 2-го типа), что важно для трактования механизмов, определяющих клиническую картину ХП, ассоциированного с ожирением, СД 2-го типа, МС, с учетом осложнений со стороны сопутствующих заболеваний.

Увеличение объема висцеральной жировой ткани приводит к системному освобождению белка резистина и проатерогенных интерлейкинов. Обогащенный цистеином 12,5 кДа белок резистин и сходные с ним молекулы представляют собой семейство белков, принимающих участие в процессах воспаления и развития устойчивости к действию инсулина. Он является антагонистом адипонектина. Обладает как паракринным, так и телекринным действием, поскольку имеет рецепторы как в самой жировой ткани, так и в печени. Уровень резистина повышается с увеличением массы тела. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем резистина и уровнями липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак, С-реактивного белка и антропометрическими данными (индексом массы тела, окружностью талии и грудной клетки), а также обратная взаимосвязь — с уровнем липопротеинов высокой плотности, что весьма важно для клинической практики. Обсуждается потенциальная роль этого адипокина в качестве связующего звена между ожирением и СД 2-го типа [25], поскольку в условиях гиперинсулинемии и снижения чувствительности к инсулину в жировой ткани, особенно висцеральной, усиливается липолиз и увеличивается доставка свободных жирных кислот в печень. Печень является первым органом-мишенью действия резистина, ведущего к развитию печеночной ИР [13]. В результате увеличивается содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, формируется гипертриглицеридемия и снижается содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (что представляет собой «атерогенную триаду»). Следовательно, резистин может служить индикатором для определения степени тяжести ИР, ожирения, атеросклероза, интенсивности системного воспаления и при коморбидности с ХП.

Резистин служит промотором созревания жировых клеток и выступает как аутокринный регулятор образования продиабетогенных факторов в жировой ткани. Кроме того, этот адипоцитспецифический гормон может быть охарактеризован как пролиферативный, антиапоптотический, провоспалительный и проангиогенный регулятор [15, 16].

Резистин был выделен в 2001 г. Он секретируется преимущественно преадипоцитами, в меньшей степени — зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации и макрофагами [26]. Именно активированные макрофаги являются источником резистина сыворот-

ки крови взрослого человека, но при этом непременным условием является присутствие цитокинов — ФНО- α и интерлейкина (ИЛ) 6 [19, 21], что свидетельствует в пользу не только локального (в жировой ткани), но и системного характера хронического низкогоуровневого воспалительного процесса.

К настоящему времени открыты и изучаются точки приложения таких гормонов ПЖ, как адиполин — новый адипокин, обладающий противовоспалительными и глюкозопонижающими свойствами, регулирующий обмен углеводов и липидов в печени и жировой ткани и уменьшающий системное воспаление.

Интерес представляет висфатин — белковый гормон, открытый в 2004 г. Вырабатывается висцеральными адипоцитами и действует на те ткани, в которых имеются инсулиновые рецепторы, хотя его рецепторы отличны от инсулиновых. Следовательно, эти гормоны-синергисты не конкурируют за сайты связывания на мембранах клеток-мишеней. Висфатин стимулирует фосфорилирование внутриклеточных белков по тирозину, включая белки-субстраты рецептора инсулина. Его уровень возрастает пропорционально степени ожирения, он контролирует экспрессию адипонектина [24]. В одном из недавних исследований показано, что висфатин активизирует лимфоциты человека, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, а также синтез ко-стимулирующих трансмембранных молекул CD54, CD40 и CD80 [23].

Исходя из представленных литературных источников, большинство гормонов висцеральной жировой ткани оказывают воздействие на ткань ПЖ через реакцию иммунной системы, поддерживая персистенцию хронического системного воспаления. Наряду с другими к ним относятся такие гормоны жировой ткани, как лептин, резистин, висфатин, адипонектин, апелин, адиполин. Различные факторы, приводящие к развитию воспалительных изменений с гибелью ацинарных клеток и заменой их адипоцитами, способствуют формированию жировой дистрофии (замене — *fatty replacement*) с последующим развитием стеатоза ПЖ. Стеатоз является более широким понятием, которое включает паренхиматозное распределение жира (в ацинарных и островковых клетках), а также липоматоз ПЖ, в том числе возникший на фоне воспалительных изменений, происходящих в органе. Развитие таких процессов в итоге может привести к формированию жировой болезни ПЖ. Термин «неалкогольная жировая болезнь ПЖ» предопределяет связь данного состояния с ожирением и другими компонентами МС, исключая врожденную патологию. В связи с этим, по-видимому, неалкогольная жировая болезнь ПЖ должна стать наравне с неалкогольной жировой болезнью печени составной частью МС [4, 7, 13]. В пользу данного мнения свидетельствует также достоверный рост числа пациентов с ИР на фоне стеатоза ПЖ. В данном случае рассматривается сопряженность стеатоза и дисфункции инсулярного аппарата на фоне оказываемого триглицеридами липотоксического воздействия. Рассматривается также возможность оказания паракринного воздействия адипоцитами на инсулярный аппарат ПЖ и формирование дислипидемии как

механизмов сочетанного течения ХП и ожирения. Представленные данные свидетельствуют о достаточной активности и расширении объема научных исследований по ассоциации стеатоза ПЖ, уровня

адипоцитокинов и инкреторной функции ПЖ в контексте возможного патогенеза неалкогольной жировой болезни ПЖ и участия ее в прогрессировании МС.

Литература

1. Бабінець Л. С. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до їх корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 3 (16). — С. 23–25.
2. Бабінець Л.С. Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1. — С. 16–19.
3. Беляева Н. Б. Возможности комплексной терапии хронического билиарного панкреатита на фоне ожирения с включением мультинутриентных функциональных комплексов «Grinization» / Н. Б. Беляева // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 4 (17). — С. 18–20.
4. Губергриц Н. Б. Жировая болезнь поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин, О. А. Бондаренко. — Донецк, ООО «Лебедь». — 2013. — 236 с.
5. Кендзерская Т. Б. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. Б. Кендзерская, Т. Н. Христин, З. А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
6. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной ассоциации панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г. / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1 (30). — С. 5–15.
7. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 4. — С. 32–37.
8. Степанова Е. В. Роль ожирения и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе инсулинорезистентности, метаболического синдрома и резистентной гипертензии / Е. В. Степанова, Н. А. Кравченко // Укр. тер. журн. — 2011. — № 4. — С. 105–113.
9. Ткач С. М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 1 (63). — С. 127–130.
10. Фадеенко Г. Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г. Д. Фадеенко, К. А. Пересоленко, К. Ю. Дубров // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 1. — С. 21–25.
11. Христин Т. Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т. Н. Христин // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6. — С. 79–84.
12. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы, 2006. — 280 с.
13. Христин Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
14. Христин Т. Н. Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературы и собственные данные) / Т. Н. Христин // Крымский терапевтический журнал. — 2013. — № 2. — С. 15–20.
15. Шварц В. Я. Гормон резистин — возможный виновник развития диабета при ожирении / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. — 2009. — № 1. — С. 38–44.
16. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives / M. Dalamaga // Biomark Med. — 2014. — Vol. 8, No 1. — P. 107–118.
17. Han S. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E. W. Englander, G. A. Gomes // American Journal of Physiology. — Gastrointestinal and Liver Physiology. — 2013. — Vol. 305. — G139–G150.
18. Han S. A possible role for hypoxif-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P. 1832–1839.
19. Hartman H. B. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin / H. B. Hartman, X. Hu, K. X. Tyler // J. Biol. Chemistry. — 2002. — Vol. 277, No 22. — P. 19754–19761.
20. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. / C. Knauf, A. Drougard, A. Fourne [et al.] // Horm. Metab. Res. — 2013. — Vol. 45, No 13. — P. 928–934.
21. Lazar M. A. Resistin and obesity-associated insulin resistance / M. A. Lazar // Trends Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 13. — P. 18–23.
22. Melgar-Lesmes P. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells / P. Melgar-Lesmes, G. Casals, M. Pauta // Endocrinology. — 2010. — Vol. 151. — P. 5306–5314.
23. Moschen A. R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178, No 3. — P. 1748–1758.
24. Qiao L. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding

protein alpha transcriptional complex / L. Qiao, J. Shao // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, No 52. — P. 39915–39924.

25. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance / A. Sahu // Front. Neuroendocrinol. — 2003. — Vol. 24, No 4. — P. 225–253.

26. Shuldier A. Resistin, obesity and insulin resistance / A. Shuldier, R. Yang, D. W. Gong // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1345–1346.

27. Thrower E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelic, S. Z. Husain // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 484–489.

УДК 616.37–002.2+616–056.52]–02:[612.018:611–018.26]:611.3

RU **Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения**

Т. Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, адипоцитокينات, хроническая системная малоуровневая воспалительная реакция, сахарный диабет 2-го типа, рак поджелудочной железы

Цель работы — рассмотреть роль гормонов жировой ткани в механизмах развития ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа при хроническом панкреатите.

Материалы и методы. Представлен обзор литературных источников, указывающих на значение висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности, дислипидемии, в том числе атерогенной, с учетом возможной инфильтрации адипоцитами ткани поджелудочной железы.

Освещено участие некоторых адипоцитокитов жировой ткани в развитии ожирения при хроническом панкреатите. Показано, что в ряде случаев гормоны висцеральной жировой ткани, проникая через воротную вену в печень, а затем в поджелудочную железу, усугубляют течение системного хронического воспаления, присущего хроническому панкреатиту, формируют стеатоз и развитие жировой болезни поджелудочной железы.

Вывод. Литературные источники свидетельствуют о ведущей роли висцеральной жировой ткани, ее гормонов в формировании ожирения при хроническом панкреатите. Из-за инфильтрации адипоцитами ткани печени и поджелудочной железы развивается липоидоз, стеатоз. При прогрессировании процесса может развиваться сахарный диабет 2-го типа, жировая болезнь печени, поджелудочной железы или рак данных органов. Следовательно, возникает необходимость в проведении серьезных дифференцированных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на пропаганду здорового образа жизни, на улучшение качества жизни пациентов, страдающих хроническим панкреатитом.

УДК 616.37–002.2+616–056.52]–02:[612.018:611–018.26]:611.3

UA **Значимость гормонов висцеральной жировой ткани у розвитку коморбидності хронічного панкреатиту та ожиріння**

Т. М. Христич

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, адипоцитокіни, хронічна системна низькоінтенсивна запальна реакція, цукровий діабет 2-го типу, рак підшлункової залози

Мета роботи — розглянути роль гормонів жирової тканини в механізмах розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу при хронічному панкреатиті.

Матеріали і методи. Наведено огляд літературних джерел, які вказують на значимість висцеральної жирової тканини у розвитку інсулінорезистентності, дисліпідемії, зокрема атерогенної, з урахуванням можливої інфільтрації адипоцитами тканини підшлункової залози. Висвітлено участь деяких адипокінів жирової тканини у розвитку ожиріння при хронічному панкреатиті. Показано, що в деяких випадках гормони висцеральної жирової тканини, проникаючи через ворітну вену у печінку, підшлункову залозу, погіршують перебіг системного запалення, яке характерне для хронічного панкреатиту, формують стеатоз та розвиток жирової хвороби підшлункової залози.

Висновок. Літературні джерела свідчать про ведучу роль жирової тканини, її гормонів у формуванні ожиріння при хронічному панкреатиті. Через інфільтрацію адипоцитами тканини підшлункової залози та печінки виникає ліпоїдоз, стеатоз. При прогресуванні процесу може розвинутиися цукровий діабет 2-го типу, жирові хвороби печінки, підшлункової залози або рак цих органів. Відтак, виникає необхідність у проведенні серйозних диференційованих профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на пропаганду здорового способу життя, на покращення якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом.

EN Important role of visceral fat tissue hormones in development of comorbid chronic pancreatitis and obesity

T. N. Hristich

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, obesity, adipocytokines, low-intensity chronic systemic inflammatory response, type 2 diabetes mellitus, pancreatic cancer

Aim of this paper is to consider the role of hormones of the adipose tissue in mechanisms of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus upon chronic pancreatitis. Materials and methods. The literature review indicates the value of visceral fat in the development of insulin resistance, dyslipidemia, including atherogenic one, taking into account the possible infiltration of pancreatic tissue by adipocytes. Participation of some

adipocytokines of adipose tissue in the development of obesity upon chronic pancreatitis is highlighted. It is shown that in some cases the hormones of visceral adipose tissue, penetrating through the portal vein to the liver and then to the pancreas, aggravated the course of systemic chronic inflammation of the inherent chronic pancreatitis, promote steatosis and development of fatty pancreatic disease.

Conclusion. Literary sources indicate the leading role of visceral adipose tissue and its hormones in the formation of obesity in chronic pancreatitis. Due to the infiltration of the pancreatic tissue by adipocytes, lipoidosis and steatosis develop. With the progression of the process type 2 diabetes mellitus, fatty liver or pancreatic disease, or cancer of these organs. Consequently, there is a need for serious differentiated preventive and curative measures aimed at promoting a healthy lifestyle to improve the quality of life of patients suffering from chronic pancreatitis.

Патогенетичні та клінічні особливості залізодефіцитної анемії на тлі хронічного панкреатиту

А. С. Бабінець, М. В. Палихата

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, анемія, залізодефіцит, сидеропенія, трансферин

Хронічний панкреатит (ХП) належить до найскладніших поліетіологічних і поліморбідних захворювань. Його розповсюдженість серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,7%, а серед хворих гастроентерологічного профілю досягає 6,0–9,0% [2, 8].

За даними ВООЗ, отриманими впродовж 1993–2005 рр., на анемію страждає близько 24,8% населення планети. Левова частка анемій в світі припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА). За статистичними даними, у 2013 р. в Україні їх поширеність становила 1084,40 на 100 000 населення, що відповідає 1,08%, з яких ЗДА — 93,3% [7].

Анемія, що виникає на тлі ХП, має мультифакторну природу. Поєднання цих нозологій потребує більшої уваги з боку лікарів, адже у таких пацієнтів частіше зустрічаються наступні стани: когнітивні порушення у молодих жінок, більший ризик летальності та госпіталізацій у дорослих і, особливо, у пацієнтів літнього віку, порушення терморегуляції, дисфункція імунної системи, шлунково-кишкові розлади, інфекція *Helicobacter pylori* [7, 8].

При захворюваннях підшлункової залози (ПЗ) її функціональна активність знижується, наслідком чого є порушення травлення в цілому з розвитком мальдигестії, вторинної мальабсорбції і, як результат, — трофологічної недостатності (ТН). Традиційно ТН поділяють на два основних типи — первинну (дефіцит надходження харчових речовин) і вторинну (розвивається на тлі якого-небудь захворювання). Патогенез вторинної ТН включає три механізми: гіперметаболізм, мальабсорбцію і різні порушення харчування. Дійсно, для більшості хворих на ХП характерне поєднання двох провідних механізмів — мальабсорбції і порушення харчування. Мальабсорбція обумовлена панкреатичною мальдигестією, яка може бути первинною, зумовленою недостатнім надходженням панкреатичних ферментів в просвіт дванадцятипалої кишки, або вторинною, викликаною розладами механізмів активації та/або інактивації ферментів, сегрегації, пасажу та ін. Порушення харчування обумовлені в першу чергу ситофобією, під якою розуміють свідому відмову або мінімізацію обсягу і частоти прийому їжі внаслідок постпрандіального посилення болю [9].

Центральне місце в різноманітних патогенетичних і клінічних проявах мальнутриції при патології ПЗ, зазвичай, посідає білково-енергетична недостатність (БЕН). Згідно із МКХ-10 виділяють три форми цієї недостатності: аліментарний маразм, квашиоркор або змішаний варіант.

Маразм — стан енергетичного дефіциту або поєднання цього дефіциту зі зменшенням периферичних запасів білка. Квашиоркор — дефіцит вісцеральних білків. Вважають, що маразм є адекватною адаптивною реакцією на стрес, тобто на порушення харчування. Квашиоркор — результат недостатньої адаптивної функції, особливо адренкортикоїдної системи. Маразм діагностують здебільшого за антропометричними показниками, а квашиоркор — за біохімічними показниками білкового обміну.

Одним з частих, практично обов'язкових, ранніх проявів мальнутриції при захворюваннях ПЗ є астенія, яка обумовлена як БЕН, так і дефіцитом ряду вітамінів, макро- і мікроелементів (особливо натрію, калію, заліза, магнію, селену, цинку та ін.), карнітину [6].

Залізо є життєво важливим для всіх живих організмів, оскільки воно бере участь у багатьох метаболічних процесах, зокрема транспорті кисню, синтезі ДНК і перенесенні електронів. При його недостатній кількості виникає ЗДА, критеріями якої виступає зниження рівня гемоглобіну, наявність мікроцитозу та знижений рівень феритину [7].

Загальний вміст заліза в тілі людини з масою тіла 70 кг становить близько 4 г. Незважаючи на те, що поглинається тільки 1 мг заліза за добу для підтримки рівноваги, внутрішня його потреба більша — 20–25 мг. Еритроцити живуть 120 днів, так що 0,8% червоних кров'яних клітин руйнуються і замінюються щодня. В 5 л об'єму крові міститься 2,5 г заліза, включеного в гемоглобін, з щоденним використанням 20 мг для його синтезу і розпаду, і ще 5 мг для інших потреб. Велика частина цього заліза проходить через плазму крові для реутилізації, а все інше накопичується у вигляді феритину або гемосидерину.

У здорових людей концентрація заліза ретельно регулюється клітинами в проксимальних відділах тонкої

кишки, які змінюють його всмоктування, щоб відповісти втраті елементу. Помилки в балансі заліза можуть призвести або до ЗДА, або до гемосидерозу [11].

Поглинання двовалентного і тривалентного заліза в проксимальних відділах тонкої кишки відбувається двома різними шляхами. Обидві хімічні форми поглинаються неконкурентно в клітинах слизової оболонки дванадцятипалої і тонкої кишки. Багато з факторів, які змінюють поглинання негемового заліза, мало впливають на поглинання заліза гема через відмінності в їх хімічній структурі. Одне із досліджень показало, що тривалентне залізо використовує β_3 -інтегрин і білок мобілферин, у той час як двовалентне залізо — DMT-1 (двовалентний переносник заліза — divalent metal transporter-1), щоб проникати в клітини. Залізо вивільняється з гема в ентероциті за допомогою гемоксигенази, а потім переноситься в організмі як негемове. Є й інші білки, які, мабуть, пов'язані з поглинанням заліза. Це стимулятори транспорту заліза (SFT — stimulators of iron transport), які сприяють збільшенню абсорбції обох видів елементу, і гефестин, який є важливим у перенесенні заліза з ентероцитів у плазму крові. Взаємозв'язок і взаємодія між описаними білками поки що невідомі і в даний час вивчаються в ряді лабораторій. Більшість заліза, яке доставляється в усі клітини організму, пов'язане з трансферином; доставка здійснюється двома шляхами: класичним — через рецептори трансферину (з високою спорідненістю і низькою проникністю) і шляхом, не залежним від рецептора трансферину (низька спорідненість з високою проникністю) [11].

Причинами порушень у цій системі і виникненні залізодефіциту є такі чинники: аліментарні (порушення надходження заліза з їжею і всмоктування заліза в кишечнику); вегетаріанство (вживання тільки рослинної їжі); одноманітна дієта з підвищеним вмістом жирів і вуглеводів; спадкові порушення транспорту заліза (зниження активності ферментів, що переносять залізо з порожнини кишечника в кров); порушення всмоктування заліза внаслідок патології шлунково-кишкового тракту — видалення шлунка або його частини, рак шлунка, видалення частини кишечника, ХП, муковісцидоз, целіакія, ентеропатії; хронічні втрати крові різного генезу [7].

Клінічна класифікація ЗДА включає в себе доклінічну стадію (прелатентний та латентний залізодефіцит), клінічну стадію (неускладнена та ускладнена форми) та змішані форми (поєднання ЗДА з дефіцитом вітамінів, мікроелементів). Ступінь тяжкості перебігу (легкий, середній, тяжкий і надтяжкий) визначають за результатами комплексної оцінки показників анемії та обміну заліза [5].

Клінічні прояви ЗДА складаються з загальних симптомів анемії, сидеропенічного синдрому, метаболічних порушень [4].

Шкіра та слизові оболонки. Може змінюватися колір шкіри: блідість є непрямим свідченням анемії (можливо, через дефіцит заліза, вітаміну B_{12} , фолієвої кислоти), блідість кон'юнктиви. Стоншення шкі-

ри, частіше мозаїчне, свідчить про білкову недостатність; при огляді ротової порожнини спостерігають тріщини в куточках рота, відзначають підвищену схильність до пародонтозу та карієсу.

