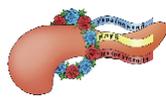


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

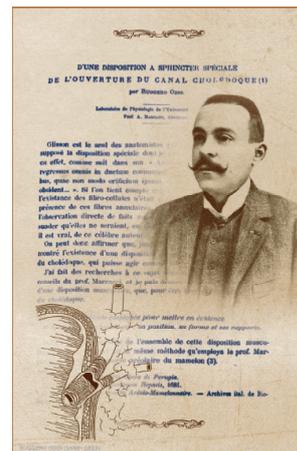
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ

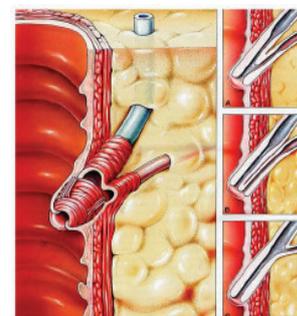


UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБЛОЖКЕ



Жизнь Ruggero Oddi (1866–1913) — история блестящего молодого человека скромного происхождения. В возрасте 23 лет он, будучи студентом 4-го курса университета Perugia, описал билио-панкреатический сфинктер, который сейчас носит его имя. Впервые этот сфинктер был упомянут Francis Glissen в 1681 г. Но только Ruggero Oddi тщательно изучил его структуру и функцию, определил роль в регуляции оттока желчи. Статья Oddi на французском языке об этом сфинктере была опубликована в 1887 г. в Archives Italiennes de Biologie. Несмотря на первоначальный стремительный успех в изучении физиологии в Италии, Oddi уехал из родной Perugia в Бельгию, а затем в Конго. В Вота (Конго) он работал врачом в Бельгийской колониальной службе, и это давало ему возможность путешествовать по реке Конго. Затем, перед возвращением в Италию, он короткое время работал в Испании, где был популярен как гомеопат. Oddi умер во время своего последнего путешествия в Тунис.



**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №10 от 21.06.2017 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» Наци-
ональной 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: _____ 2017

№ заказа: 2714-033

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 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

Л. С. Бабинец, Тернополь, Украина

Г. Д. Фадеенко, Харьков, Украина

И. В. Хомяк, Киев, Украина

Т. Н. Христич, Черновцы, Украина

О. В. Швеиц, 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

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
--------------------------------------	---

ОБЗОРЫ

Новости Европейской панкреатологии (по материалам 49-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь–июль 2017 г.) <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, А. В. Ротар.....</i>	4
---	---

Диагностика и лечение сахарного диабета при хроническом панкреатите <i>N. Ewald, P. D. Hardt.....</i>	15
---	----

Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті <i>Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христич</i>	22
--	----

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Первичный (наследственный) гемохроматоз <i>Я. С. Циммерман.....</i>	27
---	----

Панкреатическая энцефалопатия: клиничко-патогенетические и диагностические аспекты <i>И. В. Дамулин, А. А. Струценко, П. П. Огурцов, Н. В. Мазурчик.....</i>	33
--	----

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Клиничко-функциональные особенности течения хронического панкреатита с сопутствующим дуоденостазом <i>Я. М. Вахрушев, А. А. Лебедев.....</i>	40
--	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Клиническое наблюдение семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемии <i>Е. Ю. Губская, Н. Б. Губергриц, А. Е. Клочков, Т. С. Альянова, П. Г. Фоменко.....</i>	45
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди в Римских критериях IV: диагностические возможности, или в поисках «золотого стандарта» <i>Л. В. Журавлёва, Т. А. Моисеенко, М. В. Филоненко, А. К. Журавлёва</i>	53
---	----

Неинвазивная ультразвуковая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни <i>З. З. Саатов, М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, А. М. Ахматходжаев, М. М. Якубов.....</i>	64
--	----

Генотип <i>Helicobacter pylori</i> и нестероидные противовоспалительные препараты <i>Н. В. Ширинская, Е. Г. Поморгайло, Т. В. Васькина, Н. П. Кириченко</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!

Приближается Новый Год. Мы входим в 2018 год с определёнными успехами: Киев повторно избран местом проведения встречи Европейского Клуба панкреатологов, но теперь в 2022 году; сохраняется статус нашего Клуба как самого многочисленного в Европе; по-прежнему регулярно выходит наш «Вестник» и проводятся две встречи Клуба в год; члены Украинского Клуба участвуют в многоцентровых исследованиях, инициированных Европейским Клубом. Надеюсь, что в следующем году мы не сдадим свои позиции.

В последнем номере «Вестника», выходящем в 2017 году, опубликованы информативные и важные для практики статьи. Прежде всего, это обзор о новостях европейской панкреатологии, т. е. о том, что было доложено панкреатологами Европы на встрече в Будапеште. Как всегда, эта встреча Европейского Клуба была интересной, богата обменом мнений, дискуссиями. В том же разделе «Обзоры» опубликована статья о панкреатогенном сахарном диабете, который развивается часто, а ведение пациентов, к сожалению, недостаточно понятно практическим врачам. И, наконец, важен обзор проф. Т. Н. Христинич и Д. О. Гонцарюка о роли кишечной микробиоты в патогенезе хронического панкреатита. Представления об участии кишечного дисбиоза в развитии различных заболеваний расширяются. Безусловно, он участвует в развитии и прогрессировании хронического панкреатита, что необходимо учитывать в лечении.

Лекция проф. Я. С. Циммермана посвящена относительно редкому заболеванию, при котором поражаются поджелудочная железа и печень, —



гемохроматозу. Врачам важно уметь диагностировать и лечить это заболевание, т. к. поздняя диагностика и неправильное лечение — это, к сожалению, удел пациентов с редкой патологией. Актуальная проблема, к которой редко обращаются авторы статей, — панкреатическая энцефалопатия. В этом отношении статья проф. И. В. Дамулина с соавт., посвящённая данной междисциплинарной проблеме, очень важна и интересна.

Проблема дуоденостаза, на наш взгляд, — одна из глобальных проблем гастроэнтерологии. Безусловно, дуоденостаз и хронический панкреатит тесно патогенетически связаны. Результаты исследования проф. Я. М. Вахрушева с соавт. представляют значительный научный и практический интерес.

Совместно с проф. Е. Ю. Губской мы впервые в Украине диагностировали и описали семью с синдромом Гулло — наследственной доброкачественной панкреатической гиперферментемией. Нам удалось проследить течение этого синдрома в трёх поколениях семьи и убедительно подтвердить диагноз.

В разделе «Не только панкреатология» опубликована актуальная для практики статья проф. Л. В. Журавлёвой с соавт. о функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди в Римских критериях IV. Интересны также статьи наших коллег З. З. Саатова с соавт. (Узбекистан) о неинвазивной ультразвуковой диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, Н. В. Ширинской с соавт. (Россия) о генотипах *Helicobacter pylori* и нестероидных противовоспалительных препаратах.

Поздравляю с Новым Годом! Здоровья, мира, радости, успехов, благополучия!

НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ (по материалам 49-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь–июль 2017 г.)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, А. Е. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, А. В. Ротар²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

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

28 июня — 1 июля 2017 г. в Будапеште (Венгрия) состоялась очередная — 49-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов. На встрече были представлены около 500 устных и постерных докладов [3].

Начнем с достижений Украинского Клуба Панкреатологов. Наш Клуб по-прежнему является самым многочисленным в Европе. На встрече в Будапеште мы представили более 40 работ в виде постерных докладов (больше работ прислали панкреатологи из Венгрии, Германии, Великобритании). Главное, что четко определен год проведения встречи Европейского Клуба Панкреатологов в Киеве, — конгресс состоится в июне 2022 г. Выборы проходили довольно напряженно (не все в нас верят), но за Украину голосовали около 50 украинцев, а также венгры, поляки, итальянцы, шведы и несколько россиян. В итоге за Украину проголосовали 85% присутствовавших на Генеральной ассамблее Европейского Клуба. До конгресса еще 5 лет, но такой срок даст нам время хорошо подготовиться. Мы полны оптимизма!

Теперь кратко расскажем о результатах некоторых исследований, которые привлекли наше внимание. Начнем с этиологии панкреатитов.

Е. Tjora et al. (Норвегия) проанализировали историю болезни 932 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) из базы данных Скандинаво-Балтийского Клуба Панкреатологов. Они изучали историю употребления (злоупотребления) алкоголя, курения, нутритивный статус по показателю индекса массы тела (ИМТ), состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) по результатам фекального эластазного теста, частоту осложнений ХП (кальцификации, рецидивов панкреатических атак), а также частоту сочетания злоупотребления алкоголем и курения. Получено, что курильщики и злоупотребляющие алкоголем имеют худший нутритивный статус (рис. 1). У курящих в настоящее время (активных курильщиков) и куривших в прошлом чаще выявляли кальцификацию ткани ПЖ (рис. 2).

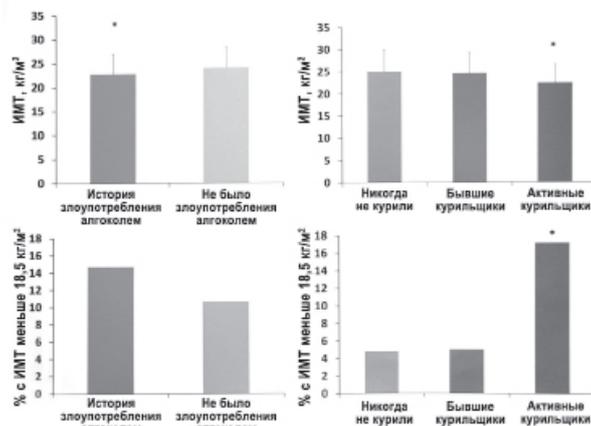


Рис. 1. Нутритивный статус больных ХП в зависимости от ИМТ и статуса употребления алкоголя и курения (по E. Tjora et al., 2017 [3]).

* — показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

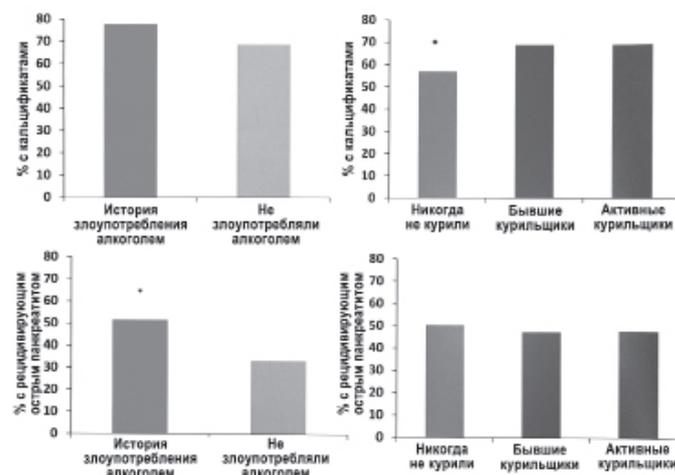


Рис. 2. Частота кальцификации ПЖ и панкреатических атак у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя и курения (по E. Tjora et al., 2017 [3]).

* — показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

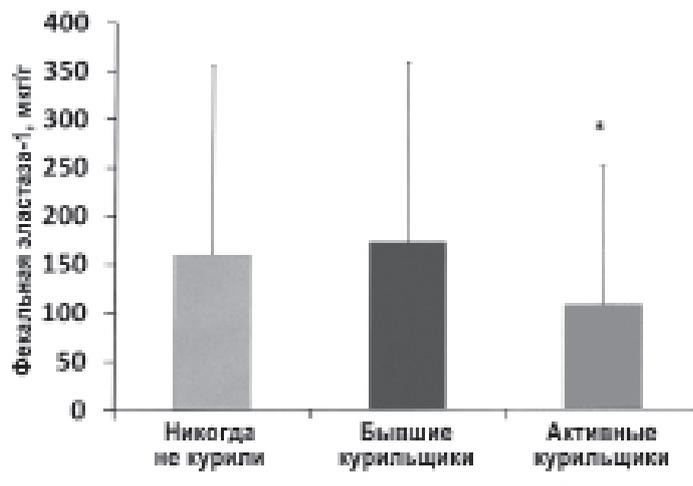
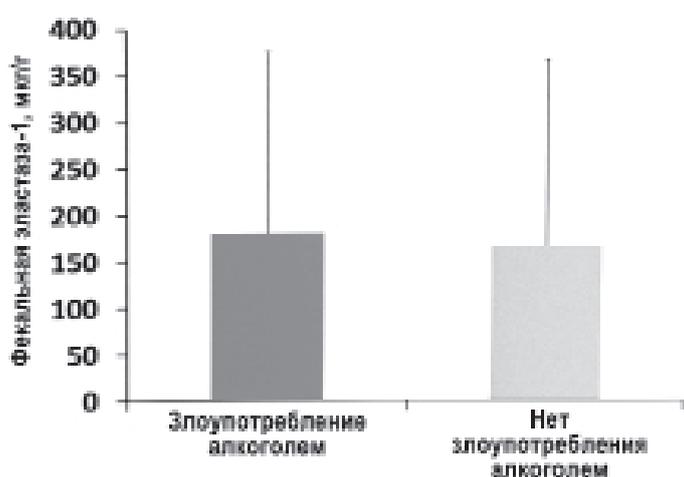


Рис. 3. Результаты фекального эластазного теста у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя и курения (по E. Tjora et al., 2017 [3]). * — показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

У злоупотребляющих алкоголем чаще развивались рецидивы панкреатических атак (рис. 2). Активные курильщики имели более низкие результаты фекального эластазного теста (рис. 3). Злоупотребляющие алкоголем имели более высокий показатель пачко-лет (рис. 4). Следовательно, не только злоупотребление алкоголем, но и курение способствует развитию и прогрессированию ХП, ухудшению внешнесекреторной функции ПЖ. Это важно учитывать в лечении, а также в первичной и вторичной профилактике ХП.

Исследование А. В. Охлобыстина с соавт. (Россия) посвящено роли билиарного сладжа в развитии ХП. Проанализированы 6000 историй болезни пациентов академической клиники и выделены больные, имеющие и билиарный сладж, и ХП. При проведении эндосонографии нормальный диаметр вирсунгианова протока определялся только у 36% пациентов; периапулярный дивертикул — у 13%; отек фатерова соска — у 38%, папиллярный фиброз — у 13% больных. Авторы проанализировали частоту изменений ПЖ и вирсунгианова протока, фатерова соска в зависимости от типа билиарного сладжа, определяемого по результатам сонографии. Оказалось, что ХП достоверно чаще развивается при билиарном сладже по типу замазкообразной желчи (в 33,3% при наличии такого типа сладжа), реже — при наличии неомогенной желчи со сгустками (7,7%) и еще реже — при сладже в виде гипохогенных частиц (1,7%). В купировании боли у больных с билиарным сладжем и ХП был эффективен гимекромон по 400 мг 3 раза в сутки.

Важная информация относительно формирования ХП после перенесенного острого панкреатита получена Т. Г. Дюжевой с соавт. (Россия). Авторы выполняли чрескожную эластометрию ПЖ (Acuson S2000, «Siemens») 69 больным в различные сроки после перенесенного острого некротического панкреатита. Авторы поставили себе целью не только проследить состояние ПЖ после острого панкреатита, но и оценить возможность проведения оперативных вмешательств по поводу ХП при наличии показаний (при более плотной ткани ПЖ выполнение операций легче в техническом

отношении и лучше прогноз таких вмешательств). Результаты представлены в таблице 1. В соответствии с полученными результатами, в течение первого года после панкреонекроза происходит

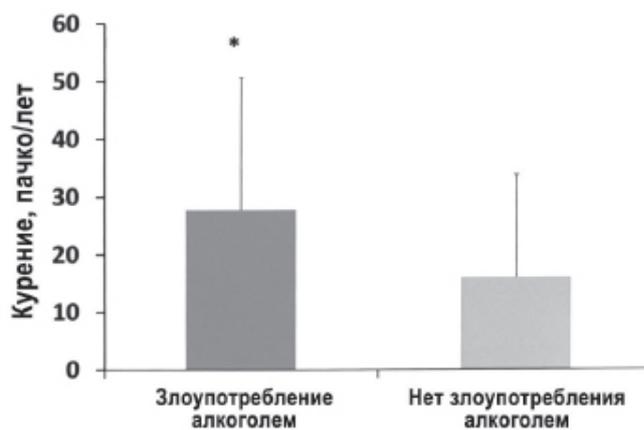


Рис. 4. Показатель пачко-лет у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя (по E. Tjora et al., 2017 [3]). * — показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

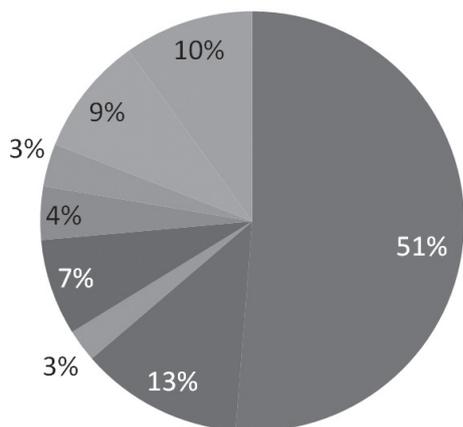
Таблица 1
Эластометрия ПЖ, скорость волны (м/с)
(по Т. Г. Дюжевой с соавт., 2017 [3])

Группы пациентов	Скорость волны		
	Головка	Тело	Хвост
Нормальная ПЖ	1,26 ± 0,41	0,99 ± 0,44	0,91 ± 0,31
ПЖ после ОП менее 1 года назад	2,20 ± 0,20	1,70 ± 0,10	1,50 ± 0,10
ПЖ после ОП более 1 года назад, проток меньше 4мм	1,90 ± 0,20	1,60 ± 0,10	1,40 ± 0,10
ПЖ после ОП более 1 года назад, проток более 4мм	2,90 ± 0,20	2,50 ± 0,20	2,00 ± 0,10

уплотнение преимущественно головки ПЖ, в более поздние сроки уплотняются и другие отделы ПЖ, особенно при наличии протоковой гипертензии в главном панкреатическом протоке.

A. Parniczky et al. (Венгрия) в рамках мультицентрового исследования APPLE по изучению панкреатита у детей обследовали 121 пациента с панкреатитом, развившимся в возрасте до 18 лет. Этиология заболевания представлена на рисунке 5. Генетические мутации, предрасполагающие к развитию панкреатита, выявлены в 63% случаев при идиопатическом панкреатите и в 34% случаев при неидиопатическом панкреатите. В таблице 2 представлена частота выявленных мутаций у обследованных больных. Интересно, что чаще всего определялась мутация *CTRC* (гена химотрипсिनогена). Вероятно, при генетическом скрининге нужно обращать пристальное внимание на наличие факторов риска панкреатита у детей с данной мутацией.