Язик. Зміна сприймання смаку: хворі мають бажання їсти крейду, глину, вапно, землю тощо.

Нігті, волосся, зуби. Для синдрому мальнутриції типові ламкі та смугасті нігті, тонке волосся, яке легко випадає, що пов'язують переважно з дефіцитом кальцію та заліза, а також марганцю. При дефіциті заліза можуть розвиватися тяжкі дистрофічні зміни нігтів за типом койлоніхій (ложкоподібні нігті).

Очі. Синювате забарвлення склер виявляють у 87% хворих на ЗДА [4].

М'язи. Симптомами БЕН є гіпотрофія м'язів: запалі щок, нечіткість контурів м'язів верхніх кінцівок, зменшення об'єму м'язів сідниць, а також скронового, дельтоподібного та чотириголового м'язів, слабкість м'язів при ходьбі, дисфагія на межі гортаноглотки та стравоходу (синдром Пламмера — Вінсона). Наявність ЗДА знижує продуктивність праці, змушуючи м'язи залежати від анаеробного метаболізму більшою мірою, ніж у здорових людей. Ця зміна, як вважають, пов'язана з дефіцитом дихальних ферментів, що містять залізо [11].

Кісткова система. У дослідженнях Л. С. Бабінець встановлено з різним ступенем достовірності зниження вмісту гемоглобіну та заліза сироватки крові при ХП по мірі зниження кісткової маси. В групі хворих з достовірним остеопорозом констатовано анемію середнього ступеня із рівнем заліза практично нижче нижньої межі норми. Також прогресивно знижувався рівень колірного показника. В групах остеопенії II і III ступеня, а також остеопорозу він свідчив про гіпохромність анемії [1].

Нервова система. Порушення толерантності до холоду розвивається в однієї п'ятої хворих з хронічною ЗДА і проявляється вазомоторними розладами, неврологічними болями або онімінням і поколюванням [11]. У переважної більшості хворих на ЗДА (98%) відбувається ураження периферичного відділу нервової системи у вигляді явної (73,5%) та субклінічної (24,5%) форм поліневропатії [3].

Кров. При порушенні всмоктування заліза, а також при дефіциті піридоксину розвивається мікроцитарна анемія. Вона є частим супутником ХП, стає більш вираженою при порушенні складу кишкової флори, тоді ж частіше розвивається залізодефіцит [4].

Імунна система. Є повідомлення про те, що у пацієнтів із залізодефіцитом є схильність до інфекцій. Проте, через наявність інших чинників, у даний час недостатньо інформації для встановлення, що порушення безпосередньо пов'язані з цим.

Висновок. Отже, дефіцит заліза з анемією або без неї часто викликаний захворюваннями органів травлення, зокрема, ХП, і завжди повинен бути дослідженим з двох причин: він має вплив на якість життя пацієнта і він може бути наслідком такого серйозного захворювання, як рак [10]. Саме тому лікарю важливо при ХП вчасно діагностувати ознаки ЗДА для ефективного лікування і попередження ускладнень ХП.

Література:

1. Бабінець Л. С. Взаємозв'язок стану кісткової тканини, параметрів анемії та білкового статусу при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець // Український морфологічний альманах. — 2008. — Том 6, № 3. — С. 93–95.
2. Бабінець Л. С. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець, З. Я. Пінкевич // Здоров'я України. — 2013. — № 4. — С. 46–48.
3. Гаврилів І. Р. Клініко-діагностичні особливості ураження нервової системи при залізодефіцитній анемії: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / І. Р. Гаврилів. — Харків, 2009. — 391 с.
4. Гайдукова С. М. Залізодефіцитна анемія: навчальний посібник для студентів і лікарів / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, І. В. Колесник. — К.: Науковий світ, 2001. — 132 с.
5. Князькова І. І. Сучасні підходи до лікування анемії / І. І. Князькова // Ліки України — 2010. — №7. — С. 52–56.
6. Мнушко З. М. Сегментація потенційних споживачів лікарських препаратів заліза на підставі даних про

- поширеність залізодефіцитної анемії // З. М. Мнушко, А. О. Вальдовський / Запорізький медичний журнал. — 2013. — № 4 (79). — С. 21–24.
7. Наказ МОЗ України від 2.11.2015 р. № 709 // Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія».
8. Савустьяненко А. В. К вопросу о хроническом панкреатите: срез знаний — 2011 / А. В. Савустьяненко // Новини медицини та фармації. — 2011. — № 18 (387).
9. Трофологическая недостаточность и хронический панкреатит / А. Б. Москалева, Н. А. Семашко, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый / Газета «Новини медицини та фармації». Гастроентерология (тематический номер). — 2008. — № 264.
10. Gisbert J. P. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases / J. P. Gisbert, F. Gomollón // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, No 37. — P. 4638–4643.
11. Harper J. L. Iron Deficiency Anemia / J. L. Harper, M. E. C. Emmanuel, C. Besa // Medscape Medical News. — 2015.

УДК 616.155.194.8–02:616.37–002.2–06:616.12–005.4

УДК 616.155.194.8–02:616.37–002.2–06:616.12–005.4

UA Патогенетичні та клінічні особливості залізодефіцитної анемії на тлі хронічного панкреатиту

Л. С. Бабінець, М. В. Палихата

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, анемія, залізодефіцит, сидеропенія, трансферин

Одним з провідних факторів виникнення анемії на тлі хронічного панкреатиту є атрофічні зміни слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, хронічні ентерити, які супроводжуються прискореним проходженням хімусу в порожнині кишечника, синдром мальабсорбції. У здорових людей концентрація заліза ретельно регулюється клітинами в проксимальних відділах тонкої кишки, які змінюють його всмоктування, щоб відповідати втраті елементу. Помилки в балансі заліза нерідко призводять до залізодефіцитної анемії. В пацієнтів з такою патологією частіше зустрічаються когнітивні порушення, більший ризик летальності та госпіталізацій у дорослих, особливо у пацієнтів літнього віку, порушення терморегуляції, дисфункція імунної системи, шлунково-кишкові розлади, інфекція *Helicobacter pylori*.

RU Патогенетические и клинические особенности железодефицитной анемии на фоне хронического панкреатита

Л. С. Бабинец, М. В. Палихата

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, анемия, железодефицит, сидеропения, трансферрин

Одним из ведущих факторов возникновения анемии на фоне хронического панкреатита являются атрофические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, хронические энтериты, которые сопровождаются ускоренным прохождением химуса в тонкой кишке, синдромом мальабсорбции. У здоровых людей концентрация железа тщательно регулируется клетками в проксимальной части тонкого кишечника, которые изменяют его потребление, чтобы соответствовать потерям элемента. Ошибки в балансе железа нередко приводят к железодефицитной анемии. У пациентов с такой патологией чаще встречаются когнитивные расстройства, более высокий риск смертности и госпитализаций у взрослых, особенно у больных пожилого возраста, нарушения терморегуляции, дисфункция иммунной системы, желудочно-кишечные расстройства, инфекция *Helicobacter pylori*.

EN

Pathogenetic and clinical features of iron deficiency anemia on the background of chronic pancreatitis

L. S. Babinets, M. V. Palykhata

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

Key words: chronic pancreatitis, anemia, iron deficiency, sideropenia, transferrin

One of the leading reasons of anemia on the background of chronic pancreatitis is the atrophic changes

of the mucous membrane of the gastrointestinal tract, chronic enteritis, accompanied by accelerated passage of chyme in the intestine, malabsorption syndrome. In healthy people, the concentration of iron is carefully regulated by cells in the proximal part of the small intestine, which regulate its intake to match the loss of element. Errors in iron balance frequently lead to iron deficiency anemia. Patients with iron deficiency anemia often have the following states: cognitive disorders, greater risk of mortality and hospitalizations among adults and, especially, old people, violation of thermoregulation, dysfunction of the immune system, gastro-intestinal disorders, *Helicobacter pylori* infection.

Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті

О. В. Ротар

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тонка кишка, перекисне окиснення, глутатіон, N-ацетилцистеїн

Вступ. Системі глутатіону належить ключова роль в антиоксидантному захисті тканин тонкої кишки (ТК) при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини [1, 7, 8]. При надмірній активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у хворих з гострим некротичним панкреатитом (ГНП) швидко виснажується запас антиоксидантів (АО), зокрема і глутатіону, що призводить до пошкодження клітинних мембран ентероцитів і розвитку ентеральної недостатності [4]. Один із небагатьох лікарських препаратів, що здатні збільшувати ендогенний вміст відновленого глутатіону (ВГ), є N-ацетилцистеїн (НАС) [1, 6].

Мета роботи. Вивчити порушення антиоксидантної системи ТК при ГНП та оцінити ефективність їх корекції НАС.

Матеріал і методи. Робота виконана на білих щурах — самцях лінії Вістар, масою 200–250 г. Тварини розподілені на чотири групи: контрольна (І група), лапаротомія (ІІ група), індукція ГНП L-аргініном за методом Р. Негуї et al. (2004) [5] (ІІІ група), ГНП і внутрішньоочеревинне введення НАС (флуїмуцил, фірми «Zambon Grup», Італія) із розрахунку 70 мг/кг/добу у два введення (ІV група). Тварин виводили з експерименту через 6, 12, 24, 48 годин шляхом передозування тіопенталу натрію. Експерименти проводили відповідно до положень Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986, директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 і наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Проводили макроскопічне і гістологічне дослідження тканин підшлункової залози (ПЗ) і ТК. Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз [4]. ВГ визначали в тканинах печінки, ТК, ПЗ та венозній крові. У тканинах ТК визначали також малоновий діальдегід (МД), дієнові кон'югати (ДК), каталазу [2]. Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично із використанням критерію (t) Ст'юдента при нормальному розподілі величин, що аналізуються, та критерію Вілкоксона — при відхиленні від нормального розподілу. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. В інтактних тварин (І група) вміст ВГ у тканинах печінки був значно

вищий, ніж у тканинах ПЗ і ТК (табл. 1) і становив у середньому ($7,11 \pm 0,17$) мкмоль/г тканини, що відповідає даним [1, 5, 6], згідно з якими майже 90% циркулюючого ВГ синтезується в печінці і 50–60% його поступає з жовчю в ТК, де утилізується слизовою оболонкою для детоксикації. Концентрація ВГ у тканинах ТК становила ($2,62 \pm 0,12$) мкмоль/г. Після лапаротомії в тварин ІІ групи вміст ВГ зменшувався у тканинах ПЗ на 21,6% ($p < 0,05$) і тканинах ТК — на 26,25% ($p < 0,05$). Поряд із цим синтез ВГ у печінці і його системна циркуляція практично не порушувалися (табл. 1). Після індукції ГНП (ІІІ група) зменшується вміст ВГ у печінці на 26,6% ($p < 0,05$), що зумовлено в першу чергу підвищенням використання ВГ, який доставляється кров'ю, другими органами, зокрема тканинами ПЗ і ТК. При цьому концентрація ВГ у сироватці крові зменшилася на 32,4% ($p < 0,05$), у тканинах ПЗ на 45,42% ($p < 0,02$) і практично в два рази — у тканинах ТК ($p < 0,01$). ГНП супроводжується екстравазацією рідини в «третій простір», гіповолемією і циркуляторним шоком [4]. Розвивається ішемія ПЗ і органів черевної порожнини, у першу чергу ТК, що зумовлено особливістю її кровопостачання [4]. При наступній реперфузії в перші 48 годин ГНП утворюються і накопичуються активні форми кисню і ліпоперокси. Так вміст МД в тканинах ТК уже через 6 годин підвищився на 35,6% ($p < 0,05$), через 24 години — на 48,3% ($p < 0,02$) і залишався стабільно високим ($9,63 \pm 0,16$) нмоль/г білка, контроль — ($5,61 \pm 0,41$) нмоль/г білка ($p < 0,01$) на 48-му годину експерименту (табл. 2). Подібні зміни відбуваються із проміжними продуктами ПОЛ — ДК. Інактивація продуктів ПОЛ у тканинах здійснювалася глутатіон-залежним відновленням ліпопероксидів і пероксиду водню, що каталізується глутатіонпероксидазою, з утворенням окисненої форми глутатіону (GSSG), спиртів і води [8], і каталазою. При цьому запаси АО в тканинах ТК прогресивно падають і на 48-му годину експерименту вміст ВГ становив тільки 43,13% ($p < 0,02$), а каталази — 40,5% ($p < 0,01$) показників тварин контрольної групи (табл. 2). Одним із факторів, що обмежує відновлення вмісту ВГ в печінці та других органах, є зменшення швидкості біосинтезу ВГ за рахунок дефіциту амінокислот —

попередників ВГ. НАС легко проникає в клітини і в результаті деацетиляції перетворюється в цистеїн, що є попередником ВГ. Введення дослідним тваринам IV групи НАС у дозі 70 мг/кг/добу підвищує синтез і відновлює, хоча і не повністю, запас ВГ (табл. 1). Через 48 годин після індукції ГНП вміст ВГ у печінці підвищився в порівнянні з тваринами III групи на 16,47% ($p < 0,05$), у сироватці крові на 25,93% ($p < 0,02$), але залишався нижчим показників контрольної групи. Поряд із цим після введення НАС відбувалося більш значне відновлення запасів АО у тканинах ТК (табл. 2), у першу чергу ВГ. Вміст цього трипептиду в тканинах ТК протягом експерименту прогресивно збільшувався, був вірогідно ($p < 0,05$) вищим

показників тварин III групи, і на кінець експерименту становив ($2,37 \pm 0,07$) мкмоль/г, що практично не відрізняється від показника контрольної групи. Активність каталази у 2,46 рази ($p < 0,01$) перевищувала показник тварин III групи. Відновлення фонду АО сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ (табл. 2), що попереджує їх токсичну дію на тканини ТК і ПЗ. Концентрація МД і ДК у тканинах ТК падала уже через 6 годин після введення НАС і протягом експерименту знаходилася в межах показників контрольної групи. У тканинах ПЗ зменшувалася частота і площа жирових некрозів та крововиливів, клітинна інфільтрація, набряк стінки і укривання виразками слизової оболонки ТК (табл. 3).

Таблиця 1

Метаболізм ВГ в експериментальних тварин з гострим панкреатитом ($M \pm m$)

Групи тварин	Печінка, мкмоль/г	ПЗ, мкмоль/г	ТК, мкмоль/г	Сироватка крові, мкмоль/л
I	$7,11 \pm 0,11$	$5,24 \pm 0,22$	$2,62 \pm 0,12$	$92,6 \pm 5,2$
II	$6,92 \pm 0,28$	$4,11 \pm 0,26^*$	$1,78 \pm 0,18^*$	$89,6 \pm 7,3$
III	$5,22 \pm 0,22^*$	$2,86 \pm 0,31^*$	$1,43 \pm 0,17^*$	$62,6 \pm 6,5^*$
IV	$6,08 \pm 0,15^{**}$	$3,42 \pm 0,25^*$	$2,37 \pm 0,07^{**}$	$78,4 \pm 8,4$

Примітки: I — контрольна група; II — тварини після лапаротомії; III — тварини з ГНП; IV — тварини з ГНП, яким вводився НАС; * — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи тварин; ** — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками тварин III групи.

Таблиця 2

Динаміка показників прооксидантної і антиоксидантної систем тварин з гострим панкреатитом при лікуванні N-ацетилцистеїном ($M \pm m$)

Термін спостереження	МД, нмоль/г білка		ДК, нмоль/г білка		Каталаза, мкмоль/хв/мг білка		ВГ, мкмоль/г	
	I		I		I		I	
	$5,61 \pm 0,41$		$8,13 \pm 0,91$		$542 \pm 11,4$		$2,62 \pm 0,12$	
	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV
Через 6 год	$7,61 \pm 0,42^*$	$5,88 \pm 0,29$	$9,54 \pm 0,31$	$7,43 \pm 1,11$	$305 \pm 31,4^*$	$455 \pm 21,4^{**}$	$1,93 \pm 0,11^*$	$1,76 \pm 0,17^*$
Через 12 год	$7,22 \pm 0,72$	$6,08 \pm 0,44$	$8,95 \pm 0,44$	$7,49 \pm 0,79$	$302 \pm 28,8^*$	$402 \pm 17,9$	$1,86 \pm 0,14^*$	$2,12 \pm 0,12$
Через 24 год	$8,32 \pm 0,62^*$	$5,76 \pm 0,31^{**}$	$9,62 \pm 0,36$	$6,26 \pm 0,91^{**}$	$263 \pm 14,7^*$	$356 \pm 22,3^{**}$	$1,43 \pm 0,12^*$	$2,19 \pm 0,11^{**}$
Через 48 год	$9,63 \pm 0,16^*$	$5,46 \pm 0,98^{**}$	$9,44 \pm 0,48$	$6,82 \pm 0,56^{**}$	$220 \pm 32,4^*$	$460 \pm 41,7^{**}$	$1,36 \pm 0,09^*$	$2,37 \pm 0,07^{**}$

Примітки: I — контрольна група; III — тварини з ГНП; IV — тварини з ГНП, яким вводився НАС; * — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи тварин; ** — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками тварин III групи.

Таблиця 3

Вплив НАС на макроскопічні та мікроскопічні зміни тканин ПЗ і ТК у тварин із гострим експериментальним панкреатитом ($M \pm m$)

	Групи тварин			
	I	II	III	IV
	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)
	Тканини ПЗ, макроскопічні ознаки			
Набряк, бали	0	$1,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,1$
Жировий некроз, бали	0	0	$1,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3^*$
Геморагії, бали	0	0	$1,7 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2^*$
	Тканини ПЗ, мікроскопічні ознаки			
Набряк, бали	0	$1,2 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$
Судинні зміни, бали	0	0	$1,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1^*$
Ознаки запалення, бали	0	$0,2 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$
Ацинарний некроз, бали	0	$0,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3$
	Тканини ТК, макро- і мікроскопічні зміни			
Набряк, бали	0	$1,2 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
Геморагії, бали	0	0	$1,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1^*$
Укривання виразками, бали	0	0	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,2$
Асцит, мл	0	$1,5 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,3^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ у порівнянні з показниками тварин III групи.

Висновки. У перші 48 годин ГНП розвивається дефіцит ВГ в організмі, що супроводжується токсичною дією продуктів ПОЛ на слизову оболонку ТК і запальний процес в ПЗ. Введення НАС у дозі 70 мг/кг/добу тваринам з ГНП приводить до

швидкого і значного підвищення вмісту ВГ в просвіті і слизовій оболонці ТК, що зменшує ступінь пошкодження слизової оболонки вільними радикалами кисню і покращує перебіг запального процесу в ПЗ.

Література:

1. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме / С. Н. Авдеев, С. З. Батын, З. М. Маржоева, А. Г. Чучалин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 3–10.
2. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навчально-методичний посібник / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеев, Ю. Е. Роговий, А. В. Щербініна [та ін.]. — Чернівці, 2002. — 42 с.
3. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis / E. Dumlu, M. Tokac, B. Bozkurt [et al.] // Clinics (Sao Paulo). — 2014. — Vol. 69. — P. 677–682.
4. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with acute pancreatitis / H. Baser, U. Can, D. Karasoy [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. — 2016. — Vol. 79. — P. 23–28.
5. L-arginine-induced experimental pancreatitis / P. Hegyi, J. Pakonczay, R. Sari [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 2003–2009.
6. N-acetylcysteine attenuates reactive-oxygen-species-mediated endoplasmic reticulum stress during liver ischemia-reperfusion injury / Y. Sun, L. Pu, L. Lu [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 289–298.
7. Oxidative stress markers in laparoscopic vs. open appendectomy for acute appendicitis: a double-blind randomized study / R. Aktimur, A. Gokakin, K. Deveci [et al.] // J. Minim. Access. Surg. — 2016. — Vol. 12. — P. 143–147.
8. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Pérez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // Redox Biol. — 2015. — Vol. 5. — P. 1–14.

УДК 616.36–002–085.24

UA **Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті**

О. В. Ротар

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тонка кишка, перекисне окиснення, глутатіон, N-ацетилцистеїн

Експериментальний гострий некротичний панкреатит призводить до дефіциту відновленого глутатіону в підшлунковій залозі, тонкій кишці, печінці та крові, що зумовлено нейтралізацією ліпопероксидів і активних форм кисню. Введення N-ацетилцистеїну 70 мг/кг/добу збільшує вміст відновленого глутатіону в слизовій оболонці тонкої кишки, зменшує ступінь її пошкодження вільними радикалами кисню і покращує перебіг запального процесу в підшлунковій залозі.

EN **Disorders of antioxidant defense in small intestine and its correction during acute necrotizing pancreatitis**

O. V. Rotar

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: acute necrotizing pancreatitis, small intestine, peroxidation, glutathione, N-acetylcysteine

Experimental acute pancreatitis leads to deficit of reduced glutathione in pancreas, small intestine, liver and blood, which are caused by neutralization of lipoperoxides and active forms of oxygen. Administration of N-acetylcysteine 70 mg/kg/day increases amount of reduced glutathione in mucosal layer of small intestine, decreases level of its injury by free oxygen radicals and ameliorate inflammation process in pancreas.

УДК 616.36–002–085.24

RU **Нарушения антиоксидантной защиты тонкой кишки и их коррекция при остром некротическом панкреатите**

А. В. Ротарь

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, тонкая кишка, перекисное окисление, глутатион, N-ацетилцистеин

Экспериментальный острый панкреатит приводит к дефициту восстановленного глутатиона в поджелудочной железе, тонкой кишке, печени и крови, что обусловлено нейтрализацией липопероксидов и активных форм кислорода. Введение N-ацетилцистеина 70 мг/кг/сутки увеличивает содержание восстановленного глутатиона в слизистой оболочке тонкой кишки, уменьшает степень её повреждения свободными радикалами кислорода и улучшает течение воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Диагностическое значение изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы

А. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹, А. В. Смирнова^{1, 2}, А. С. Гуляев^{1, 3},
Е. А. Дубцова¹, К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹

¹Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

²Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

³Институт биологии гена РАН, Москва

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, рак головки поджелудочной железы, кистозные образования, матриксные металлопротеиназы

Введение. Хронический панкреатит (ХП), связанный с употреблением алкоголя, является серьезной медико-социальной проблемой [1]. Установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) в течение 20 лет повышается в 5 раз [8, 17]. Рак ПЖ, развивающийся на фоне ХП, может быть связан с процессом хронического воспаления и имеет крайне неблагоприятный клинический прогноз [10].

Воспаление как защитно-приспособительный биологический механизм имеет значение для поддержания структурно-морфологического гомеостаза ткани, в том числе и ПЖ [3, 8, 10]. В норме при воспалении гиперпролиферация направлена на восполнение полноценного и функционально зрелого участка пораженной ткани [7]. Интенсивность воспалительной реакции обусловлена наличием в очаге повреждения фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor — TNF α), который в нормальных условиях позволяет тканям провести восстановление поврежденного участка и таким образом является фактором ограничения опухолевого роста [4, 8, 15].

При рецидивирующем течении воспаления и/или объемных изменениях тканей возникают расстройства хемокиновой стимуляции и начинают преобладать процессы аутолиза тканей из-за действия веществ, выделяемых иммунокомпетентными клетками [15]. Длительную сверхвысокую концентрацию TNF α в очаге воспаления рассматривают как неблагоприятный прогноз для разрешения острой воспалительной реакции и фактор активного роста опухолей в последующее время [8, 15]. Это связано с тем, что происходит изменение синтеза белка NF κ B, который активирует систему матриксных металлопротеиназ (ММР) и синтез TGF β . Белок TGF β способствует ускоренной трансформации клеток в очаге воспаления [3, 4, 8, 10, 15].

В физиологических условиях взаимосвязь клеток друг с другом обеспечивается белками адгезии и целой системой ММР, которые участвуют в ингибировании и активации апоптоза, сдерживая рост трансформированных клеток, способствуют расщеплению мембран-

ных рецепторов, выбросу апоптозных лигандов (таких как TNF α -инициированный FasL), а также участвуют в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [9, 14]. Регуляторами системы ММР являются тканеспецифические ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ — tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) [5, 6, 13, 18]. Таким образом, наличие сверхактивного ответа иммунокомпетентных клеток в ответ на хемокиновые стимулы, истощение тканей на фоне воспалительной реакции и связанные с этим процессы трансформации клеток, а также нарушение физиологического процесса ремоделирования тканей является важным этапом в формировании активно метастазирующих опухолей.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования был анализ изменения содержания в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММР-2 и ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ 2-го типа (TIMP-2) и TNF α , а также оценка их возможного применения для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы. Количественный анализ ММР-2 и ММР-9, TIMP-2, а также TNF α был проведен на базе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ сотрудниками отделения патологии ПЖ, лаборатории научно-диагностических и доклинических исследований в период 2014–2016 гг. Возраст обследуемых пациентов варьировал от 35 до 56 лет и составлял в среднем (51 ± 13) лет (мужчины — 31 год, женщины — 44 года).

В исследование было включено 75 больных. Пациенты с раком головки ПЖ (РГПЖ) вошли в первую группу ($n = 15$). Больные ХП и постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ) были выделены во вторую группу ($n = 23$). Третья группа обследованных включала в себя 37 больных ХП и состояла из пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом ($n = 16$), хроническим билиарным панкреатитом с холецистэктомией в анамнезе ($n = 11$), хроническим идиопатическим панкреатитом ($n = 10$). Длительность заболевания больных ХП и ПНКПЖ составляла от 2 до 5 лет. Больные ХП без кистозных образований (КО) — от

6 до 15 лет. Группу контроля (далее — четвертая группа) составили 13 человек аналогичного возраста без заболеваний органов пищеварения.

Верификация диагноза ХП и РГПЖ была проведена на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований. РГПЖ имел гистологическое подтверждение, которое получали после операции.

Для количественного определения MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TNF α иммуноферментным методом с применением коммерческих наборов реактивов производства «R&D Systems» (США) и «Bioscience» (Австрия) использовали венозную кровь больных, которую получали утром натощак, с последующим отбором образцов и их хранением при температуре -80°C .

Статистический анализ различий медианных значений концентраций MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты

stats [12], PMCMR [11], ggplot2 [20]). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование имело предпосылку о том, что развитие ХП, формирование кисты и/или опухоли головки ПЖ является динамическим процессом, который связан с воспалительной реактивностью ПЖ и опосредованно — факторами межклеточных контактов. В связи с этим были отобраны наиболее значимые показатели перестройки межклеточного матрикса в области воспаления: MMP-2, MMP-9, их ингибитор (TIMP-2) и TNF α . Последний рассматривали в качестве маркера интенсивности воспалительного процесса.

Было проведено деление больных ХП на подгруппы: ХП без КО и с кистами (ПНКПЖ), что позволило оценить вклад каждого варианта течения патологии ХП в развитие неоплазии. Полученные данные о концентрации факторов межклеточного ремоделирования и воспалительного ответа в разных группах больных представлены в таблице 1. В качестве меры дисперсии в группах использовали квартильный размах (IQR).

Таблица 1. Уровни MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ

Белок	Контроль (n = 13)		РГПЖ (n = 15)		ХП			
					без КО (n = 37)		ПНКПЖ (n = 23)	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
MMP-2 нг/мл	223,0	196–270	242,0	228,0–274,0	257,9	212,8–310,0	274,0	239,6–328,0
MMP-9 нг/мл	356,5	256,8–758,5	1111,4	495,5–1793,6	911,7	564,5–1154,4	764,5	501,0–1138,9
TIMP-2 нг/мл	125,0	120,0–135,0	115,0	97,5–145,0	138,8	115,0–160,0	107,5	96,5–127,5
TNF α пг/мл	1,1	0,75–1,21	1,05	0,89–1,15	1,12	0,74–1,13	1,16	0,94–1,25

MMP выполняют важную местную регуляторную функцию: они проводят гидролиз основных белков межклеточного матрикса. MMP-9 (76,2 кДа) способствует миграции лейкоцитов. Она является ключевым звеном в организации стромы опухоли. Её биологические характеристики обуславливают интерес исследователей к ней как к маркеру злокачественного фенотипа опухолей [14]. Учитывая, что синтез MMP-9 является индуцибельным и связан с системой белков острой фазы (в том числе TNF α) и активаторами НКТ-клеток через систему рецепторов к липополисахаридам [19], важно установить ее место в процессе опухолевого роста.

На основании литературных данных [1] о возможности использования показателя MMP-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухолевого роста в ПЖ, мы проанализировали результаты, полученные от пациентов с РГПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без КО (вторая и третья группы соответственно) и группы контроля. Исследование показало, что для MMP-9 и TIMP-2 существует статистически значимая связь (табл. 2).

Таблица 2
Результаты теста Краскела — Уоллиса в группе больных РГПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без КО (вторая и третья группы соответственно) в сравнении с группой контроля

Показатели	χ^2	Число степеней свободы	p — величина
MMP-2	4,27	3	0,233
MMP-9	10,95	3	0,012*
TIMP-2	8,92	3	0,030*
TNF α	2,61	3	0,46

Дальнейший анализ данных методом post-hoc-теста Данна (Dunn-test) с применением метода Холма для коррекции р-величины показал, что изменения количества ММР-9 в сыворотке венозной крови больных первой и третьей групп достоверно отличались от данных, полученных в группе контроля (результаты представлены в таблице 3). Максимальную концентрацию ММР-9 определяли в группе с РГПЖ. В группе ХП как с кистами, так и без КО значения данного показателя были близки за счет наличия большого диапазона значений.

В нашем исследовании для ММР-9 статистически значимые различия были выявлены между группами контроля и РГПЖ (первая группа), а также между группами контроля и ХП без КО с длительностью заболевания от 6 до 15 лет (третья группа). Статистически значимых различий по этому показателю между первой и третьей группами найдено не было, что указывает на выраженные изменения межклеточного матрикса, связанные, прежде всего, с продолжительным хроническим воспалением. Данные о необходимости более детального изучения системы металлопротеиназ согласуются с опубликованными результатами исследований [1, 5, 6], в которых указывается на диагностическую ценность и физиологическую значимость данной системы для прогнозирования исхода и течения заболеваний ПЖ.

Таблица 3

Результаты post-hoc-теста Данна (Dunn-test) для попарного сравнения концентраций ММР-9 и TIMP-2 у больных ХП и РГПЖ

Пары сравнения	Статистика	р-величина
ММР-9		
Контроль — ХП с ПНКПЖ	2,21	0,110
Контроль — ХП без КО	2,62	0,044*
Контроль — РГПЖ	3,22	0,008*
РГПЖ — ХП с ПНКПЖ	1,36	0,518
РГПЖ — ХП без КО	1,24	0,528
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	0,28	0,779
TIMP-2		
Контроль — ХП с ПНКПЖ	1,69	0,476
Контроль — ХП без КО	0,57	1,000
Контроль — РГПЖ	0,75	1,000
РГПЖ — ХП с ПНКПЖ	0,89	1,000
РГПЖ — ХП без КО	1,53	0,506
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	2,88	0,024*

Примечание. * — критерий статистически значимых различий $p < 0,05$.

При анализе данных о концентрации $\text{TNF}\alpha$ у больных максимальное среднее значение было выявлено в группе с кистами — 1,16 нг/мл, при том, что в группе контроля и у пациентов с раком ПЖ эти значения составляли 1,1 и 1,05 нг/мл соответственно. Статистически значимых изменений концентрации данного показателя обнаружено не было. Кроме того, при анализе распределения наблюдений в группе с ХП без КО можно выделить две группы: с низкими значениями и находящимися около медианных показателей. Эта картина характерна только для данной группы больных и требует более детального изучения — в первую очередь увеличения выборки и проведения кластерного анализа. При дальнейшем анализе данных о концентрации $\text{TNF}\alpha$ у больных максимальное среднее значение было выявлено в группе с кистами 1,16 нг/мл, при том, что в группе контроля и с раком ПЖ эти значения составляли 1,1 и 1,05 нг/мл соответственно. Статистически значимых изменений концентрации данного показателя обнаружено не было. При этом на себя обратили внимание гетерогенные значения 25–75% интервала и отклонения в значениях min и max. При визуализации данных обратила на себя внимание группа с РГПЖ, где наблюдали низкий уровень дисперсии (0,2) значений концентрации, в то время как в других группах он составлял 0,4–0,9. Кроме того, при анализе данных дисперсии в группе с ХП без КО четко выделяются две группы: с низкими значениями и находящимися около медианных показателей. Эта картина характерна только для данной группы больных и требует более детального изучения. Данные о дисперсии представлены на рисунке 1.

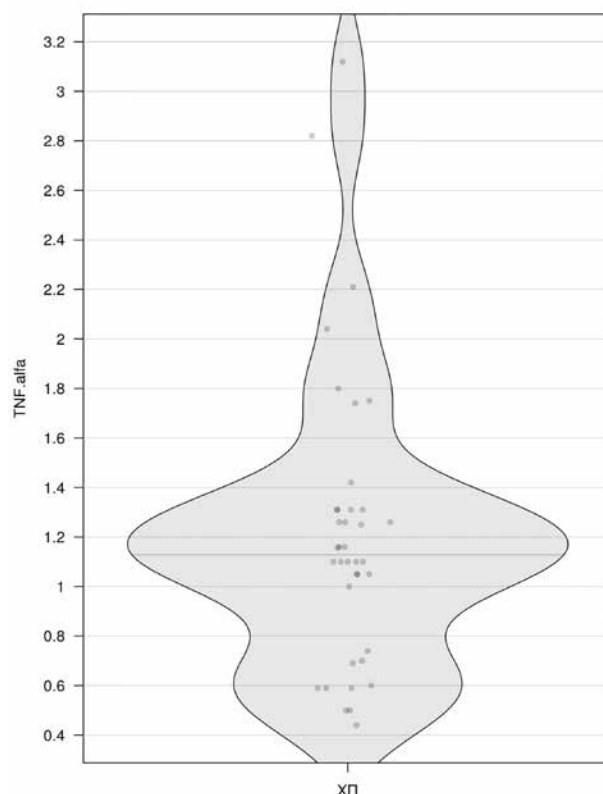


Рис. 1. Распределение значений $\text{TNF}\alpha$ в группе больных ХП без КО.

Таким образом, мы считаем, что отсутствие статистически значимых различий между группами может свидетельствовать о том, что процесс воспаления у данных больных является неактивным.

ММР-2 (72 кДа) — представитель семейства желатиназ, отвечающий за поддержание клеточного гомеостаза в зоне хронического воспаления [13]. Благодаря этому белку формируется зона первичного роста соединительной ткани в ответ на альтерацию и хемокиновый сигнал стромальным компонентам матрикса.

Воспалительная реакция всегда связана с изменением синтеза интегринов [16]. Между интегринами, ММР-2 и ММР-9 существует тесная взаимосвязь через систему белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF-κB [3, 4, 8, 10, 15, 16]. В норме это защитный механизм, обеспечивающий постоянство клеточного состава в ткани. При воспалении происходит активация интегриновых рецепторов, что изменяет интенсивность синтеза клеткой молекул ММР-2 и ММР-9. В дальнейшем это приведет к росту новых клеточных элементов в очаге повреждения целостности ткани.

При опухолевом процессе активация этой же системы приводит к биодеградации нормальных защитных барьеров в зоне первичного опухолевого роста и способствует активной инвазии клеток. Таким образом, ММР-2 и ММР-9 являются косвенными маркерами степени активации системы белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF-κB, что позволяет оценить глубину изменения в очаге воспаления и степень трансформации клеток, в нем находящихся [4, 16].

Статистически значимых различий между концентрациями ММР-2 при сравнении представленных групп не было выявлено (данные представлены в таблицах 2, 3), однако изучение данного вопроса требует продолжения.

Учитывая факт конститутивного синтеза данного фермента в тканях, мы ожидали, что при развитии процесса в направлении «от воспаления к кисте» и далее «от кисты к опухоли» его концентрация изменится. Однако в сыворотке крови уровень ММР-2 статистически значимо не изменялся. Это ставит во-

прос о том, что действие данного вещества носит местный характер и вряд ли сможет использоваться для исследования сыворотки крови. Вполне возможно, что изменение количества данного фермента можно определить в секрете и/или содержимом протока ПЖ, что является в настоящее время труднодостижимой целью в связи с травматичностью процедуры и опасностью для больного.

ТИМР-2 является ингибитором ММР-2. Он также связан с перестройками межклеточных контактов в процессе приспособления органа к условиям ненормального биохимического регулирования клеточного гомеостаза [13]. Логично предположить, что его количество напрямую зависит от активности воспаления и деструкции тканей ПЖ, степени фиброгенеза и организации участков трансформации. Исследование концентрации белка ТИМР-2 показало, что наименьшая средняя концентрация была в группе ХП и ПНКПЖ, затем в группе больных, страдающих РГПЖ, а максимальная — в группе ХП без КО, что является важным наблюдением для клинического применения. При сравнении групп ХП с наличием ПНКПЖ и без КО обнаружено статистически значимое уменьшение концентрации ТИМР-2 у пациентов с ПНКПЖ ($p = 0,024$) — данные представлены в таблице 3. Этот факт свидетельствует о том, что процесс образования кисты сопровождается снижением активности межклеточного матрикса, необходимой для поддержания структуры ткани и её полноценного физиологического ответа на внешние стимулы.

Заключение. В проведенном нами исследовании было установлено, что ХП как воспалительная патология ПЖ характеризуется изменениями концентрации ММР-9 и ТИМР-2. Уровень ММР-9 можно использовать в качестве дополнительного критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система ММР и их ингибиторов, на фоне хронической воспалительной реакции является актуальной и клинически значимой задачей.

Литература:

1. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита / Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, Е. А. Дубцова [и др.] // Лечащий врач. — 2017. — № 1. — С. 62–65.
2. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus / S. Moz, D. Basso, A. Padoan [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2016. — Vol. 456. — P. 24–30.
3. Candido J. Cancer-related inflammation / J. Candido, T. Hagemann // Journal of clinical immunology. — Vol. 33, No 1. — P. 79–84.
4. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment / G. Landskron, M. de la Fuente, P. Thuwajit [et al.] // Journal of immunology research. — 2014.
5. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue

- inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor / B. Mroczko, M. Lukaszewicz-Zajac, U. Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, No 6. — P. 613–618.
6. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis / M. M tt, Y. Soini, A. Liakka, H. Autio-Harmainen // Clin. Cancer Res. — 2000. — Vol. 6, No 7. — P. 2726–2734.
7. Grivennikov S. I. Immunity, inflammation, and cancer / S. I. Grivennikov, F. R. Greten, M. Karin // Cell. — 2010. — Vol. 140, No 6. — P. 883–899.
8. Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review) / S. Ling, T. Feng, K. Ji [et al.] //

- Oncology letters. — 2014. — Vol. 7, No 6. — P. 1747–1754.
9. Malemud C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview / C. J. Malemud // Front. Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 1696–1701.
10. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers / Y. Wu, S. Antony, J. Meitzler, J. H. Doroshov // Cancer Letters. — 2014. — Vol. 345, No 2. — P. 164–173.
11. PMCMR. The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R package. 2014. <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016. <https://www.R-project.org/>
13. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases / J. Kurzepa, A. Mdro, G. Czechowska [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2014. — Vol. 13, No 6. — P. 570–579.
14. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression / V. Ellenrieder, B. Alber, U. Lacher [et al.]

- // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 85, No 1. — P. 14–20.
15. Roshani R. Inflammatory cytokines in human pancreatic cancer / R. Roshani, F. McCarthy, T. Hagemann [et al.] // Cancer Letters. — 2014. — Vol. 345, No 2. — P. 157–163.
16. Stivarou T. Extracellular molecules involved in cancer cell / T. Stivarou, E. Patsavoudi // Invasion Cancers. — 2015. — Vol. 7, No 1. — P. 238–265.
17. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences / B. Taylor // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, No 11. — P. 1249–1257.
18. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies / R. Roy, D. Zurakowski, J. Wischhusen [et al.] // Br. J. Cancer. — 2014. — Vol. 111, No 9. — P. 1772–1779.
19. Vandooren J. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade / J. Vandooren, P. E. van den Steen, G. Opdenakker // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. — 2013. — Vol. 48, No 3. — P. 222–272.
20. Yarr: A Companion to the e-Book “YaRrr!: The Pirate’s Guide to R”. R package version 0.1.1. <https://CRAN.R-project.org/package=yarr>

УДК 616.37–002.17–07:616–008.831

RU **Диагностическое значение изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы**

**Л. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹,
А. В. Смирнова^{1,2}, А. С. Гуляев^{1,3}, Е. А. Дубцова¹,
К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹**

¹Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

²Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

³Институт биологии гена РАН, Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: хронический панкреатит, воспаление, рак головки поджелудочной железы, кистозные образования, матриксные металлопротеиназы

Цель исследования: анализ изменения содержания фактора некроза опухолей (TNF), матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 2-го типа (TIMP-2) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Обследовано 75 больных ХП и раком головки ПЖ. В крови, взятой натощак, определяли концентрации TNF, MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 иммуноферментным методом. Статистический анализ различий медианных значений концентраций

MMP-2, MMP-9, TNF и TIMP-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных парных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты stats, PMCMR, ggplot2). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение количества MMP-9 в сыворотке крови пациентов с раком ПЖ и больных ХП без кистозных образований с длительностью ХП 6–15 лет по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$, $p = 0,044$ соответственно). Статистически значимых различий между выделенными группами по концентрации MMP-2, TNF найдено не было. При сравнении групп ХП с формированием постнекротических кист ПЖ и ХП без кистозных образований обнаружено достоверное уменьшение концентрации TIMP-2 у пациентов с ХП с формированием постнекротических кист ПЖ ($p = 0,024$).