Zs. Vojnisek et al. (Венгрия) исследовали частоту и причины панкреатита у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Обследован 751 пациент (231 – с неспецифическим язвенным колитом, 465 – с болезнью Крона, 55 – с неуточненным ВЗК). Панкреатит диагностирован у 12 (1,6%) пациентов,



51% – идиопатический, 13% – билиарный, 3% – алкогольный, 7% – аномалии, 4% – вирусный, 3% – лекарственный, 9% – ВЗК, 10% – другие

Рис. 5. Причины развития панкреатита у детей (исследование APPLE) (по A. Parniczky et al., 2017 [3]).

Таблица 2

Частота генетических мутаций у детей с панкреатитом (исследование APPLE) (по A. Parniczky et al., 2017 [3])

Ген	Частота носителей мутаций среди всех обследованных	Частота мутаций среди носителей мутаций
<i>PRSS1</i>	2,5%	3,8%
<i>CTRC</i>	37,3%	57,8%
<i>SPINK1</i>	9,9%	15,4%
<i>CPA1</i>	2,5%	3,8%
<i>CFTR</i>	12,4%	19,2%

причем частота панкреатита была сходна при язвенном колите и болезни Крона. В 84% случаев панкреатит развился как внекишечное проявление ВЗК, с частотой 8% панкреатит имел лекарственный патогенез, связанный с приемом 5-аминосалицилатов, глюкокортикостероидов, 6-меркаптопурина или метронидазола. В 8% случаев причина панкреатита осталась невыясненной.

На конгрессе был представлен ряд работ, касающихся дефицита нутриентов и микронутриентов при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Одна из таких работ – исследование S. Beer et al. (Германия), посвященное изучению уровня таурина в крови. Авторы обследовали 10 пациентов с ХП и ВНПЖ, получающих заместительную ферментную терапию (ЗФТ), 8 пациентов с ХП и ВНПЖ, но не получающих ЗФТ, и 10 пациентов без патологии ПЖ. Получено недостоверное снижение уровня таурина крови у больных с ХП и ВНПЖ без ЗФТ по сравнению с другими группами (рис. 6). Важно, что показатель таурина прямо коррелировал с результатами фекального эластазного теста (рис. 7). Следовательно, при увеличении количества больных в исследовании можно ожидать достоверного снижения уровня таурина крови при ВНПЖ, особенно при

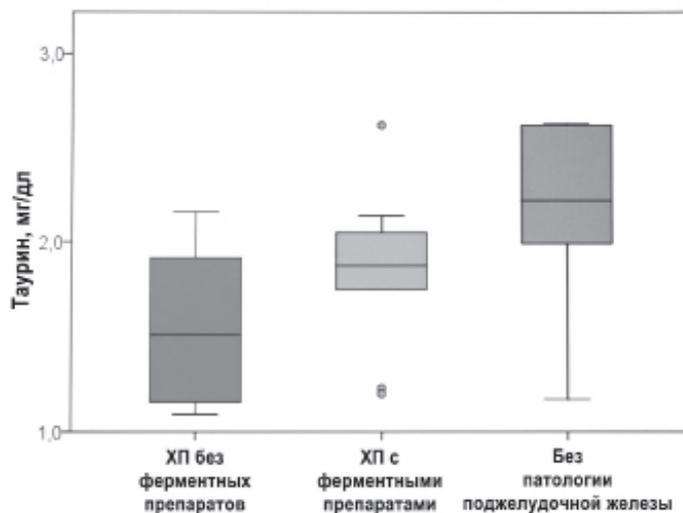


Рис. 6. Уровень таурина крови у обследованных больных (по S. Beer et al., 2017 [3]).

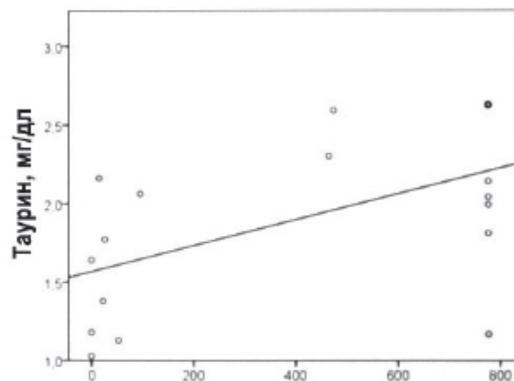


Рис. 7. Корреляция между уровнем таурина крови и результатами фекального эластазного теста у больных ХП (по S. Beer et al., 2017 [3]).

отсутствии ЗФТ. Изучение показателя таурина представляет особый интерес, т. к. он, связываясь с желчными кислотами в желчи, способствует эмульгированию жиров. Т. е., при дефиците таурина нарушается гидролиз жиров, что приводит к усугублению их мальдигестии при ВНПЖ.

Нас заинтересовало исследование М. Kovacheva-Slavova et al. (Болгария), которые изучали аполипопротеины AI, AII, B, CIII как маркеры кардиоваскулярного риска при патологии ПЖ. Обследованы 70 больных с ХП, 23 – после острого панкреатита, 14 – с раком ПЖ, 14 пациентов перенесли резекцию ПЖ. 46,3% обследованных больных имели высокий кардиоваскулярный риск, который оказался особенно высоким у мужчин с раком ПЖ. 45,5% всех больных имели сниженные уровни апо-AI, 32,2% – повышенные показатели апо-B. Дислипидемия с повышением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности и/или триглицеридов диагностирована у 26,5% больных. На наш взгляд, было бы интересно провести корреляционный анализ показателей аполипопротеинов с нутритивным статусом и данными фекального эластазного теста, т. к. высокий кардиоваскулярный риск при патологии ПЖ связывают с ВНПЖ (см. ниже).

Результаты метаанализа о влиянии статинов на риск аденокарциномы ПЖ доложили L. Archibugi et al. (Италия). Метаанализ, в который вошли преимущественно исследования типа случай-контроль, показал протекторный эффект статинов, снижение риска рака ПЖ (отношение шансов 0,82). Безусловно, необходимы рандомизированные исследования для более достоверного утверждения. Механизм протекторного эффекта статинов, по мнению авторов метаанализа, заключается в их иммуномодулирующих и противовоспалительных свойствах.

A. Lopez-Serrano et al. (Испания) проводили больным ХП двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и сопоставляли ее результаты с уровнем витамина D в крови, ИМТ. Выявлены связи между результатами фекального эластазного теста, ИМТ, уровнем витамина D в крови с наличием и степенью остеопороза поясничных позвонков и бедренной кости. Авторы считают, что снижение ИМТ заставляет думать о высоком риске остеопороза и в связи с этим проводить оценку минеральной плотности костной ткани.

D. Adams (США) представил результаты ретроспективного исследования о долгосрочной выживаемости пациентов с ХП после тотальной панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков Лангерганса (ТПАО).

Преимущества ТПАО:

- устранение болей;
- позволяет избежать хронических нейропатических болевых синдромов;
- не требует проведения иммуносупрессии;
- отсутствие отторжения островковой ткани;
- позволяет избежать деструктивных процессов ПЖ с внешне- и внутрисекреторной недостаточностью;
- элиминация воспалительных медиаторов, продуцируемых ПЖ.

В исследование были включены 160 больных ХП, перенесших ТПАО. Долгосрочную выживаемость этих больных сравнивали с продолжительностью жизни пациентов с ХП, которых лечили традиционно (медикаментозное лечение → при неэффективности эндоскопическое лечение → при неэффективности хирургическое вмешательство (дренирующая или резецирующая операция)). Период наблюдения составил в среднем 4,8 года. Летальность в течение 90 дней после операции составила 8,1%. Причины смерти представлены на рисунке 8, а продолжительность жизни пациентов после ТПАО – на рисунке 9.

Вывод, сделанный авторами исследования: ТПАО имеет высокую раннюю послеоперационную летальность, но большую долгосрочную выживаемость по сравнению с традиционным подходом к лечению ХП.

В. И. Егоров (Россия) представил опыт лечения 75 больных с дуоденальной дистрофией за период 2004–2017 гг. (применяются также термины «бороздчатый панкреатит», «парадуоденальный панкреатит») (рис. 10). 66 больным выполнены пилоросохраняющие резекции ПЖ с удовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами.

R. Kadaj-Lipka et al. (Польша) провели интересное проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование по уточнению причин диареи у больных сахарным диабетом. Обследован 231 больной; выполнили фекальный эластазный тест и водородный

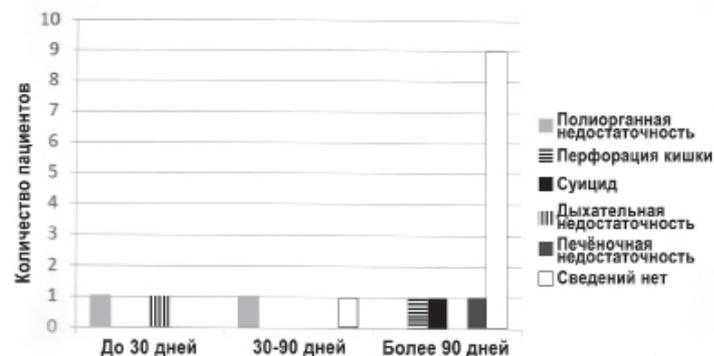


Рис. 8. Причины смерти больных ХП в различные сроки после проведения ТПАО (по D. Adams, 2017 [3]).