Заключение. В проведенном нами исследовании было установлено, что ХП, как воспалительная патология ПЖ, характеризуется изменениями концентрации MMP-9 и TIMP-2. Уровень MMP-9 можно использовать в качестве дополнительного критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, на фоне хронической воспалительной реакции является актуальной и клинически значимой задачей.

UA Діагностичне значення змін матричних металопротеїназ при захворюваннях підшлункової залози

Л. В. Винокурова¹, Г. Г. Варваніна¹, Г. В. Смирнова^{1,2}, А. С. Гуляєв^{1,3}, О. А. Дубцова¹, К. К. Носкова¹, Д. С. Бордин¹

¹Московський клінічний науково-практичний центр Департаменту охорони здоров'я міста Москви

²Російський онкологічний науковий центр ім. М. М. Блохіна МОЗ Росії, Москва

³Інститут біології гена РАН, Москва, Російська Федерація

Ключові слова: хронічний панкреатит, запалення, рак головки підшлункової залози, кістозні утворення, матриксні металопротеїнази

Мета дослідження: аналіз зміни змісту фактора некрозу пухлин (TNF α), матриксних металопротеїназ 2-го і 9-го типів (MMP-2 і MMP-9) і тканинного інгібітора металопротеїназ 2-го типу (TIMP-2) в сироватці крові хворих на хронічний панкреатит (ХП) і рак підшлункової залози (ПЗ).

Матеріали і методи. Обстежено 75 хворих на ХП і рак головки ПЗ. У крові, взятої натщесерце, визначали концентрації TNF α , MMP-2, MMP-9 і TIMP-2 імуноферментним методом. Статистичний аналіз відмінностей медіанних значень концентрацій MMP-2, MMP-9, TNF α і TIMP-2 при різних захворюваннях ПЗ і в контролі проводили за допомогою тесту Краскела — Уолліса, для множинних попарних порівнянь використовували ретроспективний post-hoc-тест Данна з поправкою Холма. Всі розрахунки та візуалізацію результатів виконували в комп'ютерному середовищі для статистичних розрахунків R (пакети stats, PMCMR, ggplot2). Відмінності між групами вважали статистично значущими при значеннях $p \leq 0,05$.

Результати. Виявлено статистично значуще підвищення кількості MMP-9 в сироватці крові пацієнтів з раком ПЗ і хворих на ХП без кістозних утворень з тривалістю ХП 6–15 років у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,008$, $p = 0,044$ відповідно). Статистично значущих відмінностей між виділеними групами по концентрації MMP-2, TNF α знайдено не було. При порівнянні груп ХП з формуванням постнекротичних кіст ПЗ і ХП без кістозних утворень виявлено достовірне зменшення концентрації TIMP-2 у пацієнтів з формуванням постнекротичних кіст ПЗ ($p = 0,024$).

Висновок. У проведеному нами дослідженні було встановлено, що ХП, як запальна патологія ПЗ, характеризується змінами концентрації MMP-9 і TIMP-2. Рівень MMP-9 можна використовувати як додатковий критерій при розробці стратегії прогнозу раку ПЗ. Вивчення таких показників, як система матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, на тлі хронічної запальної реакції є актуальним і клінічно значущим завданням.

EN Diagnostic value of changes in matrix metalloproteinases upon pancreatic diseases

L. V. Vinokurova¹, G. G. Varvanina¹, A. V. Smirnova^{1,2}, A. S. Gulyayev^{1,3}, Y. A. Dubtsova¹, K. K. Noskova¹, D. S. Bordin¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow City

²Russian Cancer Research Center n. a. N. N. Blokhin of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³RAS Institute of Gene Biology Moscow, Russian Federation

Key words: chronic pancreatitis, inflammation, pancreatic head cancer, cystic formations, matrix metalloproteinases

The aim of the study was to analyze the changes in the content of tumor necrosis factor (TNF α), matrix metalloproteinases type 2 and type 9 (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 2 (TIMP-2) in the serum of patients with chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer.

Materials and methods. 75 patients with CP and pancreatic head cancer were examined. In the blood taken on an empty stomach, the concentrations of TNF α , MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 were determined by an enzyme immunoassay. A statistical analysis of the differences in the median concentrations of MMP-2, MMP-9, TNF α , and TIMP-2 in various pancreatic diseases and in control was carried out using the Kruskal — Wallis test, while post-hoc Dunn test with the Holm correction was used for multiple pairwise comparisons. All calculations and visualization of the results were performed in a computer environment for statistical calculations R (packages stats, PMCMR, ggplot2). The differences between the groups were considered statistically significant at values $p \leq 0.05$.

Results. A statistically significant increase in the number of MMP-9 in the blood serum of patients with pancreatic cancer and patients with CP without cystic formations with a duration of CP of 6–15 years was found in comparison with the control group ($p = 0.008$, $p = 0.044$, respectively). There were no statistically significant differences between the noted groups as for the concentration of MMP-2, TNF α . Comparing the groups of CP with the formation of postnecrotic pancreatic cysts and CP without cystic lesions, a significant decrease in the TIMP-2 concentration was found in patients with postnecrotic pancreatic cysts ($p = 0.024$). Conclusion. It was stated by our study that CP as an inflammatory pathology of the pancreas is characterized by changes in the concentration of MMP-9 and TIMP-2. The level of MMP-9 can be used as an additional criterion in developing a strategy for the prediction of pancreatic cancer. The study of such indicators as the system of matrix metalloproteinases and their inhibitors on the background of a chronic inflammatory reaction is an actual and clinically significant task.

Псевдокисты поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита: диагностическая и лечебная тактика

А. П. Кошель^{1,2}, Е. С. Дроздов³, Т. В. Дибина²

¹Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича, Томск

²Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск

³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Российская Федерация

Ключевые слова: поджелудочная железа, кисты, алгоритм, лечение, диагностика

Введение. Ложная киста поджелудочной железы (ЛКПЖ) представляет собой ограниченное скопление жидкости в перипанкреатических или интрапанкреатических тканях, имеющее капсулу из фиброзной ткани и не имеющее внутренней эпителиальной выстилки. Содержимым кисты, как правило, является жидкость и тканевой детрит [7]. Причиной возникновения ЛКПЖ являются осложнения и острого, и хронического панкреатита (ХП), травмы и обструкции протока поджелудочной железы (ПЖ) [5, 15, 26–28].

Диагностика кистозных образований ПЖ, несмотря на кажущуюся простоту, представляет собой сложную диагностическую проблему. По мнению ряда авторов, при этом должны применяться диагностические алгоритмы, оценивающие анамнестические данные, клиническую картину, лабораторные показатели. Кроме того, необходимо применение комплекса инструментальных исследований, включая инвазивные (эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и неинвазивные (ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография) методики для подбора дифференцированной лечебной тактики. При этом, с одной стороны, ставится задача не пропустить потенциально злокачественные или злокачественное кистозное образование, а с другой — не допустить необоснованных органонуносящих методик лечения [6, 8, 17, 19, 20].

Выбор тактики лечения таких пациентов также представляет собой сложную задачу. В первую очередь специалисту следует ответить на вопрос: необходимо ли применение какого-либо способа лечения, и, далее, с какой методики лечения начинать? Это связано с тем, что у части пациентов может наступить спонтанное излечение в течение 4–6 недель. Вместе с тем, значительная часть кист (особенно диаметром более 6 см) требуют лечения, с целью профилактики осложнений [22, 24].

Рекомендованная ранее агрессивная хирургическая тактика у пациентов с кистозными образованиями ПЖ с проведением рутинных оперативных вмешательств всем таким пациентам, по мнению ряда авторов и по нашему опыту, в настоящее время не применима [14, 16, 18]. На современном этапе развития медицины необходим более избирательный (персонифицированный) подход в выборе тактики лечения данных пациентов с применением не только хирургического, но и консервативного, и миниинвазивного лечения [1, 9, 21].

Таким образом, тактика ведения пациентов с ЛКПЖ остается спорной по нескольким причинам:

1) сложность, в ряде случаев, дифференциальной диагностики между опухолевыми и неопухолевыми кистозными образованиями;

2) неоперационная гистологическая диагностика является неточной примерно у 25% пациентов;

3) оперативные вмешательства на ПЖ связаны с существенным риском осложнений и смертности.

Цель исследования — обосновать выбор оптимальной тактики лечения пациентов с кистами ПЖ на фоне ХП.

Материалы и методы. Работа представляет собой простое ретроспективно-проспективное исследование результатов лечения пациентов с ХП, осложненным образованием кисты ПЖ, находившихся на лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» (до 2013 г. — НИИ гастроэнтерологии СибГМУ) за период с 2008 по 2015 год.

Всего было обследовано и пролечено 58 пациентов, в том числе 31 (53,4%) мужчина и 27 (46,6%) женщин в возрасте от 26 до 73 лет ($48,9 \pm 1,9$ года) (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, наибольшее число пациентов с кистами при ХП встречалось в группах 41–50 и 51–60 лет (соответственно, 32,8% и 39,7%). Ожидаемо меньше кист было в возрастной группе до 40 и более 60 лет.

Таблица 1
Распределение пациентов с кистами ПЖ в зависимости от пола и возраста

	N	Возраст (лет)									
		20–30		31–40		41–50		51–60		> 60 лет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	31	1	3,2	5	16,1	12	38,7	9	29	4	12,9
Женщины	27	0	0	2	7,4	7	25,9	14	51,9	4	14,8
Итого	58	1	1,7	7	12,1	19	32,8	23	39,7	8	13,8

В лечении применялись консервативные, пункционные методики и различные варианты оперативных вмешательств. Семь пациентов были пролечены двумя и более методиками.

Только консервативные методики лечения были применены у 8 (13,8%) пациентов, пункционные методики были использованы в 13 (22,4%) случаях, различные методики оперативных вмешательств выполнены у 23 (39,7%) пациентов.

По локализации кисты распределились следующим образом: в головке — 25 (43,1%), в хвосте — 16 (27,6%), кисты, занимающие два и более отдела, встретились у 9 (15,5%) больных, в теле кисты были обнаружены у 8 (13,8%) пациентов.

Размер кист варьировал от 1,4 до 20 см ($M = (8,0 \pm 0,8)$ см).

Оценка связи кистозных образований с протоковой системой ПЖ проводилась различными методиками. При помощи трансабдоминального УЗИ, эндоско-

графического исследования, МРТ, интраоперационного исследования.

По длительности заболевания пациенты были разделены на следующие группы: с анамнезом заболевания менее 6 месяцев, от 6 месяцев до 1 года, от 1 года до 3 лет и более 3 лет.

Длительность течения ХП у пациентов с кистами составила от 3 до 56 мес. (табл. 2).

Как видно из приведенной таблицы 2, средняя продолжительность заболевания составила $(26,03 \pm 14,4)$ мес. у мужчин, а у женщин — $(27,5 \pm 13,3)$ мес.

Всем больным в дооперационном периоде проводилось комплексное обследование, включающее лабораторные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, копрограмма, групповая и резус принадлежность, RW) и инструментальные (рентгенография, ультрасонография, эндоскопия, ЭУС, мультиспиральная КТ или МРТ) исследования.

Таблица 2
Длительность заболевания пациентов с кистами ПЖ

Пол	N	Длительность заболевания							
		Менее 6 мес.		6–12 мес.		1–3 года		Более 3 лет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	31	5	16,1	7	22,6	9	29	10	32,3
Женщины	27	4	14,8	5	18,5	7	25,9	11	40,8
Всего	58	9	15,5	12	20,7	16	27,6	21	36,2

На основании проведенных исследований определена чувствительность, специфичность и общая точность различных диагностических методов в опреде-

лении связи кисты с протоковой системой, а также в степени нарушений функции внешней секреции ПЖ (табл. 3).

Таблица 3

Связь кисты с протоковой системой ПЖ

Метод исследования	Чувствительность	Специфичность	Общая точность
«Стандартная» трансабдоминальная ультрасонография	66,7%	68,8%	70,0%
Ультрасонография с 3D-реконструкцией	76,2%	78,6%	77,8%
ЭУС	83,3%	85,7%	84,2%
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	83,3%	80,0%	81,8%
КТ и МРТ	88,9%	90,0%	88,9%

Оценка болевого синдрома проводилась по цифровой шкале боли (ЦШБ), на основании этой шкалы пациенты разделены на две группы:

— боль тип А (0–5 баллов по ЦШБ): непродолжительные приступы боли с длительностью менее 10 дней на фоне длительных безболевых периодов

— боль тип В (6–10 баллов по ЦШБ): боль носит продолжительный или постоянный характер, более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес.

Результаты исследования. Изначально попытка консервативного лечения была предпринята у 23 (39,7%) пациентов. Из них мужчин 15, женщин 8. Средний возраст пациентов составлял ($49,7 \pm 3,6$) года, мужчины — ($49,6 \pm 3,1$) года, женщины — ($49,8 \pm 8,6$) года. Размер кистозных образований был от 7 до 79 мм, средний размер составлял ($38,4 \pm 6,9$) мм.

Положительный эффект от консервативного лечения наблюдался в трех случаях (13,04%). Размер кист колебался в пределах от 12 до 42 мм ($M = (28 \pm 6,2)$ мм). Диапазон уменьшения размера кистозных образований составлял от 12 до 35 мм, в среднем ($26,8 \pm 5,1$) мм ($54,5 \pm 6,7$)%. У двух пациентов наблюдался не выраженный болевой синдром (боль типа А), и только в одном случае пациент предъявлял жалобы на выраженный болевой синдром (боль типа В). Сроки заболевания у всех пациентов составляли от 6 до 12 мес. Ни в одном из перечисленных выше случаев не было доказанной связи кисты с протоковой системой ПЖ, а также не описывалось выраженных изменений в ткани ПЖ.

Пункционная методика лечения. Общее количество пролеченных пациентов при помощи данной методики составляло 23 (39,7%), из них 15 мужчин и 8 женщин, в том числе 6 пациентов после неэффективного консервативного лечения. Средний возраст пациентов, пролеченных при помощи данной методики, составлял ($48,6 \pm 5,3$) года, мужчины — ($43,3 \pm 2,7$) года, женщины — ($51,7 \pm 8,2$) года. Количество отделяемого, которое было получено при пункциях, колебалось в пределах от 20,0 до 450,0 мл ($M = (251,9 \pm 37)$ мл). Размер кистозных образований колебался в пределах от 38 до 180 мм ($M = (125,1 \pm 9,7)$ мм). После проведения пункционного вмешательства размер остаточных кистозных

образований колебался в пределах от 0 до 97 мм, средний размер кист после пункции составлял ($29,4 \pm 9,5$) мм.

Во всех случаях пункцию кисты осуществляли чрескожно и трансгастрально под контролем УЗИ с помощью биопсийной иглы Sanocan G21 160 мм. Использовали ультразвуковой аппарат Accuvix XQ («Medison», Корея), с частотой конвексного датчика с пункционной насадкой 2–5 МГц, специализированного мультисекторного датчика конвексного объемного датчика 4–8 МГц.

При цитологическом исследовании полученного материала ни в одном из случаев не было данных о злокачественном процессе.

Эффективным пункционное лечение было в 14 (52,9%) наблюдениях. Размер кист колебался от 38 до 52 мм ($M = (42,8 \pm 2,6)$ мм). После проведенного лечения пациенты субъективно отмечали исчезновение болевого синдрома. Все пациенты из данной группы были с длительностью заболевания не более двух лет, с невыраженным болевым синдромом (боль типа А), без признаков протоковой гипертензии, по данным УЗИ и МРТ внутреннее содержимое кист было однородным. При контрольных обследованиях в сроки до 5 лет данных о рецидиве кистозных образований обнаружено не было. Стоит отметить, что в данной группе у всех пациентов было доказанное отсутствие связи с протоковой системой.

Ни в одном из случаев с доказанной связью с протоковой системой ПЖ не удалось добиться положительного эффекта от проведенного пункционного лечения. В эту группу вошли 9 (39,1%) пациентов. Из них шести пациентам в дальнейшем проведено оперативное вмешательство, три пациента отказались от проведения оперативного вмешательства. Среди прооперированных пациентов в пяти случаях была выполнена цистостомия в модификации клиники, в одном — дистальная резекция ПЖ.

Оперативное лечение. Всего оперативные вмешательства были выполнены у 39 (67,2%) пациентов. Все операции выполнены с применением методик, разработанных проф. Г. К. Жерловым. Размер кистозных образований колебался в пределах от 20 до 200 мм, средний размер составлял ($82,8 \pm 8$) мм. Оперативные вмешательства разделялись на дренирующие и резекционные в различных модификациях (табл. 4).

Таблица 4
Варианты оперативных вмешательств при кистах ПЖ

	N	Дренирование				Резекция ПЖ	
		внутреннее		наружное			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	23	15	65,2	1	4,4	7	30,4
Женщины	16	11	68,75	1	6,25	4	25
Всего	39	26	66,7	2	5,1	11	28,2

Внутреннее дренирование выполнялось в различных модификациях: цистоеюноанастомоз в 15 случаях (57,7%), панкреатогастроанастомоз в 6 (23,1%) и панкреатоеюноанастомоз в 5 (19,2%).

Резекционные методики включали в себя дистальную резекцию ПЖ в 6 (54,5%) случаях, пилоруссохраняющую панкреатодуоденальную резекцию в 3 (27,3%) случаях, поперечную резекцию ПЖ в 1 (9,1%) и резекцию/иссечение кисты в 1 (9,1%) случае.

Наружное дренирование выполнялось как открытой, так и лапароскопической методикой. Выполнено два оперативных вмешательства, один случай лапароскопического и один случай открытого наружного дренирования.

Всего в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано 23 осложнения у 8 пациентов, что составило 20,5%, при этом у нескольких пациентов имели место два и более осложнений.

В структуре послеоперационных осложнений наиболее часто встречался плеврит (в 7 случаях). Все пациенты пролечены консервативно. Следующим по

частоте осложнением было нарушение моторных функций органов желудочно-кишечного тракта (замедление эвакуации из желудка, парезы кишечника) различной степени выраженности (4 случая). Летальных исходов не было (табл. 5).

Средняя продолжительность госпитализации у пациентов после резекции ПЖ составила ($11,3 \pm 1,5$) сут, в группе дренирующих операций — ($9,7 \pm 1,9$) сут. Однако стоит отметить, что, несмотря на высокую эффективность оперативного лечения, количество осложнений в данной группе пациентов было высоким.

В отдаленные сроки после операции (2 года и более) было обследовано 28 пациентов. Рецидив заболевания отсутствовал у 25 (89,3%) пациентов. Из них в 15 (60%) случаях выполнены дренирующие операции (в том числе цистоеюностомия (10), панкреатоеюностомия (2), поперечная резекция ПЖ с панкреатоеюностомией (1), панкреатогастростомия (2)). В 10 (40%) случаях выполнены резекционные вмешательства (дистальная резекция в 6 случаях, ПДР — 3, удаление кисты — 1).

Таблица 5
Осложнения оперативного лечения кист ПЖ

Вид осложнения	n		Резекция ПЖ	Дренирование	
	Абс.	%		внутренне	наружное
Плеврит	7	21	5	2	0
Моторные нарушения органов желудочно-кишечного тракта	4	12	0	4	0
Анемия, требующая гемотрансфузии	3	8	3	0	0
Гематома шва	3	8	0	3	0
Длительно отделяемое по дренажам	2	6	1	1	0
Поддиафрагмальная гематома	2	6	2	0	0
Наружный желчный свищ	1	3	0	1	0
Абсцесс области ложа удаленного хвоста ПЖ	1	3	1	0	0
Всего	23	67	12	11	0

У всех пациентов с рецидивом заболевания ($n = 3$) ранее были выполнены различные варианты дренирующих операций: панкреатогастротомия (1), наружное дренирование (2). Возникший рецидив заболевания потребовал выполнения повторных оперативных вмешательств. В двух случаях выполнена дистальная и пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция. У одного пациента после ранее выполненного наружного дренирования выполнено формирование цистоеюноанастомоза. После проведенного повторного оперативного лечения при контрольном обследовании рецидива заболевания не было выявлено.

Обсуждение. Лечение пациентов с кистами на фоне ХП представляет собой сложную задачу. Консервативное лечение малоэффективно и может быть назначено в качестве «стартовой» терапии у пациентов с коротким анамнезом, небольшими размерами кисты, отсутствием связи кисты с протоком ПЖ и невыраженным болевым синдромом (боль типа А).

Пункционное лечение может быть эффективно у пациентов с коротким, не более 2–3 лет, анамнезом, размером кистозных образований не более 5 см, однородным внутренним содержимым кисты, при условии отсутствия связи полости кисты с вирсунговым протоком.

Доказанная связь кисты с панкреатическим протоком является показанием для иссечения (резекции) кисты, альтернативой резекции может стать внутрен-

нее дренирование (цистогастро- или цистоентероанастомоз). Аналогичные вмешательства выполняются при наличии перегородок в просвете кисты. В том случае, когда связь кисты с протоком установить не удастся, следует ориентироваться на другие показатели (длительность анамнеза, размеры кисты, выраженность болевого синдрома).

Выраженный болевой синдром (боль типа В) чаще является плохим прогностическим признаком для проведения консервативного или пункционного лечения. Оптимальным вмешательством в данном случае является выполнение внутреннего дренирования кисты или резекции ПЖ.

Независимо от этиологии кисты обязательным считаем проведение цитологического исследования полученного материала для исключения неопластического характера кистозного образования, по возможности с определением уровня раковоэмбрионального антигена, а также генетического исследования (определение мутации гена *Kras*). При наличии связи кисты с протоковой системой проведение пункционного лечения считаем нецелесообразным (табл. 6).

Вместе с тем, по нашему мнению, а также, по мнению ряда авторов, оперативное лечение, несмотря на свою высокую эффективность, не должно рассматриваться как рутинная методика лечения для пациентов с кистами ПЖ, в том числе в исходе ХП.

Таблица 6
Выбор способа лечения кисты ПЖ

Показатель	Значения	Способ лечения			
		консервативное	пункционное	дренирование	резекция
Размер кисты	До 5 см	+	+		
	5–10 см		+	++	
	Более 10 см			+	++
Длительность анамнеза	До года	+	+		
	1–5 лет		+	+	
	Более 5 лет			+	++
Связь с вирсунговым протоком	Есть			+	++
	Нет	+	+		
	Сомнительная		+	++	+++
Выраженность болевого синдрома	А	+	+	+	+
	В		+	++	+++
Наличие перегородок в полости кисты	Есть				+++
	Нет	+	++	+++	

Заключение. Таким образом, наличие кистозного образования в ПЖ представляет собой сложную клиническую и тактическую задачу. В определении показаний для того или иного метода лечения следует учитывать ряд факторов, в том числе длительность заболевания, размеры кисты, выраженность болевого синдрома, наличие связи с вирсунговым протоком, на-

личие в просвете кисты перегородок. Важным этапом является гистологическое или цитологическое исследование содержимого кисты в плане исключения злокачественного характера процесса. Только на основе комплексного подхода в определении стратегии и тактики лечения можно добиться удовлетворительных результатов лечения пациентов с кистами ПЖ.

Литература:

1. Лукашевич Г. Н. Современный подход к лечению кист поджелудочной железы / Г. Н. Лукашевич, С. С. Кещян, А. З. Алибеков // Сборник тезисов VIII всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ. — Самара, 2014. — С. 388–390.
2. Adsay N. V. Cystic lesions of the pancreas. Introduction / N. V. Adsay, D. S. Klimstra, C. C. Compton // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2000. — Vol. 17. — P. 1–6.
3. Analysis of small cystic lesions of the pancreas / W. Kimura, H. Nagai, A. Kuroda [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1995. — Vol. 18. — P. 197–206.
4. Bauer F. Pancreatic cystic lesions: diagnostic, management and indications for operation. Part I / F. Bauer // *Chirurgia (Bucur.)*. — 2017. — Vol. 112, No 2. — P. 97–109.
5. Bhattacharya D. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature / D. Bhattacharya, B. J. Ammori // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* — 2003. — Vol. 13. — P. 141–148.
6. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas / J. K. Plichta, J. A. Brosius, S. G. Pappas [et al.] // *HPB Surg.* — 2015; Article ID 791704, 7 pages.
7. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] ; Acute Pancreatitis Classification Working Group // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
8. Current perspectives on pancreatic serous cystic neoplasms: diagnosis, management and beyond / X.-P. Zhang, Z.-X. Yu, Y.-P. Zhao, M.-H. Dai // *World J. Gastrointest. Surg.* — 2016. — Vol. 8, No 3. — P. 202–211.
9. Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients / P. J. Allen, D. P. Jaques, M. D'Angelica [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7, No 8. — P. 970–977.
10. Cystic neoplasms of the pancreas / W. R. Brugge, G. Y. Lauwers, D. Sahan [et al.] // *New Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, No 12. — P. 1218–1226.
11. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal / M. Kosmahl, U. Pauser, K. Peters [et al.] // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 168–178.
12. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management / D. V. Sahani, R. Kadavigere, A. Saokar [et al.] // *Radiographics.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1471e84.
13. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate / K. S. Spinelli, T. E. Fromwiller, R. A. Daniel [et al.] // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239. — P. 651e9.
14. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences / M. Siech, K. Tripp, B. Schmidt-Rohlfing [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 383. — P. 56–61.
15. Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided cystogastrostomy / M. Giovannini, K. Binmoeller, H. Seifert // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 239–245.
16. Horvath K. D. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas / K. D. Horvath, J. A. Chabot // *Am. J. Surg.* — 1999. — Vol. 178. — P. 269–274.
17. Hutchins G. F. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge / G. F. Hutchins, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 48–54.
18. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients / C. Fernandez-del Castillo, J. Targarona, S. P. Thayer [et al.] // *Arch Surg.* — 2003. — Vol. 138. — P. 427–433.
19. Interdisciplinary management of cystic neoplasms of the pancreas / L. S. Lee, T. Clancy, V. Kadiyala [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2012; Article ID 513163, 7 pages.
20. Jenssen C. Management of incidental pancreatic cystic lesions / C. Jenssen, S. Kahl // *Viszeralmedizin.* — 2015. — Vol. 31. — P. 14–24.
21. Natural history of indeterminate pancreatic cysts / R. M. Walsh, D. P. Vogt, J. M. Henderson [et al.] // *Surgery.* — 2005. — Vol. 138. — P. 665–670.
22. Percutaneous treatment for symptomatic pancreatic pseudocysts: long-term results in a single center / E. Zerem, G. Imamović, S. Omerović [et al.] // *Eur. J. Intern Med.* — 2010. — Vol. 21. — P. 393–397.
23. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging / K. S. Lee, A. Sekhar, N. M. Rofsky, I. Pedrosa // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. — Vol. 105. — P. 2079–2084.
24. Single-step EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: analysis of technical feasibility, efficacy, and safety / J. Y. Ahn, D. W. Seo, J. Eum [et al.] // *Gut Liver.* — 2010. — Vol. 4. — P. 524–529.
25. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas: clinical, pathologic, and surgical aspects / C. M. Pyke, J. A. van Heerden, T. V. Colby [et al.] // *Ann. Surg.* — 1992. — Vol. 215. — P. 132–139.
26. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre / E. Zerem, G. Imamović, A. Sušić, B. Haračić // *Dig. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 43. — P. 478–483.
27. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts / M. D. Johnson, R. M. Walsh, J. M. Henderson [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 586–590.
28. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications / E. Zerem // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 13879–13892.

УДК 616.37–002.2–006.2–07–089–035

RU Псевдокисты поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита: диагностическая и лечебная тактика

А. П. Кошель^{1,2}, Е. С. Дроздов³, Т. В. Дибина²

¹Городская клиническая больница №3

им. Б. И. Альперовича, Томск

²Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск

³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Российская Федерация

Ключевые слова: поджелудочная железа, кисты, алгоритм, лечение, диагностика

Цель исследования: обосновать выбор оптимальной тактики лечения пациентов с кистами поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита.

Материалы и методы. Проведен ретроспективно-проспективный анализ лечения 58 больных с хроническим панкреатитом, осложненным образованием кисты поджелудочной железы, в возрасте от 26 до 73 лет, в том числе 31 (53,4%) мужчина и 27 (46,6%) женщин. Результаты. Консервативные методики лечения были применены в 8 (13,8%) случаях, пункционные методики — в 19 (32,8%) случаях, различные методики оперативных вмешательств выполнены у 31 (53,4%) пациента. Эффективным консервативное лечение было в 3 (37,5%) случаях, пункционное лечение — у 7 (36,8%), оперативное — у 28 (90,3%) пациентов.

Заключение. На основании полученных данных в клинике разработан алгоритм для выбора тактики лечения пациентов с кистами поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита.

EN Diagnostic and treatment tactics in patients with pancreatic cystic lesion in the outcome of chronic pancreatitis

A. P. Koshel^{1,2}, Y. S. Drozdov³, T. V. Dibina²

¹City Clinical Hospital No 3 n. a. B. I. Alperovich, Tomsk

²Medical Center n. a. G. K. Zherlov, Seversk

³Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russian Federation

Key words: pancreas, cysts, algorithm, treatment, diagnostics

Aim: to substantiate the choice of the optimal treatment strategy for patients with pancreatic cysts on the background of chronic pancreatitis.

УДК 616.37–002.2–006.2–07–089–035

UA Псевдокісти підшлункової залози в результаті хронічного панкреатиту: діагностична та лікувальна тактика

А. П. Кошель^{1,2}, Є. С. Дроздов³, Т. В. Дибіна²

¹Міська клінічна лікарня № 3

ім. Б. І. Альперовича, Томськ

²Медичний центр ім. Г. К. Жерлова, Сєвєрськ

³Томський обласний онкологічний диспансер, Томськ, Російська Федерація

Ключові слова: підшлункова залоза, кісти, алгоритм, лікування, діагностика

Мета дослідження: обґрунтувати вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів з кістами підшлункової залози на тлі хронічного панкреатиту.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективно-проспективний аналіз лікування 58 хворих із хронічним панкреатитом, ускладненим утворенням кісти підшлункової залози, віком від 26 до 73 років, зокрема 31 (53,4%) чоловік і 27 (46,6%) жінок.

Результати. Консервативні методики лікування були застосовані у 8 (13,8%) випадках, пункційні методики — у 19 (32,8%) випадках, різні методики оперативних втручань виконані у 31 (53,4%) пацієнта. Ефективним консервативне лікування було у 3 (37,5%) випадках, пункційне лікування — у 7 (36,8%), оперативне — у 28 (90,3%) пацієнтів.

Висновок. На підставі отриманих даних в клініці розроблений алгоритм для вибору тактики лікування пацієнтів з кістами підшлункової залози в результаті хронічного панкреатиту.

Materials and methods. A retrospective-prospective analysis of the treatment of 58 patients (31 (53.4%) men and 27 (46.6%) women, aged from 26 to 73) with chronic pancreatitis complicated by the formation of cystic lesion was done.

Results. Conservative treatment was applied in 8 (13.8%) cases, the puncturing technique was used in 19 (32.8%) cases, various surgeries performed in 31 (53.4%) patients. Conservative treatment was effective in 3 (37.5%) cases, puncture treatment — in 7 (36.8%), surgical — in 28 (90.3%) patients.

Conclusion. Based on the findings, an algorithm of choosing the tactics of treatment of patients with pancreatic cysts in the outcome of chronic pancreatitis was developed in the clinic.

Киотский консенсус — новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение

Я. С. Циммерман (при участии Ю. А. Захаровой)

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

Этиология — это причины и условия возникновения болезней.
Д. С. Саркисов (1924–2000)

Ключевые слова: хронический гастрит, этиология, *Helicobacter pylori*, рак желудка, Киотский консенсус

Хронический гастрит — ХГ (*gastritis chronica*), как известно, является самым распространенным заболеванием пищеварительной системы, составляя 15–30% в общей популяции и 80–85% среди всех заболеваний желудка [15, 23, 26, 27]. В. Х. Василенко объяснял это тем, что желудок является «передним краем», который принимает на себя «первый удар» химических, механических и термических воздействий различного рода пищи, что оправдывает его определение как «великого страдальца» [3].

В то время как до сих пор нет общепризнанных международных классификаций большинства гастроэнтерологических заболеваний [18], гастроэнтерологи всего мира постоянно разрабатывают, дополняют и уточняют международные классификации ХГ. Так, в 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в г. Сиднее (Австралия) была принята *Сиднейская классификационная система ХГ* [22, 45]; в 1996 году опубликован *Хьюстонский вариант* Сиднейской системы, разработанный группой ведущих американских гастроэнтерологов-морфологов [2, 19]; в 2002 г. разработана морфологическая классификация хронического атрофического гастрита [43, 44], а в 2008 г. — классификационная система атрофического гастрита *OLGA* (Operative Link for Gastritis Assessment) [40].

Новая этиологическая классификация ХГ была предложена в 2015 году на Международном консенсусе в г. Киото (Kyoto, Япония) группой международных экспертов из Японии, Голландии, США, Германии и Италии. По заявлению авторов-составителей, ее целью является улучшение диагностики ХГ как заболевания, повышающего риск развития рака желудка (РЖ) [39].

Авторы Киотского консенсуса указывают, что он не отменяет ни *Сиднейской классификационной системы ХГ* и ее *Хьюстонского варианта*, ни системы *OLGA*, но дополняет и уточняет их этиологический раздел, и признают, что уровень его доказательности — средний.

Классификация ХГ, разработанная Киотским консенсусом, предлагает различать по этиологии следующие формы ХГ [39].

I. Аутоиммунный ХГ (этиология неизвестна; аутоиммунный патогенез).

II. Инфекционный ХГ:

1. *Helicobacter pylori* (Hр)-индуцированный ХГ.

2. Бактериальный негеликобактерный ХГ:

- а) вызванный энтерококками;
- б) вызванный микобактериями;
- в) вызванный бледной трепонемой (*lues*).

3. Вирусный ХГ:

- а) вызванный энтеровирусом;
- б) вызванный цитомегаловирусом.

4. Грибковый ХГ:

- а) при желудочном мукормикозе;
- б) при желудочном кандидозе;
- в) при желудочном гистоплазмозе.

5. Паразитарный ХГ:

- а) вызванный криптоспоридиями;
- б) вызванный желудочным стронгилоидозом;
- в) вызванный желудочным анизакиозом.

III. Экзогенный ХГ:

1. Лекарственный ХГ.

2. Алкогольный ХГ.

3. Радиационный ХГ.

4. ХГ, вызванный химическими веществами.

IV. ХГ, вызванный воздействием специфических причин:

1. Лимфобластный ХГ.

2. Болезнь Менетрие (Р. Е. Menetrier) — гигантский гипертрофический ХГ.

3. Аллергический ХГ.

4. Эозинофильный ХГ.

V. Вторичный ХГ, вызванный другими заболеваниями:

1. ХГ при саркоидозе.

2. ХГ при васкулитах.

3. ХГ при болезни Крона (Крон-гастрит).

Помимо этиологического разграничения ХГ, Киотская классификация предлагает подразделять ХГ по морфологическим критериям: 1) по выраженности (активности) воспалительного процесса и 2) по степени атрофического процесса и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка (СОЖ), которые

повышают риск развития РЖ. Морфологические данные получают при эндоскопической прицельной желудочной биопсии из антрума и тела желудка и устанавливают активность воспалительного процесса и выраженность атрофии СОЖ согласно морфологической классификации атрофического ХГ [40, 44].

Специальными исследованиями на большом клиническом материале (98 тыс. пациентов) было установлено, что при атрофических формах ХГ РЖ развивается у 0,8% пациентов, при кишечной метаплазии — у 1,8%; при легкой и умеренной эпителиальной дисплазии — у 3,9%, а при тяжелой (выраженной) дисплазии — у 32,7% [36].

Для установления выраженности атрофического процесса в СОЖ и риска развития РЖ рекомендуется также использовать серологический тест — определение пепсиногена I и пепсиногена II: чем ниже уровень пепсиногена I и II, тем выше степень атрофического процесса в СОЖ и риск развития РЖ [39].

Авторы-составители Киотского консенсуса рекомендуют для профилактики РЖ проводить курс эрадикации *Нр*, указывая, что ее эффективность зависит от выраженности, стадии и степени атрофии СОЖ до начала курса эрадикационной терапии (незначительная, когда потеряно менее 30% желудочных желез; умеренная — 30–60% и тяжелая — более 60%). При выраженной атрофии СОЖ возникает «точка невозврата», когда эрадикация *Нр* уже не может предотвратить развития РЖ. Для повышения эффективности эрадикации *Нр* авторы Киотского консенсуса предлагают определять индивидуальную чувствительность выделенных штаммов *Нр* к используемым для их эрадикации антибактериальным препаратам. Учитывая нарастающую из года в год резистентность *Нр* к эрадикационной терапии, они считают целесообразным разработать для различных регионов мира оптимальные схемы эрадикации *Нр*.

Впервые авторы Консенсуса рекомендуют учитывать тот факт, что при различных формах инфекционного ХГ отмечается взаимодействие *Нр* с другой микрофлорой, колонизирующей СОЖ [39].

Обсуждение. I. Некоторые авторы, анализируя содержание Киотского консенсуса, утверждают, будто новая этиологическая классификация ХГ впервые указывает на то, что в его этиологии, помимо *Нр*, могут иметь значение другие микроорганизмы (бактерии, вирусы, патогенные грибы и паразиты). Но это утверждение ошибочно. В Сиднейской классификационной системе в разделе «Особые формы ХГ» был выделен «Инфекционный вариант ХГ (помимо *Нр*)», в котором в качестве этиологического фактора фигурируют *Helicobacter heilmanni*, *Treponema pallidum*, цитомегаловирус и грибы рода *Candida* [22, 45]. В Хьюстонском варианте Сиднейской системы в графе «Этиологические факторы ХГ» также имеется раздел «Инфекционный ХГ (помимо *Нр*)», где этиологическими факторами ХГ названы бактерии, вирусы, патогенные грибы и паразиты (без конкретизации вида возбудителя) [2, 19].

II. В Киотском консенсусе главной причиной развития ХГ называют **Нр-инфекцию**. И в этом для нас нет ничего удивительного, поскольку в числе авто-

ров-составителей консенсуса мы обнаружили фамилии P. Malfertheiner (Германия) и D. Y. Graham (США) — наиболее ортодоксальных адептов концепции о ведущей роли *Нр* в развитии гастродуоденальной патологии [39].

Действительно, *Нр*-инфекция широко распространена в мире: *Нр* колонизирует СОЖ у 60% населения земного шара на всех континентах, однако клинические последствия жизнедеятельности *Нр* определяются только у 1% из них [8]. Примерно 70% людей, инфицированных *Нр*, — это здоровые бактерионосители, часто — на протяжении всей жизни [1].

Нр — это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена желудочным компартментом: он не может существовать даже на слизистых оболочках соседних органов — в двенадцатиперстной кишке и пищеводе, за исключением очагов желудочной метаплазии. В желудке *Нр* обнаруживают только в надэпителиальной слизи, на наружной поверхности однослойного цилиндрического эпителия желудка (между ворсинками) и в межклеточном пространстве. Ни в подэпителиальном слое, ни в эпителии желудочных желез *Нр*, как правило, не выявляют.

Один из первооткрывателей бактерии *Нр* (B. J. Marshall), чтобы доказать ее этиологическую роль при ХГ и язвенной болезни, произвел эксперимент с самозаражением *Нр*: он ввел себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры *Нр* (10^9 микробных тел). Через 7 дней у него развилась типичная клиническая картина острого гастрита, которая в короткие сроки прекратилась **без каких-либо последствий** [8].

Известный микробиолог С. В. Сидоренко считает, что: «широкое распространение *Нр*-инфекции среди лиц без признаков патологии — это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль *Нр* в развитии гастродуоденальных заболеваний» [12]. А выдающийся отечественный патолог И. В. Давыдовский утверждал: «Причинная связь — необходимая связь. Отсюда неразрывность причины и действия, их единство... Причина, которая не действует, не есть вовсе причина» [4].