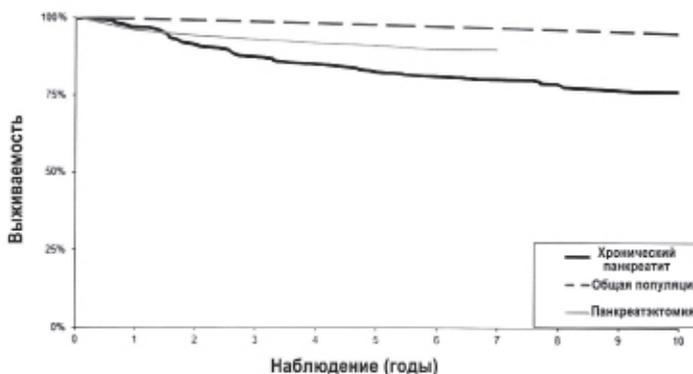


Рис. 9. Сравнение выживаемости после ТПАО (160 больных) с выживаемостью при традиционном подходе к лечению ХП в Южной Каролине, США (по D. Adams, 2017 [3]).



Рис. 10. Изменения, характерные для бороздчатого панкреатита (groove pancreatitis).

дыхательный тест с лактулозой, контролировали активность липазы крови. Основную группу составили пациенты с абдоминальными симптомами (преимущественно с диареей), контрольную группу – пациенты без этих симптомов. Снижение уровня фекальной эластазы среди всех больных выявлено в 14% случаев. Достоверно чаще в основной группе диагностирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) (рис. 11). Таким образом, основной причиной кишечных симптомов при сахарном диабете является СИБР.

L. M. Rose et al. (Испания) обследовали 54 больных, перенесших частичную или тотальную гастрэктомию. Им выполняли водородный дыхательный тест с глюкозой и триглицеридный дыхательный тест. У 68,5% пациентов диагностирован СИБР, у 20,4% – ВВПЖ, у 11,1% – сочетание СИБР и панкреатической недостаточности. Таким образом, при лечении пациентов после гастрэктомии или резекции желудка следует учитывать высокую частоту СИБР и ВВПЖ.

Vyung Kyu Park et al. (Южная Корея) доложили результаты важного и в научном, и в практическом



Рис. 11. Частота снижения показателей фекальной эластазы 1, повышения активности липазы сыворотки крови и СИБР у больных сахарным диабетом (по R. Kadaj-Lipka et al., 2017 [3]).

отношении исследования о повышении уровня СА 19-9 при доброкачественных непанкреатических заболеваниях. Проанализированы 6899 случаев повышения СА 19-9 в 2 раза и более. После исключения злокачественных и панкреатобилиарных заболеваний в исследование вошли 195 пациентов. Причины повышения уровня СА 19-9 выяснены в 77% случаев (рис. 12). Из 45 больных с подъемом СА 19-9 неясной этиологии у 35 пациентов при наблюдении в течение двух лет показатель нормализовался, у 10 пациентов остался повышенным. Нозологические единицы, сопровождавшиеся повышением уровня СА 19-9, указаны ниже (перечень в каждой группе указан от большей частоты встречаемости повышения СА 19-9 к меньшей).

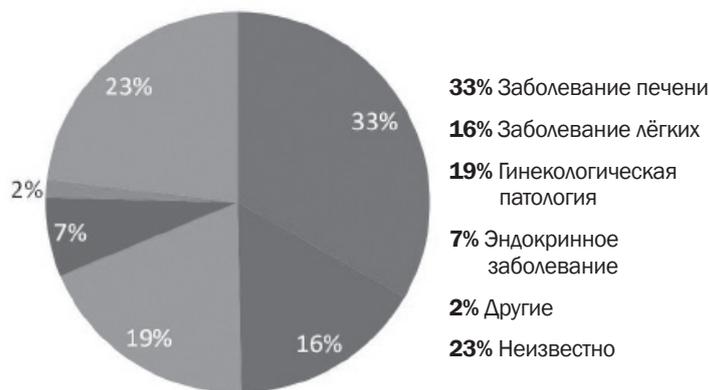


Рис. 12. Причины повышения СА 19-9 при доброкачественных непанкреатических заболеваниях (по Vyung Kyu Park et al., 2017 [3]).

Заболевания печени:

- алкогольный гепатит/цирроз;
- лекарственный гепатит;
- острый гепатит;
- хронический гепатит В;
- аутоиммунный гепатит;
- киста печени.

Заболевания лёгких:

- бронхоэктазы;
- диффузное интерстициальное поражение;
- туберкулез;
- абсцесс легкого;
- пневмония.

Гинекологическая патология:

- кистозная тератома;
- эндометриоз.

Эндокринные заболевания:

- неконтролируемый сахарный диабет;
- гипотиреоз.

G. Zsory et al. (Венгрия) изучали эффективность метформина при неалкогольной жировой болезни печени и ПЖ у больных с впервые диагностированным сахарным диабетом. Обследованы 19 пациентов. Проводили компьютерную томографию органов брюшной полости с оценкой плотности печени и ПЖ по шкале Хаунсфильда до и после лечения (метформин в общепринятых дозах 4 месяца). Под влиянием лечения исходно сниженная плотность печени достоверно увеличилась. Плотность ПЖ не претерпела

достоверных изменений под влиянием метформина. Т. е., поиск средств для лечения неалкогольной жировой болезни ПЖ продолжается.

D. de la Iglesia-Garcia et al. (Испания, Великобритания, Китай) выполнили метаанализ и провели систематический обзор по проблеме развития ВНПЖ после перенесенного острого панкреатита. Проанализированы результаты 27 проспективных исследований, включивших 14 407 взрослых пациентов. Получено, что ВНПЖ развивается у одного из трех пациентов, перенесших острый панкреатит. Риск ВНПЖ выше после панкреонекроза и некрэктомии. У больных, перенесших тяжелый острый панкреатит, риск развития ВНПЖ в 2 раза выше, чем после легкого острого панкреатита.

Результаты мультицентрового европейского исследования «Системное воспаление и его влияние на качество жизни больных ХП» доложил S. Robinson (Великобритания). Были обследованы 220 больных ХП, у которых изучали связь уровня провоспалительных цитокинов крови с различными проявлениями заболевания и качеством жизни. Оказалось, что пол, возраст, наличие сахарного диабета не влияли на качество жизни пациентов. Снижение ИМТ ассоциировалось с достоверным ухудшением показателя общего здоровья. Алкогольная этиология коррелировала с повышенным чувством вины. Высокие показатели интерлейкина 6 крови ассоциировались с более интенсивной болью; уменьшение уровня интерлейкина 8 – со снижением физического и социального функционирования, нарушением когнитивного функционирования; повышение уровня интерлейкина 16 – с более высокой частотой тошноты и рвоты, снижения аппетита. Кроме того, снижению качества жизни способствовало курение.

В. М. Копчак с соавт. (Украина) провели анализ результатов 545 радикальных операций у больных аденокарциномой ПЖ, у 121 из которых применяли расширенную резекцию ПЖ. Панкреатодуоденальная резекция была выполнена в 402 наблюдениях, дистальная резекция – у 127 пациентов, тотальная панкреатэктомия – у 16 пациентов. Частота послеоперационных осложнений при стандартной резекции составила 17,9%, при расширенной – 19,8% ($p > 0,05$), смертность – 2,1% и 3,3% ($p > 0,05$), пятилетняя выживаемость – 15% и 13% ($p < 0,05$). Авторы делают вывод, что проведение расширенных операций на ПЖ не увеличивало частоту ранних осложнений, но сопровождалось худшими отдаленными результатами.

И. В. Хомяк с соавт. (Украина) исследовали ценность биологических маркеров воспаления для ранней диагностики инфицирования некротических тканей у 70 пациентов с острым некротическим панкреатитом. У больных в плазме крови определяли пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок и интерлейкин 6, проводили бактериологическое исследование и контрастно-

усиленную компьютерную томографию. Положительные результаты бактериологического исследования получены у 43 пациентов. Уровни пресепсина и прокальцитонина были в 3–4 раза выше у больных с гнойно-септическими осложнениями, чем у лиц со стерильным панкреонекрозом. Повышение уровня пресепсина выше 632 пг/мл позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью подтвердить наличие как локальной, так и системной инфекции; превышает диагностические возможности прокальцитонина. Высокие уровни интерлейкина 6 и С-реактивного белка были характерны для синдрома системного воспалительного ответа как инфекционного, так и неинфекционного происхождения.

В рамках встречи Европейского Клуба Панкреатологов состоялся симпозиум компании «Abbott», посвященный современным достижениям в лечении ВНПЖ. На симпозиуме с лекцией выступил проф. J.-E. Dominguez-Munoz (Испания). Прежде всего, он обратил внимание врачей на клинические последствия ВНПЖ. Нутритивная недостаточность, характерная для ВНПЖ, проявляется низким уровнем белков, незаменимых аминокислот, жирных кислот, микроэлементов, антиоксидантов и жирорастворимых витаминов в крови, а также низким уровнем липопротеидов высокой плотности, аполипотеина А1 и липопротеина А. Это приводит к высокому риску осложнений, связанных с нутритивной недостаточностью. Так, речь идет о высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, остеопорозе и патологических переломах, саркопении, склонности к инфекциям. При ХП с ВНПЖ развиваются более интенсивные боли, необходима более частая госпитализация. При раке ПЖ отмечается плохая переносимость химиотерапии. ВНПЖ приводит к снижению качества жизни. В итоге и ХП как таковой, и ВНПЖ приводят к повышению смертности пациентов (рис. 13).