В связи с изложенным, мы решили изучить микробный «пейзаж» желудка и свойства выделенных видов бактерий современными методами микробиологического исследования. Чтобы не возникло сомнений в достоверности полученных нами результатов, мы решили привести детальное описание использованных нами микробиологических методик.

Методики. Нами обследовано 37 пациентов с антральным неатрофическим ХГ, 25 — с эрозивным ХГ, 9 — с атрофическим ХГ (очаговым и диффузным), итого 71 больной с различными формами ХГ. Средний возраст больных составил ($54,9 \pm 4,93$) года; 60,7% мужчин, 39,3% женщин. Контрольная группа — 62 человека.

Биологические пробы получали из антрального и фундального отделов СОЖ при гастротомии путем прицельной биопсии с помощью стерильных щипцов гастротомоскопа. Предварительно обрабатывали ротовую полость антисептиком. Получали пять образцов биоптата, которые помещали в 0,3–0,5 мл забуференного физиологического раствора

и немедленно (в течение 15 мин) доставляли в лабораторию для сохранения анаэробной микрофлоры. Часть фрагментов полученной ткани желудка после извлечения щипцов гастрофиброскопа снимали препаровальной иглой и, не отмывая водой, помещали в 10% раствор формалина на 24 ч для световой микроскопии.

Далее два кусочка биопсийного материала обезжировали, обезжиривали и заливали парафином в гистологическом автомате по общепринятой методике. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм на 10–12 предметных стеклах. Гистологические и цитологические препараты окрашивали стандартными растворами красителей.

Для выполнения бактериологических исследований один из оставшихся трех кусочков биоптата тщательно гомогенизировали на вортексе («Lachema»), затем осуществляли посев биологического материала на чашку Петри с питательным геликобактерным кровяным агаром со специальными биологическими добавками («bioMérieux») и последующей инкубацией в анаэроостате с газогенераторными пакетами AnaeroHiGas — Campylo Pack («HiMedia») или Microaerophil («Becton Dickinson»). Другой кусочек биоптата с целью обогащения помещали в тиогликолевую среду (среда для контроля стерильности — СКС). Последний кусочек использовали для проведения уреазного теста (с помощью тест-полосок «bioMérieux» или микропланшетного теста «Lachema»), предварительно проведя бактериологический посев методом мазка-отпечатка на питательные среды, указанные выше, с последующей инкубацией в анаэроостате.

Исследование микрофлоры желудка включало ее количественный (с плотных сред первичного посева) и качественный анализ (со сред обогащения). Изучали представителей аэробной, факультативно-анаэробной и анаэробной микрофлоры и грибы рода *Candida*.

Микроскопию препаратов, окрашенных по Граму, проводили после получения видимого роста микроорганизмов в бульонной культуре питательной среды СКС (как правило, в течение двух дней инкубации в стандартном режиме). В случае отсутствия визуального роста колоний бактерий в СКС термостатирование продлевали до 15 дней. В остальных случаях после 5–7 дней инкубации биологических проб на чашках Петри оценивали характер роста микрофлоры. Дифференциальную диагностику микроорганизмов осуществляли по разработанным нами схемам [6, 7], а также регламентируемым нормативным документам и тестам экспресс-диагностики с использованием коммерческих систем, соответствующих профилю микроорганизма. Идентификацию Hp проводили по классической и усовершенствованной (модифицированной) нами методике, защищенной патентом РФ (2006) [1].

Суммарные антитела классов IgA, IgM, IgG к антигену CagA (Hp) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Хеликобактер-антитела» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на аппаратах «Stat Fax 303» и «Multiskan». При оценке результатов исследования использовали оп-

ределение титра антител, причем диагностически значимыми считали титры 1:10 и выше (1:20, 1:40, 1:80), рассматривая их как положительные и резко-положительные.

Для подтверждения биологической сопоставимости штаммов выделенной бактериальной микрофлоры СОЖ в качестве дополнительных методов сравнивали их фенотипические (тинкториальные, культуральные, биохимические) признаки, а также фаголизательность и чувствительность к антимикробным препаратам.

В соответствии с рекомендациями Маастрихтского консенсуса-4 (2010), для определения Hp использовали неинвазивный иммунохроматографический копрологический антигенный тест с моноклональными anti-Hp антителами (ImmunoCard STAT® HpSA, Германия), причем перед началом исследования образец предварительно разводили в 2 раза. Затем 3 капли полученного раствора вносили в тест-систему и *по мере продвижения пробы фиксировали время появления лилового окрашивания контрольной полосы*. Интерпретацию результатов проводили не ранее чем через 10–15 мин.

К факторам вирулентности энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий относили адгезивную активность, которую учитывали на культурах клеток HEp-2 и Hela, в тестах с эритроцитами человека или по образованию пристеночного кольца на мясопептонном бульоне. Капсулообразование изучали с помощью окраски по методу Бурри — Гинса, а повышенный уровень слизиобразования — визуально на чашках нативного роста микробной культуры.

Определяли отсутствие подвижности у подвижных в норме бактерий на 0,4% полужидком агаре, а отсутствие разложения лактозы у лактозопозитивных видов — на агаре Олькеницкого и среде Эндо. Тиолзависимый гемолизин выявляли путем посева культуры бактерий на питательную среду для его выработки; α-гемолитическую активность — путем укола суточной агаровой культуры микроорганизма в 2% агар Хоттингера с 5% суспензией эритроцитов кролика; ДНК-азную активность и протеолитические ферменты — в среде с молоком и лакмусом; с молоком и метиленовой синью; с желатиной, а интенсивность дыхания — с красителем Конго красным по методике А. В. Алеушкиной [1].

При изучении стафилококков определяли продукцию плазмокоагулазы, лецитовителлазы, ДНК-азы, а также их персистентные свойства — антилизоцимную, антиинтерфероновую активность. Антикомплемментарную активность исследовали по методике О. В. Бухарина [13].

Способность коринебактерий вырабатывать гемолизины определяли на 5% кровяном агаре.

Вирулентность стрептококков изучали путем определения их гемолитической активности на 5% кровяном агаре с эритроцитами барана, а также исследовали их способность разлагать натрия гиппурат.

Важным показателем вирулентных свойств бактерий является их способность разлагать мочевины (уреазная активность). Независимо от рекомендуемых

стандартных методик, все выделенные нами штаммы были тестированы по данному признаку. Известно, что благодаря именно этому свойству Нр удается существенно снизить кислотность желудочного сока и тем самым повысить их адаптационные способности. Были использованы комбинации тест-полосок с мочевиной («bioMérieux»), жидкая питательная среда с уреазой, микропланшетный тест («Lachema»).

Исследовали также антибиотикочувствительность выделенных штаммов микроорганизмов диско-диффузионным методом по диаметру зоны задержки роста в питательной среде МХА («bioMérieux»). Мутность бактериальной взвеси, вносимой на поверхность агара, при этом соответствовала 0,5 ед. по шкале McFarland и определялась с помощью аппарата DensiLa-meter® II («Lachema»). В работе использовали диски с антибиотиками производства «HiMedia» и Научно-исследовательского центра фармакотерапии — не менее чем к 12 препаратам из профильных групп [10]. Результаты исследования оценивали путем сравнения диаметра зон тестируемого микроорганизма с величиной диаметра зон подавления роста и минимальной подавляющей концентрации конкретного антибактериального препарата.

При изучении чувствительности анаэробных бактерий к антибиотикам применяли метод серийных разведений в жидкой питательной среде. Определение продукции β-лактамаз у энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий осуществляли методом «двойных дисков», Е-теста, и теста Охoid, а при определении продукции β-лактамаз грамположительных бактерий использовали нитроцефиновые диски и йодометрический метод на бумажных полосках.

Резистентность к оксациллину у стафилококков изучали скрининговым методом (на чашке с 4% соевым агаром, содержащим 6 мкг/мл оксациллина), а также диско-диффузионным методом с помощью латекс-агглютинации по выявлению пенициллин-связывающего белка.

В исследовании использовали эталонные штаммы бактерий из коллекции ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Цифровой анализ полученных данных осуществляли с помощью статистического пакета Biostat для Windows, версия 4.03 и таблиц Excel.

Результаты исследований. Микробиологический скрининг у обследованных нами больных ХГ выявил у 80,3% из них присутствие в СОЖ 105 различных видов бактерий, в том числе в 55,7% случаев — в виде микробных ассоциаций. Чаще всего при ХГ встречались *Streptococcus spp.* — в 52,5% случаев в концентрации 4,4 Лг КОЕ/г; *Staphylococcus spp.* — 23% в концентрации 2,1 Лг КОЕ/г и грибы рода *Candida* (19,7%) — 1,7 Лг КОЕ/г. Присутствие Нр было установлено у 18% больных ХГ в концентрации 3,6 Лг КОЕ/г и, как правило, в ассоциации с другими бактериями. Кроме того, были выделены *Peptostreptococcus spp.* (11,5%), *Enterobacteriaceae sp.* и *Corynebacterium spp.* (по 9,8%) и другие (менее 6,5%), — в общей сложности — 24,9% [21].

Наибольшая степень колонизации установлена у *Haemophilus spp.* (5 Лг КОЕ/г) и *Streptococcus spp.* (4,4 Лг КОЕ/г), а в среднем концентрация микробных клеток в биоптатах СОЖ составила 3,4 Лг КОЕ/г.

При изучении вирулентных свойств выделенной из СОЖ бактериальной микрофлоры при ХГ *уреазная активность* была определена у (27,3 ± 6,0)%; природные или приобретенные в процессе адаптации к агрессивной среде желудка факторы патогенности — у (36,3 ± 6,5)%, а резистентность к различным антибактериальным препаратам — у (45,5 ± 6,7)%, включая продукцию β-лактамаз и устойчивость к ведущим антибактериальным средствам, применяемым в схемах эрадикации Нр (кларитромицин, ампициллин, метронидазол, тетрациклин).

В целом, наличие признаков патогенности установлено у (56,4 ± 6,7)% выделенных из СОЖ при ХГ бактериальных штаммов, включая их антилизоцимную и интерфероновую активность. Все выделенные микроорганизмы являлись составной частью мукозной микрофлоры желудка, обладали адгезивностью, а большинство из них — инвазивностью (в отличие от Нр) и патогенными свойствами. Это дает основание рассматривать их как потенциальные этиологические факторы развития инфекционно-воспалительного процесса в СОЖ при ХГ, наряду с Нр, а возможно и без их участия [16, 21, 23, 25, 30].

Кстати, энтерококки, которые фигурируют в *Киотском консенсусе* как один из этиологических факторов бактериального ХГ, были выделены нами только в 9,8% случаев, а микобактерии — еще реже.

Следует заметить, что *эффективность эрадикационной терапии при ХГ, ассоциированной с Нр*, не может служить доказательством исключительной этиологической роли Нр в его развитии, так как *при этом уничтожается вся бактериальная микрофлора желудка, а не только Нр*.

III. ХГ и рак желудка (РЖ). *Киотский консенсус* придает основное значение в развитии РЖ Нр-инфекции, а также атрофическому процессу и кишечной метаплазии в СОЖ, а международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) при ООН признало Нр канцерогеном I класса. Насколько это обосновано? Известно, что РЖ развивается только у 1% инфицированных Нр. Кроме того, Нр не является этиологическим фактором РЖ (его этиология неизвестна), не вырабатывает мутагенных и канцерогенных веществ, а предположение о канцерогенной роли Нр основывается главным образом на эпидемиологических данных.

В странах Африки, в Индии, где инфицированность населения Нр достигает 90–95%, РЖ встречается значительно реже, чем в странах Европы и США, где колонизация СОЖ Нр не превышает 35–50% [31, 32, 41]. По мнению Р. Соргеа (США) — ведущего специалиста по проблеме РЖ, развитие РЖ — это многоэтапный и многофакторный процесс, растянутый во времени. Сначала развивается атрофический ХГ, затем в течение 20–25 лет и более происходит медленное прогрессирование атрофического процесса в СОЖ (со скоростью 0,6–3,3% в год), после чего в СОЖ появляется кишечная метаплазия, а после нее — эпителиальная дисплазия (предрак) и, наконец, РЖ [32].

Недавно на рабочем совещании Европейской группы по изучению Нр-инфекции — EHSG (Любля-

на, 2012) эта концепция «каскада» была поколеблена. Так, в докладе V. Varbenova et al. были представлены данные о том, что развитие РЖ не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии в СОЖ по системе OLGA, а в исследованиях M. Leia et al. установлено, что в большинстве случаев РЖ протекает с нормальным уровнем пепсиногена I и пепсиногена II, что свидетельствует об отсутствии атрофии в СОЖ [28]. Таким образом, атрофический процесс в СОЖ и кишечная метаплазия не являются, по-видимому, обязательным этапом в развитии РЖ.

Повышенный риск развития РЖ отмечен и при аутоиммунном фундальном атрофическом ХГ, не связанном с Нр-инфекцией, который в 40% случаев протекает в сочетании с мегалобластной (пернициозной) анемией Аддисона — Бирмера [23, 24].

В последнем пересмотре Маастрихтского консенсуса (2010) было сделано важное признание: «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» [20, 34].

Важно подчеркнуть, что данные о значении Нр-инфекции в развитии РЖ относятся только к дистальному (пилоантральному) РЖ, а проксимальный (кардиальный) РЖ не связан с Нр. Более того, имеются достоверные данные о том, что присутствие Нр в антруме желудка, особенно их CagA-положительных штаммов, каким-то образом препятствует развитию кардиального РЖ и аденокарциномы дистальной части пищевода, выполняя протекторную роль [35, 37].

В связи с изложенным, Ф. Роккас пришел к заключению, что: «взаимосвязь между инфекцией Нр и последующим развитием РЖ остается неясным эпидемиологическим парадоксом» [11].

В Киотском консенсусе утверждается: «Эрадикация Нр позволяет добиться максимального эффекта для профилактики РЖ при ее проведении до развития атрофического ХГ» [39]. Вместе с тем, авторитетный исследователь проблемы РЖ Р. Соргеа задается вопросом: «Возможна ли профилактика РЖ?» (Is gastric cancer preventable?) [33]. А. J. Personnet не без сарказма заметил, что: «попытками предотвратить развитие РЖ путем эрадикации Нр (антибактериальной терапии — Я. Ц.) пытаются доказать, будто в эру расшифрованного генома человека можно излечить РЖ с помощью антибактериальной терапии» [42]. Кроме того, поскольку Нр инфицировано несколько миллиардов популяции земного шара, проведение эффективной эрадикационной терапии с целью профилактики РЖ нереально [33].

1. Литература:

2. Алеушкина А. В. Медицинская микробиология / А. В. Алеушкина. — Ростов-на-Дону : Феникс, 2000 — 480 с.
3. Аруин Л. И. Новая классификация гастрита / Л. И. Аруин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 82–85.
4. Василенко В. Х. Заключительное слово по про-

IV. Алкогольный ХГ. Утверждение, будто крепкие алкогольные напитки могут стать причиной ХГ (Киотский консенсус, 2015), не поддерживается большинством современных гастроэнтерологов. Установлено, что систематический прием концентрированных растворов алкоголя может стать *этиологическим фактором острого алкогольного гастрита* вследствие нарушения местного кровотока (микроциркуляции в СОЖ), деструктивно-дегенеративных процессов (десквамации эпителия и некроза), развития воспалительной нейтрофильной инфильтрации СОЖ. Однако, как показали исследования, эти повреждения, как правило, обратимы и чаще всего завершаются полным восстановлением структуры и функций СОЖ без трансформации в алкогольный ХГ [9, 15, 23, 26, 46].

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (1995) имеется рубрика «Алкогольный гастрит» (шифр К.29.2), но без конкретизации: острый или хронический алкогольный гастрит.

V. Химический ХГ, по нашему мнению, должен включать в себя: 1) *лекарственный ХГ* (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, тетрациклин, сульфаниламиды и др.); 2) *профессиональный ХГ*, обусловленный длительным контактом с токсическими химическими веществами (пары жирных кислот и щелочей; угольная, силикатная, хлопковая, металлическая пыль; радиация; продукты синтетической химии; бензол, хром и др.); 3) *воздействие детергентов* (токсичные желчные кислоты, лизолецитин), систематически забрасываемых в желудок из двенадцатиперстной кишки при дуоденогастральном рефлюксе (рефлюкс-гастрит) [4, 7, 45].

Авторы-составители Киотского консенсуса вынуждены признать, что многие его аспекты дискуссионны [39], с чем трудно не согласиться.

В последние 15–20 лет в гастроэнтерологии получила распространение «мода» на консенсусы (согласительные совещания): Маастрихтский консенсус, Римский консенсус, Киотский консенсус и др., что противоречит основным принципам доказательной медицины (evidence-based medicine), требующей не соглашения, а доказательности, основанной на клиническом мышлении, анализе и синтезе научно-клинических фактов [14]. Согласительные совещания приводят к тому, что врач становится простым техническим исполнителем разработанных рекомендаций, что, исходя из основополагающих принципов врачебной деятельности, неприемлемо.

блеме хронического гастрита / В. Х. Василенко // Труды XVI Всесоюзного съезда терапевтов (1968). — М., 1972. — С. 90–91.

5. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине (этиология) / И. В. Давыдовский. — М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962 — 176 с.

6. Захарова Ю. А. Способ бактериологической

- диагностики *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у пациентов с гастродуоденальной патологией / Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников, А. М. Николаева. — Патент на изобретение *RUS 2478957*, 10.04.2013.
7. Захарова Ю. А. Способ видовой дифференциальной диагностики стафилококков / Ю. А. Захарова, К. В. Фельдблюм, А. М. Николаева. — Патент на изобретение *RUS 2331073*, 03.07.2006.
8. Захарова Ю. А. Способ видовой дифференциальной диагностики стрептококков группы В и группы Д / Ю. А. Захарова. — Патент на изобретение *RUS 2327160*, 03.07.2006.
9. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. — М.: Медпрактика-М, 2003 — 408 с.
10. Маколкин В. И. Алкоголь и желудок / В. И. Маколкин, В. М. Махов // Клиническая медицина. — 1997. — № 4. — С. 14–18.
11. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания МУК, 4-2-1890-04) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359
12. Роккас Ф. (Rokkas Th.) Инфекция *Helicobacter pylori*, как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктोल. — 2002. — Vol. 3. — Р. 66–70.
13. Сидоренко С. В. Диагностика и лечение инфекций, вызванных *Helicobacter pylori* / С. В. Сидоренко // Инфекции в амбулаторной практике. — М., 2002. — С. 125–140.
14. Способ определения антикомплемментарной активности микроорганизмов / О. В. Бухарин, Ю. А. Бурдасов, Д. Г. Дерябин [и др.]. — Патент на изобретение № 2010860, 2004.
15. Стецюк О. У. Основные инструменты доказательной медицины / О. У. Стецюк, К. В. Андреева, Е. С. Пасечник // Клинич. фармакол. и тер. — 2008. — № 17 (1). — С. 48–55.
16. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. — Амстердам, 1993 — 362 с.
17. Циммерман Я. С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндоэкологическую систему «макроорганизм-эндосимбионтные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний) / Я. С. Циммерман // Клин. фармакол. и тер. — 2015. — № 2. — С. 5–12.
18. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клин. мед. — 2008. — № 2. — С. 14–19.
19. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — Пермь, 2014. — 4-е расширенное и переработанное изд. — С. 19–25.
20. Циммерман Я. С. Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой» / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 1998. — № 5. — С. 64–67.
21. Циммерман Я. С. Маастрихтский консенсус-4 (2010): основные положения и комментарии к ним / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2012. — № 9. — С. 28–34.
22. Циммерман Я. С. Микрофлора слизистой оболочки желудка и ее роль в развитии острого и хронического гастрита / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // Клин. мед. — 2012. — № 11. — С. 39–44.
23. Циммерман Я. С. Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 1994. — № 3. — С. 58–60.
24. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 13–21.
25. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // Вестник хирургич. гастроэнтерол. — 2011. — № 2. — С. 77–88.
26. 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.
27. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. — Пермь: Перм. гос. мед. акад., 2000 — 256 с.
28. Чернин В. В. Хронический гастрит / В. В. Чернин. — Тверь: Триада, 2006 — 303 с.
29. Шептулин А. А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012) / А. А. Шептулин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктोल. — 2013. — № 3. — С. 85–88.
30. 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.
31. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. J. Blaser // Brit. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 1507–1510.
32. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease / M. J. Blaser, J. C. Atherton // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 321–323.
33. Correa P. Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process / P. Correa // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
34. Correa P. The gastric precancerous process / P. Correa // Cancer Surv. — 1983. — Vol. 2. — P. 437–450.
35. European Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht-4, Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 61, No 5. — P. 646–663.
36. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case-control studies nested within prospective cohorts / P. M. Webb, M. Law, C. Varghese [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 347–353.
37. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands / A. C. Vries de, N. C. van Grieken,

- C. W. Zooman [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134, No 4. — P. 945–952.
38. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested within prospective cohorts / S. Hansen, K. K. Molby, S. Aase [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 353–360.
39. *Helicobacter pylori* infection in childhood risk factor for gastric cancer? / C. Imrie, M. Rowland, B. Bourke, B. Drumm // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107. — P. 373–380.
40. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sigano, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.] // Gut. — 2015. — Vol. 64. — P. 1–15.
41. OLGA staging for gastritis a tutorial (Review) / M. Rugge, P. Correa, F. di Mario [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 109, No 1. — P. 650–658.
42. Peel R. M. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal

- tract adenocarcinomas / R. M. Peel, M. J. Blaser // Nature Rev. Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 28–37.
43. Personnet J. When hereditary is infections (editorial) / J. Personnet // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 18. — P. 222–224.
44. Rugge M. Staging and grading of chronic gastritis / M. Rugge, R. M. Genta // Hum. Pathol. — 2005. — Vol. 36, No 3. — P. 228–233.
45. Rugge M. Gastritis mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1249–1259.
46. The Sydney system: a new classification of gastritis — 9-th Congress of Gastroenterology / Working party reports. — Blackwell ; Melburn, 1990: 1-10.
47. Wolff G. Does alcohol cause chronic gastritis? / G. Wolff // Scand. J. Gastroenterol. — 1970. — Vol. 5, No 4. — P. 289–291.

УДК 616.33–002.2-02]001.33(088.4)(521.73)

RU Киотский консенсус — новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение

Я. С. Циммерман (при участии Ю. А. Захаровой)
Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: хронический гастрит, этиология, *Helicobacter pylori*, рак желудка, Киотский консенсус

В статье проведен подробный анализ положений Киотского консенсуса, посвященного классификации хронического гастрита. Особое внимание уделено этиологической роли *Helicobacter pylori*. Авторы привели результаты собственного исследования микробного «пейзажа» слизистой оболочки желудка. Обсуждена роль *Helicobacter pylori*, атрофии и метаплазии слизистой оболочки желудка в развитии рака желудка, а также другие этиологические варианты хронического гастрита: алкогольный, лекарственный и др. Высказана критическая оценка основных положений Киотского консенсуса.

УДК 616.33–002.2-02]001.33(088.4)(521.73)

UA Кіотський консенсус — нова етіологічна класифікація хронічного гастриту та її обговорення

Я. С. Циммерман (за участю Ю. А. Захарової)
Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: хронічний гастрит, етіологія, *Helicobacter pylori*, рак шлунка, Кіотський консенсус

У статті проведено детальний аналіз положень Кіотського консенсусу, присвяченого класифікації хронічного гастриту. Особливу увагу приділено етіологічній ролі *Helicobacter pylori*. Автори навели результати власного дослідження мікробного «пейзажу» слизової оболонки шлунка. Обговорено роль *Helicobacter pylori*, атрофії і метаплазії слизової оболонки шлунка в розвитку раку шлунка, а також інші етіологічні варіанти хронічного гастриту: алкогольний, лікарський та ін. Висловлена критична оцінка основних положень Кіотського консенсусу.

EN Kyoto consensus — a new etiological classification of chronic gastritis and its discussion

Y. S. Tsimmerman
(with the participation of Y. A. Zakharova)
Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: chronic gastritis, etiology, *Helicobacter pylori*, gastric cancer, Kyoto consensus

The article provides a detailed analysis of the provisions of the Kyoto consensus on the classification of chronic gastritis. Particular attention is paid to the etiological role of *Helicobacter pylori*. The authors presented the results of their own study of the microbial “landscape” of the gastric mucosa. The role of *Helicobacter pylori*, atrophy and metaplasia of the gastric mucosa in the development of gastric cancer, as well as other etiological variants of chronic gastritis: alcoholic, medicinal, etc. are discussed. Critical assessment of the main provisions of the Kyoto consensus was made.

Вплив стану жовчного міхура на показники електрокардіографії, ехокардіографії та коронарографії у хворих із верифікованою ішемічною хворобою серця

Л. М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Ключові слова: холецистокардіальний синдром, ішемічна хвороба серця, електрокардіографія, ехокардіографія, коронароангіографія

Вступ. Про те, що ураження жовчного міхура (ЖМ) супроводжуються змінами серця (холецистокардіальний синдром), відомо давно, однак дотепер відсутні чіткі критерії цього синдрому, зокрема і за даними основних методів досліджень у кардіології — електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКГ) та коронароангіографії (КАГ). Як прояви холецистокардіального синдрому описані інверсія чи зменшення вольтажу зубця Т, депресія сегмента ST або його елевация у випадках наявності коронарної хвороби, здовження тривалості зубця Р чи погіршення атріо-вентрикулярної провідності, подовження сегменту ST чи псевдокоронарні його зміни, ізольована блокада правої ніжки пучка Гіса чи поєднана блокада обох ніжок тощо [3, 4, 6]. Щодо ЕхоКГ та КАГ, дані літератури є зовсім малочисельними: досліджено лише значення ЕхоКГ у прогнозуванні наслідків операцій на ЖМ [1] та описаний зв'язок діаметру правої коронарної артерії (ПКА) з шириною ЖМ [5]. Це зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета — встановити характерні зміни показників ЕКГ, ЕхоКГ та КАГ залежно від стану ЖМ у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

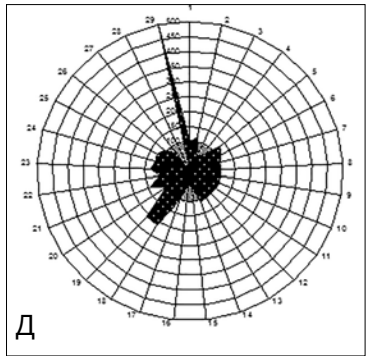
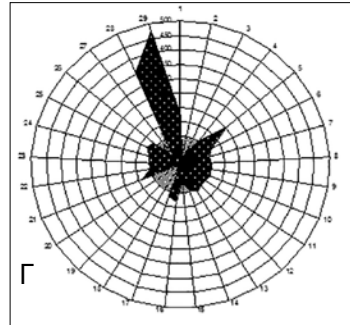
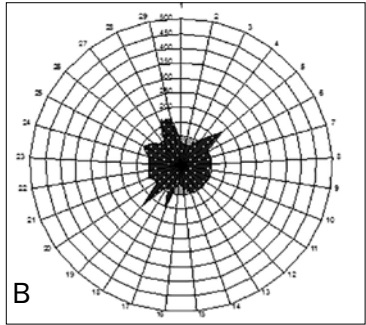
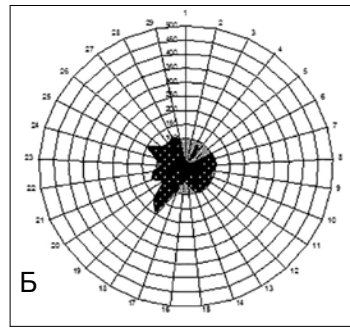
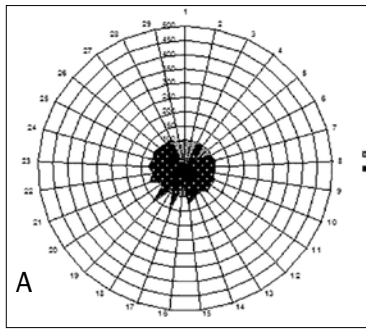
Матеріал та методи. Проаналізовані результати обстеження 98 пацієнтів з клінічно та інструментально верифікованим діагнозом ІХС (40% — гострий інфаркт міокарда, 60% — стенокардія), 79% чоловіків і 21% жінок, середній вік ($61,7 \pm 1,6$) року. Пацієнти поділені на групи залежно від стану ЖМ, визначеного сонографічно (інтактний ЖМ, $n = 29$; сладж та холецистоз, $n = 13$; перегини тіла, $n = 13$; деформації шийки та холецистит, $n = 27$; холелітіаз, $n = 11$; холецистектомія в анамнезі, $n = 5$). Обстеження та лікування проведено відповідно до наказів МОЗ № 436 від 03.07.2006 («Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія») та № 816 від 23.11.2011 (УКПМД «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна допомога»). ЕКГ у спокої, ЕхоКГ та КАГ проведені за стандартними методиками. Аналіз даних ЕКГ включав визначен-

ня частоти серцевих скорочень, порушень ритму та провідності, рубцевих змін, ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), депресії інтервалу ST; ЕхоКГ — визначення величин правого шлуночка (ПШ) та ЛШ, лівого передсердя (ЛП) та аорти, міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), фракції викиду та частоти виявлення зон гіпо- чи акінезії, а також змін клапанів; КАГ — частоту та ступені стенозів основних артерій: лівої (ЛКА), передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ), огинаючої (ОКА) та правої (ПКА), частоту одно- чи багатоартеріального ураження та різних типів кровопостачання (збалансований, лівий, правий). Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft, Росія); усі показники порівняні зі значеннями групи з інтактним ЖМ, які прийняті за 100%. Дані вважалися істотними за умов $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Сформовані групи були тотожними за віком пацієнтів, супутньою патологією, тривалістю та якістю стаціонарного лікування, однак, на відміну від інших груп, серед пацієнтів з холелітіазом та холецистектомією в анамнезі було істотно більше жінок (40,0 та 60,0% відповідно).

Встановлено, що одні з показників інструментального обстеження серця залежали від стану ЖМ, в той час як інші були практично однаковими в осіб з різними ураженнями міхура та інтактним ЖМ (рис. 1). Результати порівняльного аналізу показників ЕКГ наведені на осях 1–6, ЕхоКГ — 7–15, КАГ — 16–29.

Як видно з рисунка, найбільш вираженими відмінностями від інтактного ЖМ характеризуються гістограми груп з холелітіазом та холецистектомією в анамнезі (рис. 1 Г, Д), які були подібними між собою. Звертає на себе увагу значне зростання частоти правого типу кровопостачання та більш частий стеноз усіх основних гілок коронарних артерій, особливо ПМШГ та ПКА. Також подібними між собою виявилися гістограми груп зі сладжем та перегином тіла ЖМ (рис. 1 А, Б). Від групи з інтактним ЖМ ці пацієнти відрізнялись переважно змінами частоти



- А — сахар
Б — перерез тела ЖМ
В — деформации шейки ЖМ
Г — холелитиаз
Д — холецистэктомия в анамнезе

- 1 — частота порушень ритму, %
- 2 — частота порушень проводимости, %
- 3 — частота выявления рубца, %
- 4 — частота гипертрофии ЛШ, %
- 5 — частота депрессии интервала ST, %
- 6 — частота сердечных сокращений, уд./хв
- 7 — ПШ, см
- 8 — ЛП, см
- 9 — аорта, см
- 10 — МШП, см
- 11 — ЗСЛШ, см
- 12 — ЛШ, см
- 13 — фракция выброса, %
- 14 — Тасс, м/с
- 15 — частота зон гипокинезии, %
- 16 — частота стеноза одной коронарной артерии, %
- 17 — частота стеноза двух коронарных артерий, %
- 18 — частота стеноза трех коронарных артерий, %
- 19 — частота стеноза ЛКА, %
- 20 — ступень стеноза ЛКА, %
- 21 — частота стеноза ПМШГ, %
- 22 — ступень стеноза ПМШГ, %
- 23 — частота стеноза ОКА, %
- 24 — ступень стеноза ОКА, %
- 25 — частота стеноза ПКА, %
- 26 — ступень стеноза ПКА, %
- 27 — частота сбалансированного типа кровопостачання, %
- 28 — частота лівового типу кровопостачання, %
- 29 — частота правого типа кровопостачання, %

Рис. 1. Вплив стану ЖМ на ЕКГ-, ЕхоКГ- та коронарографічні характеристики хворих з верифікованою ІХС (за 100% прийняті аналогічні дані хворих з інтактним ЖМ).

виявлення порушень ритму та провідності, депресій інтервалу ST, зон гіпокінезії, одно- та багатосудинного ураження коронарних артерій, передусім, правої. Група з деформаціями шийки ЖМ, які є наслідком перенесеного холециститу та утруднюють пасаж жовчі, за ЕКГ- та ЕхоКГ-характеристиками виявилася подібною до групи з холелітіазом (рис. 1 В, Г), тоді як за КАГ-змінами — до групи зі сладжем та холестерином ЖМ (рис. 1 В, Б). Від стану ЖМ практично не залежали абсолютні значення структурних параметрів серця (розміри ПШ, ЛШ, ЛП, аорти, МШП, ЗСЛШ), фракція викиду та частота серцевих скорочень. Загалом, у пацієнтів з різним станом ЖМ основні зміни структурно-функціонального стану серця та коронарних судин стосувалися ЕКГ-характеристик (частота порушень ритму та провідності, депресій інтервалу ST та ознак гіпертрофії ЛШ), ЕхоКГ-ознак (частота виявлення гіпокінезії міокарда) та коронарографічних змін (частота типів кровопостачання, кількісних та якісних характеристик уражень основних коронарних артерій), тобто, стан ЖМ переважно впливає на електрофізіологічні характеристики серця та стан судинного русла.

Такі зміни серця зумовлені декількома механізмами, серед яких основним можна назвати рефлекторний вплив аферентної патологічної імпульсації [2, 3], тобто перехресну чутливість вісцеральних органів (visceral organ cross-sensitization), яка здійснюється через вісцеро-вісцеральні соматичні конвергентні нейрони [2, 7].

Висновки:

1. У пацієнтів з різним станом ЖМ основні зміни структурно-функціонального стану серця та коронарних судин стосувалися переважно частоти порушень ритму та провідності, депресій інтервалу ST та ознак гіпертрофії ЛШ, виявлення гіпокінезії міокарда і типів кровопостачання, а також кількісних та якісних характеристик уражень основних коронарних артерій.

2. Зміни серця були подібними за умов холелітіазу та з холецистектомією в анамнезі, а також за умов сладжу та перерізів тіла міхура.

3. Від стану ЖМ практично не залежали ЕхоКГ-значення структурних параметрів серця, фракція викиду та частота серцевих скорочень.

Література:

1. Значение эхокардиографии в прогнозе исхода операций при холецистите у пожилых людей / Б. К. Панфилов, А. А. Шелепин, Н. В. Степанов [и др.] // Хирургия. — 2002. — №3. — С. 11–13.
2. Brumovsky P. R. Visceral organ cross-sensitization — an integrated perspective / P. R. Brumovsky, G. F. Gebhart // Auton Neurosci. — 2010. — Vol. 153, № 1–2. — P. 106–109.
3. Demarchi M. S. Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis / M. S. Demarchi, L. Regusci, F. Fasolini // Case Re. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 6, No 2. — P. 410–414.
4. Krasna M. J. Electrocardiographic changes in cardiac patients with acute gallbladder disease / M. J. Krasna,

- L. Flancbaum // Am. Surg. — 1986. — Vol. 52, No 10. — P. 541–543.
5. Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease / K.-W. Kim, H. Y. Kim, J.-K. Chun [et al.] // Korean Circ. J. — 2010. — Vol. 40. — P. 137–140.
6. Right bundle branch block and coved-type ST-segment elevation mimicked by acute cholecystitis / M. Furuhashi, K. Uno, S. Satoh [et al.] // Circ. J. — 2003. — Vol. 67. — P. 802–804.
7. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models / M. A. Giamberardino, R. Costantini, G. Affaitati [et al.] // Pain. — 2010. — Vol. 151, No 2. — P. 307–322.

УДК 616.366–072.7:(616.12–073.97+616.12–073.48+616.132.2–073.97)

UA Вплив стану жовчного міхура на показники електрокардіографії, ехокардіографії та коронарографії у хворих із верифікованою ішемічною хворобою серця

Л. М. Стрильчук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Ключові слова: холецистокардіальний синдром, ішемічна хвороба серця, електрокардіографія, ехокардіографія, коронароангіографія

Дотепер відсутні чіткі критерії холецистокардіального синдрому за даними електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКГ) та коронароангіографії (КАГ). Тому з метою встановлення характерних змін показників ЕКГ, ЕхоКГ та КАГ залежно від стану жовчного міхура (ЖМ) нами були проаналізовані результати обстеження 98 пацієнтів з клінічно та інструментально верифікованим діагнозом ішемічної хвороби серця (40% — гострий інфаркт міокарда, 60% — стенокардія), 79% чоловіків і 21% жінок, середній вік ($61,7 \pm 1,6$) року. Пацієнти поділені на групи залежно від стану ЖМ, визначеного сонографічно (інтактний ЖМ, $n = 29$; сладж та холестероз, $n = 13$; перегини тіла, $n = 13$; деформації шийки та холецистит, $n = 27$; холелітіаз, $n = 11$; холецистектомія в анамнезі, $n = 5$). Усі показники порівняні зі значеннями групи з інтактним ЖМ, які прийнято за 100%. Встановлено, що гістограми структурно-функціонального стану серця залежали від характеру ураження ЖМ. У пацієнтів з різним станом ЖМ основні зміни структурно-функціонального стану серця та коронарних судин стосувались переважно частоти порушень ритму та провідності, депресій інтервалу ST та ознак гіпертрофії лівого шлуночка, виявлення гіпокінезії міокарда і типів кровопостачання, а також кількісних та якісних характеристик уражень основних коронарних артерій. Зміни серця були подіб-

ними за умов холелітіазу та з холецистектомією в анамнезі, а також за умов сладжу та перегинів тіла міхура. Від стану ЖМ практично не залежали ехокардіографічні значення структурних параметрів серця, фракція викиду та частота серцевих скорочень.

УДК 616.366–072.7:(616.12–073.97+616.12–073.48+616.132.2–073.97)

RU Влияние состояния желчного пузыря на показатели электрокардиографии, эхокардиографии и коронарографии у больных с верифицированной ишемической болезнью сердца

Л. Н. Стрильчук

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого, Украина

Ключевые слова: холецистокардиальный синдром, ишемическая болезнь сердца, электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография

Четкие критерии холецистокардиального синдрома по данным электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и коронароангиографии (КАГ) до сих пор отсутствуют. Поэтому с целью установления характерных изменений показателей ЭКГ, ЭхоКГ и КАГ в зависимости от состояния желчного пузыря (ЖП) были проанализированы результаты обследования 98 пациентов с клинически и инструментально верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца (40% — острый инфаркт миокарда, 60% — стенокардия), 79% мужчин и 21% женщин, средний возраст ($61,7 \pm 1,6$) года. Пациенты были поделены на группы в зависимости от состояния ЖП, определенного сонографически (интактный ЖП, $n = 29$; сладж и холестероз, $n = 13$; перегибы тела, $n = 13$; деформации шейки и холецистит, $n = 27$; холелитиаз, $n = 11$; холецистэктомия в анамнезе, $n = 5$). Все показатели были сравнены со значениями группы с интактным ЖП, которые приняты за 100%. Установлено, что гистограммы структурно-функционального состояния сердца зависели от характера поражения

ЖП. У пациентов с разным состоянием ЖП основные изменения структурно-функционального состояния сердца и коронарных сосудов касались преимущественно частоты нарушений ритма и проводимости, депрессий интервала ST, признаков гипертрофии левого желудочка, выявления гипокинезии миокарда и различных типов кровоснабжения, а также количественных и качественных характеристик поражения основных коронарных артерий. Изменения сердца были схожими при холелитиазе и холецистэктомии в анамнезе, а также при сладже и перегибах тела пузыря. От состояния ЖП практически не зависели эхокардиографические значения структурных параметров сердца, фракция выброса и частота сердечных сокращений.