Диагностика ВНПЖ в клинической практике должна начинаться с оценки симптомов нарушения пищеварения, затем необходимо проанализировать показатели нутритивного статуса и, наконец, провести фекальный эластазный тест. Для оценки нутритивного



Рис. 13. Смертность в общей популяции, при ХП и ВНПЖ (по D. de la Iglesia-Garcia et al., 2017 [2]).

статуса применяются антропометрические методы (масса тела, ИМТ), выполняются общий анализ крови (важны показатель гемоглобина, количество лимфоцитов), а также биохимические исследования (белки плазмы крови — альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин; жирорастворимые витамины; магний, цинк и др.). Чем больше нутритивных параметров нарушено, тем выше вероятность ВНПЖ [6].

Проблема клинической оценки результатов фекального эластазного теста состоит в их достаточной чувствительности при низкой специфичности, особенно при легкой ВНПЖ (рис. 14).

Оптимальным лечением ВНПЖ является сочетание нормального здорового питания и ЗФТ в адекватных дозах.

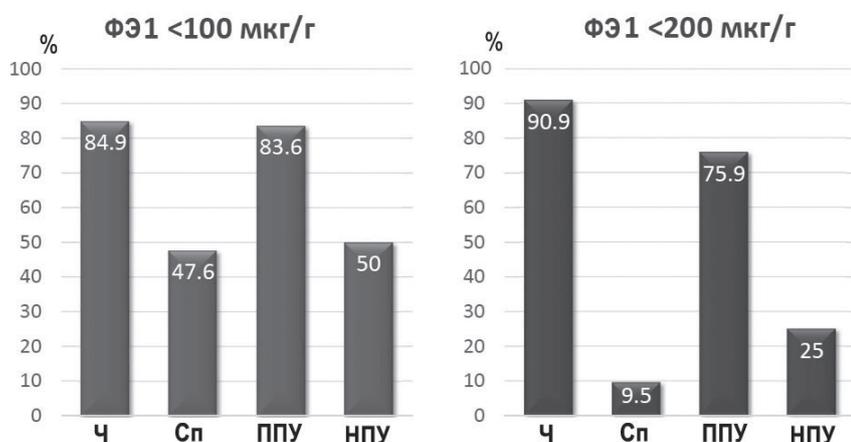


Рис. 14. Информативность данных фекального эластазного теста (в качестве эталона использовано количественное определение жира в кале, собранном за 72 часа) (по S. D. Chowdhury et al., 2016 [5]). ФЭ — фекальная эластаза, Ч — чувствительность, Сп — специфичность, ППУ — позитивный предсказательный уровень, НПУ — негативный предсказательный уровень.

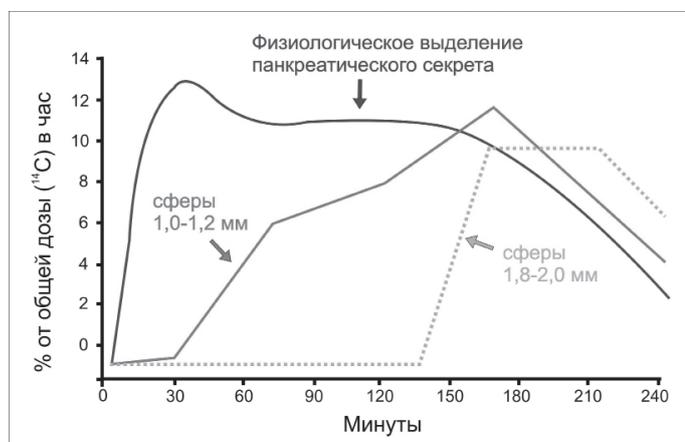


Рис. 15. Эвакуация из желудка сфер ферментных препаратов различного размера и их соответствие физиологической динамике панкреатической секреции (по данным триглицеридного дыхательного теста) (по M. Fried et al., 1988 [7] и P. Kuhnelt et al., 1991 [4]).

Требования к ферментным препаратам:

- адекватная дисперсия и смешивание с питательными веществами;
- устойчивость к инактивации кислотой;
- скоординированное опорожнение желудка с питательными веществами;
- нормальные значения pH двенадцатиперстной кишки;
- надлежащее время растворения энтеросолюбильного покрытия;
- соответствующая доза ферментов.

Важно, чтобы ЗФТ соответствовала динамике панкреатической секреции в физиологических условиях. Чем меньше размер микросфер ферментного препарата, тем раньше он вместе с химусом эвакуируется из желудка, и тем лучше соответствует физиологическим условиям (рис. 15). Вот почему эффективность минимикросфер размером 1,0–1,2 мм (креон) на 25% выше, чем микросфер или микротаблеток размером 1,8–2,0 мм.

Последний день конгресса был посвящен анализу Унифицированных европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХП [8]. Учитывая большой объем рекомендаций, изложим только основные позиции, касающиеся консервативного лечения ХП, которые представил проф. J.-E. Dominguez-Munoz (Испания) (табл. 3). Полностью рекомендации на английском и русском языках доступны на сайте Украинского Клуба Панкреатологов www.pancreatology.com.ua.

Современный алгоритм ЗФТ представлен на рисунке 16.

Встреча Европейского Клуба Панкреатологов была интересной, информативной и прекрасно организованной. Она принесла нам удачу. Будем стараться провести Конгресс в Киеве на таком же уровне.



Рис. 16. Алгоритм ЗФТ (по J.-E. Dominguez-Munoz, 2011 [1] с изменениями и дополнениями Н. Б. Губергриц).

Таблица 3

Основные положения Унифицированных европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХП, касающиеся консервативного лечения [8]

Вопрос	Утверждение
Ферментная заместительная терапия	
Каковы показания для назначения заместительной терапии ферментными препаратами при ХП?	Заместительная терапия ферментными препаратами показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Для выявления признаков мальабсорбции рекомендуется провести соответствующую оценку мальабсорбции. GRADE 1A, высокая согласованность.
Какие ферментные препараты предпочтительны?	Микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет при ХП намного меньше, и они ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют. GRADE 1B, высокая согласованность.
Как следует принимать препараты ферментов ПЖ?	Пероральные препараты панкреатических ферментов должны равномерно распределяться в течение дня между всеми основными и промежуточными приемами пищи. GRADE 1A, высокая согласованность.
Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ на фоне ХП?	Рекомендованная минимальная доза липазы составляет 40 000–50 000 PhU (фармакологических единиц) с основными приемами пищи и половинная — с промежуточными приемами пищи. GRADE 1A, высокая согласованность.
Как оценивать эффективность заместительной терапии ферментными препаратами?	Об эффективности заместительной терапии ферментными препаратами можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение коэффициента абсорбции жира или ¹³ C-MTG-ВТ) параллельно с приемом ферментных препаратов. GRADE 1B, высокая согласованность.
Как следует поступать в случае неудовлетворительного клинического ответа?	В случае неудовлетворительного клинического ответа следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы. Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину мальдигестии. GRADE 2B, высокая согласованность.
Стоит ли добавлять ингибиторы протонной помпы к препаратам панкреатических ферментов при лечении ВНПЖ при ХП?	Добавление ингибиторов протонной помпы к пероральным панкреатическим ферментам может быть полезным при недостаточном клиническом ответе на заместительную терапию ферментными препаратами. GRADE 1B, высокая согласованность.
Купирование боли	
Влияет ли на боль при ХП отказ от курения и употребления алкоголя?	Отказ от потребления алкоголя и, возможно, от курения уменьшает боль при ХП. GRADE 1B, средняя согласованность.
Влияет ли назначение препаратов панкреатических ферментов на болевой синдром при ХП?	Назначение препаратов ферментов ПЖ для лечения болевого синдрома при ХП применять не следует. GRADE 1B, средняя согласованность.
Оказывает ли влияние на боль при ХП лечение антиоксидантами?	Антиоксиданты не рекомендуется назначать для лечения болевого синдрома при ХП. GRADE 1B, средняя согласованность.

Вопрос	Утверждение
Какие анальгетики рекомендуются для купирования болевого синдрома при ХП?	Стандартные клинические рекомендации по медикаментозной обезболивающей терапии при ХП соответствуют принципам «ступенчатого» подхода Всемирной организации здравоохранения. GRADE 1B, высокая согласованность.
Мальнутриция	
Какие рекомендации относительно пищевого рациона и потребления белков, жиров и углеводов можно дать пациентам с ХП?	Пациентам, у которых отсутствует мальнутриция и которые хорошо питаются, следует рекомендовать придерживаться здорового питания. У пациентов с нарушенным пищевым статусом необходима коррекция ВНПЖ. Улучшение нутритивного статуса может быть достигнуто с помощью оценки нутритивного статуса и индивидуального консультирования по питанию у опытного диетолога. GRADE 1B, высокая согласованность.
Показаны ли при ХП пероральные пищевые добавки, содержащие или не содержащие среднепочечные триглицериды?	Большинству пациентов с ХП пероральные пищевые добавки не требуются. Тем же, у кого имеется мальнутриция, и кто не может компенсировать свои пищевые потребности, даже несмотря на коррекцию питания, пероральные пищевые добавки могут быть полезны.
Когда при ХП показано вводить в рацион препараты/добавки с микроэлементами?	Дать конкретные рекомендации по дополнительному введению витаминов А, Е и К невозможно, поскольку исследований на этот счет крайне мало. Рекомендуется клинический осмотр, назначение адекватной заместительной терапии ферментными препаратами и коррекция питания. GRADE 1B, высокая согласованность. Дефицит витамина D можно лечить с помощью пероральных препаратов или одной внутримышечной инъекции. GRADE 2C, высокая согласованность.
Когда при ХП показано назначать парентеральное питание и каким образом оно должно проводиться?	Парентеральное питание показано пациентам с задержкой эвакуации химуса из желудка, развившейся на фоне дуоденального стеноза, пациентам со сложными заболеваниями с формированием свищей и пациентам с явной тяжелой мальнутрицией перед операцией на ПЖ, если энтеральное питание невозможно. GRADE 1C, высокая согласованность.
Когда при ХП показано энтеральное питание и каким образом оно должно проводиться?	Если энтеральное питание пациенту потребуется на период более 30 дней, целесообразно рассмотреть вопрос проведения еюнотомии для введения зонда для зондового питания. У пациентов с ВНПЖ можно использовать смеси для энтерального питания на основе пептидов и среднепочечных триглицеридов. GRADE 2C, высокая согласованность. По показаниям вместе с энтеральным питанием проводят заместительную терапию ферментными препаратами. GRADE 2C, высокая согласованность. Энтеральное питание показано пациентам с мальнутрицией, которым не помогает пероральная нутритивная поддержка. GRADE 2C, высокая согласованность. Энтеральное питание пациентам с болевым синдромом, задержкой опорожнения желудка, стойкой тошнотой или рвотой рекомендуется проводить через назоюнональный зонд. GRADE 2C, высокая согласованность.
Какой подход рекомендуется для профилактики и лечения остеопороза?	Основные профилактические меры (правильное питание, особенно потребление необходимого количества кальция и витамина D, регулярная дозированная нагрузка и отказ от курения/алкоголя) необходимо рекомендовать всем пациентам с ХП (класс 1C). Пациенты с остеопенией должны следовать основным профилактическим мерам и каждые два года выполнять двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (класс 1C). Пациенты с остеопорозом (или переломами позвонков) должны получать соответствующие лекарственные препараты, пройти скрининг на другие причины развития остеопороза и/или получить направление к специалисту по костной патологии, а также выполнять основные профилактические меры. GRADE 1C, высокая согласованность.

Вопрос	Утверждение
Сахарный диабет	
Каково оптимальное медикаментозное лечение при сахарном диабете типа 3с?	<p>Лечение должно включать усилия, направленные на поощрение пациентов к изменениям в образе жизни, которые могут улучшить гликемический контроль и минимизировать риск гипогликемии. У пациентов с тяжелой мальнутрицией обычно в качестве терапии первой линии выбирают инсулинотерапию, ввиду желательных анаболических эффектов инсулина в этой особой подгруппе пациентов. GRADE 1C, высокая согласованность.</p> <p>Если гипергликемия легкая и одновременно с ней диагностируется или подозревается сопутствующая инсулинорезистентность, то препаратом выбора при отсутствии противопоказаний может быть метформин. GRADE 1C, высокая согласованность.</p> <p>Первоочередное значение имеет обеспечение пациента адекватной и соответствующей его состоянию заместительной ферментной терапией. GRADE 1C, высокая согласованность.</p>

Литература:

1. Dominguez-Munoz J.-E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J.-E. Dominguez-Munoz // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 7, No 6. — P. 401–403.
2. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis / D. de la Iglesia-Garcia, W. Huang, P. Szatmary [et al.] // *Gut.* — 2017. — Vol. 66. — P. 1474–1486.
3. 49th European Pancreatic Club (EPC) meeting // *Pancreatology.* — 2017. — Vol. 17, No 3S. — P. S1–S142 — [http://www.pancreatology.net/issue/S1424-3903\(17\)X0005-7](http://www.pancreatology.net/issue/S1424-3903(17)X0005-7).
4. Kuhnelt P. Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity / P. Kuhnelt, S. Mundlos, G. Adler // *Z. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 29, No 9. — P. 417–421.
5. Pancreatic exocrine insufficiency: comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation / S. D. Chowdhury, R. T. Kurien, A. Ramachandran [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 35, No 6. — P. 441–444.
6. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J.-E. Dominguez-Munoz, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Pancreatology.* — 2012. — Vol. 12, No 4. — P. 305–310.
7. Temporal relationships of cholecystokinin release, pancreatobiliary secretion, and gastric emptying of a mixed meal / M. Fried, E. A. Mayer, J. B. Jansen [et al.] // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95, No 5. — P. 1344–1350.
8. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *UEG Journal.* — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 1–47.

RU **НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ**
(по материалам 49-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь–июль 2017 г.)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, А. Е. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, А. В. Ротар²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

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

В статье изложены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2016–2017 гг. Представлены достижения ведущих панкреатологов Европы в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы.

EN **NEWS OF EUROPEAN PANCREATOLOGY**
(by materials of the 49th Meeting of the European Pancreatic Club, Budapest, June–July 2017)

¹N. B. Gubergrits, ¹N. V. Byelyayeva, ¹G. M. Lukashevich, ¹A. Ye. Klochkov, ¹P. G. Fomenko, ²O. V. Rotar

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Article represents the results of main scientific researches in pancreatology conducted in 2016–2017. There are stated achievements of leading pancreatologists of Europe regarding study of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of pancreatitis and tumors of the pancreas.

UA **НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ**
(за матеріалами 49-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів, Будапешт, червень–липень 2017 р.)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Г. М. Лукашевич¹, О. Є. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, О. В. Ротар²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

У статті викладено результати основних наукових досліджень у галузі панкреатології, які були проведені у 2016–2017 роках. Представлено досягнення провідних панкреатологів Європи у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, лікування панкреатитів, пухлин підшлункової залози.

Диагностика и лечение сахарного диабета при хроническом панкреатите

N. Ewald¹, P. D. Hardt²

¹Justus-Liebig-University (Гиссен, Германия) Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Люббекке, Германия)

²Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гиссен, Германия)

Статья опубликована в World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический панкреатит, диабет типа 3с, панкреатогенный диабет, панкреатит

Основная информация. Сахарный диабет (СД) типа 3с оказался более распространенным, чем предполагалось. Считается, что его распространенность составляет 5–10% среди всех пациентов с СД. Большинство пациентов с СД типа 3с имеют в качестве основного заболевания хронический панкреатит (ХП). Неправильная классификация этих пациентов очень распространена, в то же время выявление больных с СД типа 3с является важным ввиду некоторых особенностей диагностики и лечения в данной подгруппе пациентов — например, необходимость восстановления ассимиляции жира, предотвращение недостаточности жирорастворимых витаминов и раннее выявление рака поджелудочной железы (ПЖ). В рамках данного обзора представлены специфические диагностические критерии СД типа 3с.

Введение. ХП — заболевание, характеризующееся воспалением ПЖ и ее фиброзом, приводящими к необратимому повреждению паренхимы. Наблюдается прогрессирующая трофологическая недостаточность и нарушение сроков и взаимодействия между гидролизом нутриентов и их абсорбцией, что может приводить к тяжелым нарушениям обмена веществ. Нарушение толерантности к глюкозе и СД наблюдаются при ХП довольно часто [28, 38].

Развитие СД при ХП происходит главным образом вследствие повреждения островковых клеток ПЖ. Кроме того, нарушение пищеварения приводит к нарушению секреции инкретина и, следовательно, к уменьшению высвобождения инсулина из оставшихся β-клеток [13]. В отличие от аутоиммунного разрушения β-клеток при СД 1-го типа α-клетки, секретирующие глюкагон, и панкреатические полипептидные клетки, секретирующие панкреатический полипептид, также подвергаются деструкции при ХП, что приводит к сложному нарушению метаболизма.

СД, вторичный по отношению к заболеваниям ПЖ (например, ХП), в соответствии с актуальной классификацией СД классифицируется как панкреатогенный диабет или СД типа 3с (табл. 1) [11, 37]. В то время как информированность о СД 1-го и 2-го типа является достаточно хорошей, СД типа 3с является заболеванием,

которое редко рассматривается в повседневной практике. Тем не менее, последние данные о СД типа 3с показывают, что он может быть более распространенным, чем обычно считалось. Исследования также показывают, что данное состояние постоянно недооценивают и неправильно диагностируют [20, 36].

Таблица 1

Современная классификация СД [11, 37]

- I. СД 1-го типа (повреждение β-клеток, обычно приводящее к абсолютному дефициту инсулина):
 - A. Иммунный.
 - B. Идиопатический.
- II. СД 2-го типа (может варьировать от преимущественно инсулинорезистентного с относительной недостаточностью инсулина до преобладающего секреторного дефекта с инсулинорезистентностью).
- III. Другие специфические типы СД:
 - A. Генетические дефекты функции β-клеток.
 - B. Генетические дефекты действия инсулина.
 - C. Болезни экзокринной части ПЖ:
 - 1. Панкреатит.
 - 2. Травма/панкреатэктомия.
 - 3. Неоплазия.
 - 4. Муковисцидоз.
 - 5. Гемохроматоз.
 - 6. Фиброкалькулезная панкреатопатия.
 - 7. Другие.
 - D. Эндокринопатия.
 - E. Лекарственно или химически индуцированный СД.
 - F. Инфекции.
 - G. Необычные формы иммунного СД.
 - H. Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД.
- IV. Гестационный СД

Вследствие сложной патофизиологии СД типа 3с, он имеет клинические и лабораторные особенности, которые в значительной степени отличаются от СД 1-го и 2-го типа. Этот обзор посвящен диагностике и лечению СД, вторичного по отношению к ХП.