EN Influence of gallbladder condition on parameters of electrocardiography, echocardiography and coronaroangiography

L. M. Strilchuk

Lviv National Medical University
n. a. Danylo Halytsky, Ukraine

Key words: cholecystocardial syndrome, ischemic heart disease, electrocardiography, echocardiography, coronaroangiography

Precise criteria of cholecystocardial syndrome according to results of electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG) and coronaroangiography (CAG) are not established yet. That's why the aim of our paper was to identify typical changes in ECG, EchoCG and CAG in dependence of gallbladder (GB) condition. We analyzed data of 98 patients with clinically and instrumentally verified diagnosis of ischemic heart disease (40% — acute myocardial infarction, 60% — angina pectoris), 79% males and 21% females, mean age $61,7 \pm 1,6$ years. Patients were divided into groups according to GB condition, assessed by ultrasound (intact GB, $n = 29$; sludge and cholesterosis, $n = 13$; bent GB body, $n = 13$; GB neck deformations and cholecystitis, $n = 27$; cholelithiasis, $n = 11$; past cholecystectomy, $n = 5$). All parameters were compared to values of intact GB group, which were taken as 100%. It was established that histograms of structural and functional condition of heart were dependant of GB disorder. In patients with different GB conditions main changes of heart and coronary vessels were mainly related to the frequencies of rhythm and conductivity disorders, ST interval depressions, signs of left ventricle hypertrophy, hypokinetic zones detection, different types of blood supply, qualitative and quantitative characteristics of main coronary arteries abnormalities. Heart changes were alike in patients with cholelithiasis and past cholecystectomy, and in patients with sludge and bent GB body. Heart rate, EchoCG parameters of heart structure and ejection fraction were almost not dependant of GB condition.

Распределение генотипов *Helicobacter pylori* в Узбекистане

М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, Ж. А. Исмаилова, Д. А. Далимова, С. Т. Рустамова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: НР-инфекция, рак желудка, геномная ДНК, гены *CagA*, *VacA*, *IceA*, тест Фишера

Современная медицина, в том числе и гастроэнтерология, во всем мире развивается путем принятия консенсусов и соглашений в различных отраслях медицины. В отношении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (НР), этим документом является Маастрихтские соглашения, где четко указаны принципы диагностики НР, показания и принципы эрадикационной терапии [1, 4]. Но эти протоколы не следует принимать как догму, потому что медицина постоянно развивается, появляются новые факты и, главное, каждый регион имеет свои особенности по частоте распространения НР-инфекции, ее патогенных характеристик и резистентности к антибиотикам [1]. Между тем, Узбекистан, наряду с другими странами региона, относится к странам с высоким уровнем инфицированности населения НР, достигающим в отдельных регионах 60–80% и коррелирующим с высокой частотой рака желудка [5].

В настоящее время отмечено, что несмотря на высокую инфицированность НР во многих странах, не у всех возникают ассоциированные с этой инфекцией заболевания, такие как гастриты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка [3]. Вероятнее всего, что развитие этих заболеваний связано с присутствием генов вирулентности у бактерии. То есть необходимо строго отделить те генотипы бактерии, которые вызывают развитие заболеваний желудка, и определить неопасные и менее опасные генотипы. Полная эрадикация НР в регионе, где инфицированность составляет более 80%, практически невозможна, слишком высока вероятность рецидива заражения. Поэтому одним из способов предотвращения развития заболеваний желудка, а особенно рака желудка, мы видим определение вирулентности НР, обитающей в желудке пациентов.

Целью наших исследований явилось определение вирулентности НР у больных гастроэнтерологическими заболеваниями в Узбекистане.

Материал и методы исследования. Обследовано 100 образцов, взятых при проведении биопсии у больных, получивших стационарное лечение в отделении гастроэнтерологии АО «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации». Из них 4 пациента были с эрозивным бульбитом, 16 — с неспецифическим язвенным колитом, 14 — с хроническим гастритом В, 30 — с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и 36 — с раком желудка, которые были распределены на пять групп согласно нозологии. Из каждого биопсийного образца была выделена геномная ДНК с использованием наборов реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу выделения ДНК для набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 с модификацией стадии лизирования до 16 ч при 37 °С. Супернатант с ДНК подвергался непосредственно генотипированию путем ПЦР-амплификации. ПЦР-анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР-амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). ПЦР-амплификация проводилась по модифицированному протоколу. Типирование образцов ДНК по генам *CagA*, *VacA* и *IceA* проводили с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, приведенных в таблице 1. Продукты ПЦР-амплификации визуализировали в 2% агарозном геле в течение 1,5–2 ч при напряжении 120 В; окрашивали бромистым этидием, визуализировали в ультрафиолетовом свете и фотографировали в гель-документационной системе.

Таблица 1. Результаты типирования

Ген	Праймер	Последовательность праймера (5' 3')	Размер (п. н.) и местоположение
<i>Cag A</i>	CAGAF CAGAR	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG CTGCAAAAGATTGTTTGGCAGA	349 (1228–1576)

Результаты исследований. Нами было генотипировано 100 образцов, взятых при проведении биопсии, по генам вирулентности *CagA*, *VacA*, *IceA*, из них 57 образцов было выделено в Хорезмской области и Республике Каракалпакстан, 43 образца — у пациентов из города Ташкента и Ташкентской области. Разработан метод прямого генотипирования НР из биопсийного материала, показана его эффективность для 100 образцов биопсии.

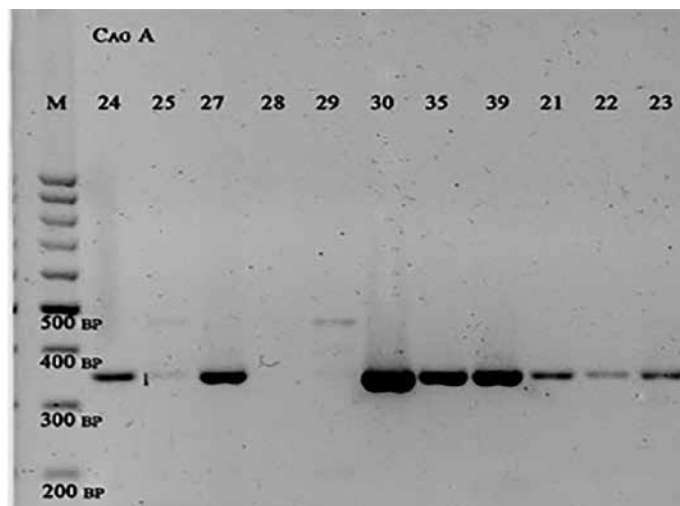


Рис. 1. Ген вирулентности *CagA*.

Как показали полученные результаты генотипирования (табл. 2), в 85 (85%) из 100 образцов был обнаружен ген *CagA*. Практически во всех образцах — 99 (99%) был верифицирован ген *VacA s*.

Таблица 2

Распределение генотипов *CagA*, *VacA* и *IceA* НР в общей выборке

<i>CagA</i>	Отриц. (-)	Полож. (+)		
	15	85		
	15%	85%		
<i>VacA s</i>	s1	s2	s1,2	s-
	68	14	17	1
	68%	14%	17%	1%
<i>VacA m</i>	m1	m2	m1,2	m-
	24	58	14	4
	24%	58%	14%	4%
<i>IceA</i>	A1	A2	A1,2	A-
	22	9	60	9
	22%	9%	60%	9%

Каждая из пяти обследованных групп отражает возрастающую степень тяжести заболеваний желудочно-кишечного тракта, самым тяжелым из которых является рак желудка. В литературе существуют данные, свидетельствующие об ассоциации гена *CagA* с различными гастродуоденальными патологиями.

Проведенные исследования показали, что ген *CagA* имел следующее распределение: в группе больных эрозивным бульбитом ($n = 4$) он встречался во всех образцах, в группе больных неспецифическим язвенным колитом ($n = 16$) был определен в 11 образцах, в группе больных гастритом ($n = 14$) — в 13 образцах. В группах страдающих язвой (желудка и двенадцатиперстной кишки) ($n = 30$) и раком желудка ($n = 36$) *CagA*+ генотип был верифицирован в 28 и 29 образцах соответственно (рис. 2).

Количество *CagA*-положительных генотипов

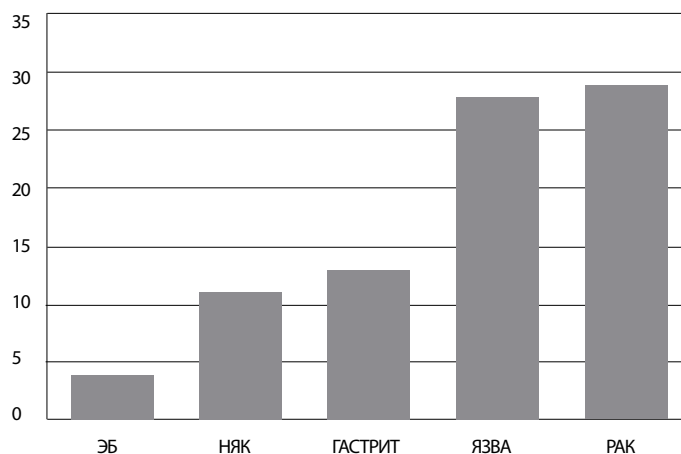


Рис. 2. Распределение *CagA* генотипа в общей выборке по группам с различными заболеваниями.

Подсчитать достоверность распределения столь различных по численности выборок для каждой отдельно взятой патологии не представлялось возможным: это связано с тем, что в общей выборке отсутствует контрольная группа здоровых людей, или же не инфицированных, но страдающих определенным гастродуоденальным расстройством. Однако тест Фишера позволил подсчитать достоверность для общей выборки. В качестве нулевой гипотезы рассматривалась вероятная ассоциация *CagA* положительных генотипов с гастродуоденальными патологиями (для пяти в данной работе). Значение p оказалось достаточно высоким — $p = 0,206$, при условии, что $p \geq 0,05$, имеем 85% достоверности. Результат χ^2 -теста — $\chi^2 = 6,67$ (степеней свободы 4), по таблице квантилей вычисляется вероятность, которая равна 0,154, что подтверждает достоверное распределение в данном исследовании.

Выводы:

- Положительный *CagA*-штамм встречается у 70% больных гастродуоденальной патологией, чаще у больных из города Ташкента.
- Отрицательный *CagA*-штамм встречался у пациентов Хорезмской области в два раза чаще по сравнению с пациентами из Ташкента.
- Наше исследование продемонстрировало наличие близких генотипов микроорганизма НР у больных эрозивным бульбитом, хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Полученные результаты необходимо учитывать при назначении антихеликобактерной терапии.

Литература:

1. Лазебник Л. Б. VIII съезд научного общества гастроэнтерологов России. Стандарты «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*» / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев // Экспериментальная гастроэнтерология. — 2008. — №3. — С. 130–134.
2. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56, No 6. — P. 772–781.
3. Graham D. Y. New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections / D. Y. Graham,

- A. Shiotani // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 5. — P. 321–331.
4. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Gut. — 2012. — Vol. 61, No 5. — P. 772–781.
5. The prevalence of the *cagA* and *vacA* genotypes of *H. pylori* from patients with upper gastrointestinal diseases in Uzbekistan / A. Abdurakhimov, D. Dalimova, S. Turdikulova, R. Mukhamedov // European Journal of Human Genetics. — 2014. / J03.13/

УДК 616.392–008.3–085.242.4..547.932

RU Распределение генотипов *Helicobacter pylori* в Узбекистане

М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, Ж. А. Исмаилова, Д. А. Далимова, С. Т. Рустамова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: HP-инфекция, рак желудка, геномная ДНК, гены *CagA*, *VacA*, *IceA*, тест Фишера

В настоящее время отмечено, что несмотря на высокую инфицированность *Helicobacter pylori* (HP) во многих странах, не у всех инфицированных возникают ассоциированные с этой инфекцией заболевания, такие как гастриты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка. Полная эрадикация HP в регионе, где инфицированность составляет более 80%, практически невозможна — слишком высока вероятность рецидива заражения. Поэтому одним из способов предотвращения развития заболеваний желудка, особенно рака желудка, мы видим определение вирулентности HP, обитающей в желудке пациентов. Целью исследований является определение вирулентности HP у больных гастроэнтерологическими заболеваниями в Узбекистане.

УДК 616.392–008.3–085.242.4..547.932

UA Розподіл генотипів *Helicobacter pylori* в Узбекистані

М. М. Карімов, Г. Н. Собірова, Ж. А. Ісмаїлова, Д. А. Далімова, С. Т. Рустамова

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан

Ключові слова: HP-інфекція, рак шлунка, геномна ДНК, гени *CagA*, *VacA*, *IceA*, тест Фішера

Зараз відзначається, що незважаючи на високу інфікованість *Helicobacter pylori* (HP) у багатьох країнах, не в усіх інфікованих виникають асоційовані з цією інфекцією захворювання, такі як гастрити, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, рак шлунка. Повна ерадикація HP в регіоні, де інфікованість становить понад 80%, практично неможлива — надто висока ймовірність рецидиву зараження. Тому одним із способів запобігання розвитку захворювань шлунка, особливо раку шлунка, ми бачимо визначення вирулентності HP, що мешкає в шлунку пацієнтів. Метою досліджень є визначення вирулентності HP у хворих із гастроентерологічними захворюваннями в Узбекистані.

EN Distribution of genotypes of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan

M. M. Karimov, J. A. Ismailova, G. N. Sobirova, D. A. Dalimova, S. T. Rustamova

Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Key words: HP-infection, gastric cancer, genomic DNA, genes *CagA*, *VacA*, *IceA*, Fisher test

It is stated now that in spite of the high level of *Helicobacter pylori* (HP) infection in many countries such associated diseases as gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric cancer do not occur everywhere. Total eradication of HP in the region, where the level of infection is above 80%, is almost not available as the risk of relapse is too high. So one of the ways to prevent the development of gastric diseases, especially gastric cancer, is the determining HP virulence in stomach of patients. The aim is to study HP virulence in patients with gastrointestinal diseases in Uzbekistan.

Комплекс про- та пребіотиків з вітамінами

для матері та дитини

БРЕВЕЛАК

Bifidobacterium
BREVE

Не має аналогів
на ринку України

 *Bifidobacterium Breve*

20 капсул
твердих

Домінуючі бактерії
в кишківнику людини^{1,4}

Проникають через
плацентарний бар'єр^{1,2,3}

Входять до складу грудного
молока^{1,4}

Під час годування
в перші тижні життя
колонізують кишківник
немовляти^{1,4}



Від
1
року

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140077>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088308>

³<http://health-ua.com/stati/pediatrics/innovatsionnye-podhodyi-k-korrekcii-mikrobioma-v-pediatricheskoj-praktike.html>

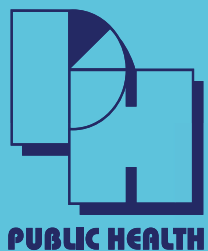
⁴<http://bono-esse.ru/blizzard/Deti1/DB/03.html>

БРЕВЕЛАК рекомендовано:

- ▶ Під час та після лікування антибіотиками у дітей та дорослих.
- ▶ Під час та після лікування запальних захворювань сечовидільної системи та статевих органів.
- ▶ У схемах лікування хронічних захворювань шкіри та шлунково-кишкового тракту.
- ▶ Для профілактики порушень балансу мікрофлори організму.

БРЕВЕЛАК. Склад. 1 капсула містить: основні речовини: пробіотичні культури – не менше $1,5 \times 10^9$ КУО; вітамін С – 50 мг; фруктоолігосахариди – 39 мг; вітамін В₂ – 0,6 мг; вітамін В₆ – 0,6 мг; вітамін В₁ – 0,5 мг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний; магнію стеарат (антизлежувач); капсула: гіпромелоза (наповнювач); титану діоксид (замутнювач). **Рекомендації щодо застосування.** Як додаткове джерело пробіотичних лакто- і біфідобактерій, фруктоолігосахаридів та вітамінів з метою регуляції діяльності мікрофлори шлунково-кишкового тракту, поліпшення травлення, підтримки нормального балансу вагінальної мікрофлори. Можливе застосування з метою профілактики інфекції, викликаной *Clostridium difficile*. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза.** За рекомендацією лікаря. Тривалість курсу споживання визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Особливості щодо застосування.** Для максимальної ефективності інтервал між прийомом дієтичної добавки та антибіотиків має становити не менше 3 годин. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Необхідність вживання в період вагітності та лактації визначається лікарем індивідуально. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Форма випуску.** Капсули тверді №10 або №20 у блистерах, у картонній коробці. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Виробник.** АДІФАРМ ЛТД, Болгарія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЕВРОПА ЕООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №89 від 28.12.2016 р.** Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

International Exhibition



26-я Международная медицинская выставка «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

3-5

октября

2017

Киев, МВЦ
Броварской пр-т, 15
Ⓜ Левобережная



В рамках выставки:

Всеукраинское награждение «ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА-2017»

Организаторы:

PREMIER EXPO



ITE GROUP

Премьер Экспо

Тел: +38 (044) 496-86-45

E-mail: ph@pe.com.ua

Проходит одновременно:



MTEC
Medical Travel Exhibition & Conference

V Международная выставка и конференция
медицинского туризма MTEC.Kiev 2017

www.publichealth.com.ua



PublicHealth.Kyiv

Ю-Тріп

УЛІНАСТАТІН 100 000 МО

**ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ
ПАЦІЄНТАМ
ЗРОБИТИ
ПОВОРОТ
У НАПРЯМКУ
ЖИТТЯ**



Ю-ТРИП застосовується для лікування гострого запалення підшлункової залози (панкреатиту), хронічного панкреатиту у стадії загострення, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРПХГ), в клінічній практиці — при лікуванні гострого сепсису.

Витяг з інструкції до медичного застосування лікарського засобу Ю-Тріп

Склад: діюча речовина: ulinastatin; 4 мл розчину містять улінастатину 100 000 МО; допоміжні речовини: м-крезол, сахароза, динатрію гідроген фосфат дигідрат, твін 80, фосфорна кислота. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протеїнази. Код АТХ В02АВ. **Показання.** Лікування гострого запалення підшлункової залози (панкреатиту), хронічного панкреатиту у стадії загострення, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРПХГ). Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вміст флакона відновити у 100 мл 5% глюкози або 100 мл розчину натрію хлориду 0,9 %. При гострому запаленні підшлункової залози вводять 1-2 флакона (200 000 МО) препарату шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 2-3 рази на добу протягом 3-5 днів. При загостренні хронічного панкреатиту, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії вводять 1-2 флакона (100 000-200 000 МО) препарату шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 1-3 рази на добу протягом 3-5 днів. Дозу коригують залежно від віку хворих і тяжкості симптомів. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. Лабораторні показники: зміна показників аспартаттрансамінлази, аланінтрансамінлази; зменшення кількості лейкоцитів. Загальні розлади та реакції у місці введення: підвищення температури тіла; почервоніння, свербіж, біль у місці введення, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Розчин для ін'єкцій 100 000 МО по 4 мл у флаконах № 1 у картонній коробці. **Виробник.** Бхарат Сірамс енд Ваксінс Лімітед. Реєстраційне посвідчення: №UA/15262/01/01, Наказ МОЗ України №624 від 24.06.2016.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для спеціалістів охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу та інформацією про протипоказання. За додатковою інформацією звертайтеся: Bharat Serums And Vaccines Limited 17th Floor, Hoechst House, Nariman Point, Mumbai - 400 021. Website: www.bharatserums.com

Представництво

«БХАРАТ СІРАМС енд ВАКСІНС ЛІМІТЕД» в Україні.

Місцезнаходження: 02160, м. Київ,
проспект Возз'єднання, 15 офіс 221.
Тел: +3044 568 53 63. Моб: +38 067 452 75 32;
+38 063 641 75 70; +38 050 348 17 59
E-mail: bespalko.yulia@bharatserums.com
Website: www.bharatserums.com



BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED
17th Floor, Hoechst House, Nariman Point, Mumbai - 400 021.
Website : www.bharatserums.com

01.11.2016

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000
Регистрационные удостоверения № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03.

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТС: A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

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

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

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

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

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости или употребить с легкой закуской. Если капсулу нельзя проглотить целой (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрыть и добавить минимикросферы к жидкой пище, не требующей разжевывания, например, к яблочному пюре или к жидкости с кислой средой (pH < 5,5; йогурт; яблочный,

апельсиновый или ананасовый сок). Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить. Во время лечения препаратом Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной ее потери. Дефицит жидкости может вызвать запор. **Дозировка при муковисцидозе:** начальная доза для детей до 4 лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4 лет – 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10 000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки.

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

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто – тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*.

*Расстройства желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. Случаи диареи и боли в животе сообщались с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были кожные аллергические реакции (сыпь), с неизвестной частотой – зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препарате находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 от 11.01.2016 г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмбХ»: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2015.

2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. – 2008. – Т. 9, № 7. – С. 513–523.

3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – P. 1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы).

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25 000, Креон® 40 000.

*Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 20.02.2017.