В отличие от СД 1-го и 2-го типа, подробные данные о распространенности СД типа 3с практически отсутствуют. Некоторые давние исследования показали довольно низкую распространенность — примерно 0,5–1,15% среди всех случаев СД в Северной Америке [1, 17]. Другие исследования, например, в Юго-Восточной Азии, где тропический или фиброкальцифицирующий панкреатит являются эндемичными, свидетельствуют о более высокой распространенности — примерно 15–20% всех случаев СД [27, 43].

В недавнем обзоре имеющихся исследований по этой теме для СД типа 3с предполагается распространенность 5–10% среди всех случаев СД в западных популяциях [9]. Данные главным образом основаны на большом ретроспективном исследовании 1868 пациентов в Немецком университетском госпитале, где частота СД типа 3с составила 9,2% от всех пациентов с СД [36]. Вероятно, предыдущие более ранние оценки распространенности СД типа 3с скорее всего являются неточными — низкими. У 78,5% всех пациентов с СД типа 3с ХП был идентифицирован как основное заболевание, т. е. ХП был главной причиной СД типа 3с [36].

Предыдущая недооценка распространенности СД типа 3с может быть частично связана с тем, что исследование ПЖ выполняется с помощью новых диагностических методов. В настоящее время стало намного легче обнаружить экзокринную панкреатическую патологию, поскольку методы визуализации ПЖ существенно улучшились, стали доступны неинвазивные методы скрининга для количественной оценки экзокринной панкреатической недостаточности.

Если ХП является причиной почти 80% всех случаев СД типа 3с, и если ожидается, что распространенность СД типа 3с будет составлять примерно 5–10% от всех случаев СД, истинное преобладание (субклинического) ХП в популяции в целом, по-видимому, недооценивается. Это может быть действительно так, поскольку ХП ранее считался «заболеванием алкоголизма» до тех пор, пока не было обнаружено, что это многофакторное заболевание с участием в патогенезе сложных генетических мутаций, курения, анатомических особенностей, токсических агентов и аутоиммунных реакций [14]. До настоящего времени было проведено довольно много исследований аутопсий [5, 12, 29], эндоскопические ультразвуковые исследования [7] и исследования экзокринной функции ПЖ [35], сообщающие о высокой частоте повреждения экзокринной паренхимы ПЖ, указывающей на ХП в популяции в целом. Это также подтверждает мнение об отсутствии истинной оценки субклинического ХП в общей популяции.

Диагностика СД при ХП. Как указано выше, нарушение толерантности к глюкозе и СД распространены при ХП. Диагностика СД у пациента с доказанным

ХП, возможно, не так сложна. Тем не менее, правильная квалификация СД типа 3с часто пропускается, и пациенты неправильно классифицируются. В немецком исследовании только около половины случаев СД типа 3с были классифицированы правильно. Пациенты с СД типа 3с в основном были неправильно классифицированы как СД 2-го типа [36]. Это может быть связано с очень низким уровнем осведомленности об этом типе СД.

Однако более сложной представляется еще одна проблема: следует принять во внимание, что пациенты с впервые диагностированным СД могут иметь СД типа 3с. В любом случае проявления впервые выявленного СД мы должны использовать классификацию, определенную Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциацией (ADA) [3, 37], и проверять возможность СД типа 3с. По крайней мере, если пациент не вписывается в общие представления и имеет симптомы со стороны пищеварительного тракта, врач должен думать о СД типа 3с и проводить диагностику в этом направлении.

Скрининг СД типа 3с при ХП. Разумеется, у любого пациента с ХП следует контролировать развитие СД типа 3с. Сообщается, что распространенность СД среди пациентов с установленным диагнозом ХП составляет до 70% (при кальцифицирующем ХП даже до 90%) [28, 38]. Пациенты с большой продолжительностью заболевания, частичной панкреатэктомией и ранним появлением кальцификатов, по-видимому, подвергаются более высокому риску развития СД типа 3с. Наблюдается явное увеличение распространенности СД типа 3с с увеличением продолжительности ХП [8, 42].

Первичное обследование пациентов с ХП должно включать определение глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина. Эти тесты следует повторять не реже одного раза в год. Ухудшение результата любого из них требует дальнейшего обследования. Если предполагается нарушение толерантности к глюкозе, рекомендуется провести дополнительную оценку — пероральный тест на толерантность к глюкозе (с 75 г глюкозы) [10]. Исследование уровней инсулина и/или С-пептида в крови может помочь в распознавании СД 2-го типа и СД типа 3с [15].

Отличие СД типа 3с от СД других типов. Не всегда легко правильно диагностировать и классифицировать пациентов с СД типа 3с. Пациенты с длительно протекающим СД 1-го и 2-го типа имеют экзокринную панкреатическую недостаточность [30], при этом все пациенты с СД имеют более высокий риск развития острого панкреатита и/или ХП [19, 44]. У пациентов с предыдущими эпизодами панкреатита также может развиваться СД 1-го или 2-го типа независимо от экзокринной патологии ПЖ. Чтобы правильно классифицировать пациентов с СД 3-го типа, должны быть установлены общепринятые критерии диагностики.

При дифференциальной диагностике различных типов СД наличие антител к островковым клеткам соответствует СД 1-го типа, а наличие клинических или биохимических данных резистентности

к инсулину соответствует СД 2-го типа. Из-за отсутствия на сегодняшний день общепринятых диагностических критериев мы предлагаем следующие критерии для диагностики СД типа 3с (табл. 2).

Таблица 2

Предлагаемые диагностические критерии для СД типа 3с

Основные критерии (должны присутствовать)

Наличие экзокринной панкреатической недостаточности (моноклональное исследование фекальной эластазы 1 или прямые функциональные тесты).

Патологические результаты визуализации ПЖ (эндоскопическое ультразвуковое исследование, МРТ, КТ).

Отсутствие аутоиммунных маркеров, характерных для СД 1-го типа.

Малые критерии

Отсутствует секреция панкреатического полипептида.

Нарушение секреции инкретина (например, GLP-1).

Отсутствие инсулинорезистентности (например, по индексу HOMA-IR).

Нарушение функции β -клеток (например, по HOMA-B, отношению C-пептид/глюкоза).

Низкие уровни жирорастворимых витаминов (A, D, E и K)

Примечания: МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1; HOMA-IR — оценка модели гомеостаза для резистентности к инсулину; HOMA-B — оценка модели гомеостаза β -клеток.

Дополнительный диагностический интерес, по данным литературы, может иметь оценка ответа панкреатического полипептида на инсулин-индуцированную гипогликемию, секретин-инфузию или прием смеси питательных веществ [10]. Отсутствующий панкреатический полипептидный ответ помогает дифференцировать СД типа 3с с ранним СД 1-го типа и может также дифференцировать СД типа 3с от СД 2-го типа, который характеризуется повышенным уровнем панкреатического полипептида [31, 32, 46]. Однако регулярное определение секреции инкретина или ответа панкреатического полипептида в повседневной практике не представляется возможным.

Лечение СД, вторичного по отношению к ХП.

Контроль гипергликемии. Нарушение метаболизма глюкозы при СД типа 3с колеблется от незначительного ухудшения до тяжелой формы, характеризующейся частыми эпизодами гипогликемии, т. е. лабильным СД [1]. При СД типа 3с контроль глюкозы в крови может быть нестабильным вследствие потери глюкагонового ответа на гипогликемию, мальабсорбции углеводов и/или нерегулярного

приема пищи из-за сопутствующей боли и/или тошноты или хронического злоупотребления алкоголем. Таким образом, СД типа 3с трудно контролировать, хотя исследования в этой области очень малочисленны [22, 25]. Удивительно, что все крупные клинические исследования, в т. ч. исследование лечения СД и осложнений [41] и проспективное исследование СД, проведенное в Великобритании [45], специально исключали пациентов с СД типа 3с.

В настоящее время нет общепринятых рекомендаций относительно лечения СД типа 3с. Тем не менее, первый шаг был сделан в ходе Pancreas Fest 2012 [10]. Фармакологические препараты, обычно используемые для лечения СД типа 3с, являются такими же, как и для лечения СД 2-го типа. ADA и EASD рекомендуют метформин в качестве пероральной терапии первой линии при СД 2-го типа [24]. Поэтому многие пациенты с СД типа 3с первоначально принимают метформин в качестве препарата первой линии. Если гипергликемия имеет достаточно легкое течение и дополнительно диагностирована или подозревается сопутствующая резистентность к инсулину, терапия метформином может быть адекватным выбором при отсутствии противопоказаний. Однако лечение метформином может плохо переноситься большинством пациентов, поскольку его основные побочные эффекты включают тошноту, абдоминальные жалобы, диарею и снижение массы тела. Скорее всего, пациент с ХП не будет мириться с этими симптомами. Тем не менее, поскольку метформин способен снизить риск развития рака ПЖ на 70%, его антидиабетические и противоопухолевые эффекты могут иметь преимущества у пациентов с СД типа 3с вследствие ХП [26]. Это особенно справедливо, поскольку ХП и СД являются доказанными факторами риска развития рака ПЖ [23, 33, 34].

Препараты на основе инкретина (например, аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), ингибиторы дипептидилпептидазы (DPP) IV) усиливают секрецию инсулина. Тем не менее, сообщается, что аналоги GLP-1, а также ингибиторы DPP-IV вызывают высокий риск развития панкреатита и имеют высокую частоту побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта (например, тошнота, замедление опорожнения желудка, потеря массы тела) [3]. Поэтому в настоящее время лучше избегать их применения, пока их безопасность не будет подтверждена. Лучшим и, вероятно, более безопасным способом положительного влияния на систему инкретина может являться надлежащее восполнение панкреатических ферментов у этих пациентов, как описано ниже.

При раннем СД типа 3с можно также рассмотреть пероральную терапию стимуляторами секреции инсулина (сульфонилмочевинной и глинидами), следует избегать применения тиазолидинов вследствие значительных побочных эффектов (например, переломов костей, задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности).

Однако ХП следует рассматривать как прогрессирующее заболевание, и многим пациентам в итоге потребуются инсулинотерапия. При этом следует придерживаться общих рекомендаций по дозированию

инсулина, установленных для СД 1-го типа. У пациентов с тяжелой мальнутрицией инсулинотерапия обычно используется в качестве терапии первого выбора. Это связано с анаболическими эффектами инсулина в данной субпопуляции пациентов.

Введение инсулина помпой может также рассматриваться для пациентов с лабильным СД, несмотря на достаточную мотивацию.

Как и для других типов СД, первоначальное лечение должно включать все усилия по коррекции образа жизни, которые вносят вклад в гипергликемию и риск злокачественных новообразований ПЖ (например, воздержание от алкоголя и прекращение курения, у лиц с избыточной массой тела — ее снижение, физическая активность и диетические модификации).

Лечение экзокринной недостаточности ПЖ.

Многие пациенты с ХП имеют ту или иную степень мальабсорбции жиров, независимо от наличия симптомов. У пациентов с СД типа 3с экзокринная панкреатическая недостаточность присутствует почти всегда. Так как клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до потери 90% экзокринной паренхимы ПЖ, экзокринная недостаточность ПЖ и нарушение пищеварения могут оставаться недиагностированными. Тем не менее, соответствующая мальдигестия, которая присутствует у большинства пациентов с ХП, может стать причиной мальнутриции. Это особенно важно в отношении абсорбции жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К). Недавние исследования выявили дефицит витамина D у более 90% пациентов с ХП [21, 40]. Кроме того, может наблюдаться достоверная корреляция экзокринной недостаточности ПЖ и остеопороза и/или изменений костного метаболизма [2, 16]. Кроме того, учитывая возможную роль недостаточности витамина D в патогенезе СД 1-го типа и сопутствующие низкие уровни витамина D и плохой гликемический контроль в обсервационных исследованиях [4, 6], мальнутриция витамина D у пациентов с СД типа 3с является клинически значимой. Таким образом, измерение уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и его восполнение у пациентов с дефицитом может быть полезным.

Система инкретина может играть еще одну важную роль в метаболическом контроле СД типа 3с. Регуляция массы β -клеток и физиологическая секреция инкретина непосредственно зависят от нормальной экзокринной функции ПЖ и гидролиза жира. ХП и экзокринная дисфункция связаны с функциональным нарушением системы инкретина. Однако нарушенная секреция GLP-1 может быть устранена при лечении панкреатином [13, 18, 39].

Поэтому адекватная пероральная заместительная ферментная терапия очень важна при СД типа 3с. Помимо помощи в борьбе с симптомами стеатореи, она

также способна предотвратить мальнутрицию и метаболические осложнения.

Вывод. СД типа 3с является клинически значимым заболеванием с распространенностью 5–10% среди всех пациентов с СД. В прошлом распространенность и клиническая значимость данной патологии была недооценена и недостаточно определена.

Большинство пациентов с СД типа 3с имеют в качестве основного заболевания ХП. Распространенность (субклинического) ХП согласно некоторым исследованиям также может быть недооценена. Диагностика СД у пациентов с известным ХП является обязательной. Пациентам следует пройти скрининг-тесты, чтобы выявить гипергликемию на ранней стадии. Уровень глюкозы натощак, гликозилированный гемоглобин и тест на толерантность к глюкозе (с 75 г глюкозы) являются адекватными диагностическими инструментами. При диагностировании СД у пациентов с ХП врачи должны знать о существовании СД типа 3с и должны правильно классифицировать данное состояние как панкреатогенный СД или СД типа 3с.

Определение (субклинического) ХП как основного заболевания у пациентов с установленным диагнозом СД, безусловно, является ответственным решением в повседневной практике. Это связано с тем, что большинство врачей не знают о существовании СД типа 3с, а субклинический ХП не обязательно имеет клинические проявления. Поэтому пациентам с неспецифическими желудочно-кишечными нарушениями и СД всегда должны предлагаться дальнейшие диагностические мероприятия в отношении СД типа 3с.

Идентификация пациентов с СД типа 3с является важной, так как его патогенез является комплексным и осложняется сопутствующими состояниями, такими как мальдигестия и мальнутриция. Конкретные диагностические критерии представлены выше (табл. 2). Неправильная диагностика СД типа 3с приводит к неправильной и неадекватной медикаментозной терапии. У этих пациентов обязательно необходимо лечить панкреатическую экзокринную недостаточность даже при отсутствии четких клинических симптомов, таких как стеаторея или желудочно-кишечные нарушения. Адекватная ферментная заместительная терапия может помочь предотвратить недостаток жирорастворимых витаминов (особенно витамина D). Кроме того, это может оказать благотворное влияние на продукцию инкретина у пациентов с ХП. Кроме того, необходимо признать, что СД типа 3с вследствие ХП может быть предраковым заболеванием, поскольку оба заболевания являются известными факторами риска развития рака ПЖ.

Перевод канд. мед. наук **Л. А. Ярошенко**
Редактирование проф. **Н. Б. Губергриц**

Литература:

1. Alberti K. G. M. M. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes / K. G. M. M. Alberti // *Diabetes Secondary to Pancreatopathy. Proceedings of the Post EASD International Symposium on Diabetes Secondary to Pancreatopathy, Padova, 21–22 September 1987, International Congress Series 762. Amsterdam / Eds. A. Tiengo, K. G. M. M. Alberti, S. Del Prato, M. Vranic. — Excerpta Medica, 1988. — P. 211–214.*
2. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis / J. Teichmann, S. T. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 347–350.
3. Alves C. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer / C. Alves, F. Batel-Marques, A. F. Macedo // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 98. — P. 271–284.
4. Associations between concentrations of vitamin D and concentrations of insulin, glucose, and HbA1c among adolescents in the United States / E. S. Ford, G. Zhao, J. Tsai, C. Li // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. 646–648.
5. Blumenthal H. T. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis / H. T. Blumenthal, J. G. Probststein, A. W. Berns // *Arch. Surg.* — 1963. — Vol. 87. — P. 844–850.
6. Boucher B. J. Vitamin D insufficiency and diabetes risks / B. J. Boucher // *Curr. Drug. Targets.* — 2011. — Vol. 12. — P. 61–87.
7. Chronic pancreatitis-like changes detected by endoscopic ultrasound in subjects without signs of pancreatic disease: do these indicate age-related changes, effects of xenobiotics, or early chronic pancreatitis? / M. C. Petrone, P. G. Arcidiacono, F. Perri [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 597–602.
8. 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. 252–261.
9. Cui Y. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 279–294.
10. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012 / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 336–342.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. S62–S69.
12. Doerr W. Pathogenesis of acute and chronic pancreatitis / W. Doerr // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* — 1964. — Vol. 70. — P. 718–758.
13. Ebert R. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution / R. Ebert, W. Creutzfeldt // *Diabetologia.* — 1980. — Vol. 19. — P. 198–204.
14. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
15. Ewald N. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): are we neglecting an important disease? / N. Ewald, R. G. Bretzel // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 24. — P. 203–206.
16. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures / S. T. Mann, V. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13. — P. 68–72.
17. Ganda O. Secondary forms of diabetes / O. Ganda // *Joslin's Diabetes Mellitus* // Eds. C. R. Kahn, G. C. Weir. — New York : Lea & Febiger, 1994.
18. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis: effects of pancreatic enzyme supplementation / P. Kuo, J. E. Stevens, A. Russo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. E851–E855.
19. 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.
20. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? / P. D. Hardt, M. D. Brendel, H. U. Kloer, R. G. Bretzel // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. S165–S169.
21. Klapdor S. Vitamin D status and peroral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease / S. Klapdor, E. Richter, R. Klapdor // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1991–1998.
22. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen // *Dan. Med. Bull.* — 1993. — Vol. 40. — P. 153–162.
23. Magruder J. T. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? / J. T. Magruder, D. Elahi, D. K. Andersen // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 339–351.
24. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 193–203.
25. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier, H. Worning // *Metabolism.* — 1987. — Vol. 36. — P. 964–967.
26. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer / N. Sadeghi, J. L. Abbruzzese, S. C. Yeung [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 2905–2912.
27. Mohan V. Tropical chronic pancreatitis / V. Mohan, C. Pitchumoni // *The Pancreas* / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Buechler [et al.]. — London : Blackwell Science, 1998. — P. 688–697.
28. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis / W. Wang, Y. Guo, Z. Liao [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 206–212.
29. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight /

T. S. Olsen // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A.* — 1978. — Vol. 86A. — P. 367–373.

30. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 105–110.

31. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier, H. Worning // *Acta Endocrinol (Copenh).* — 1988. — Vol. 118. — P. 357–364.

32. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance / B. Glaser, G. Zoghlin, K. Pienta, A. I. Vinik // *Horm. Metab. Res.* — 1988. — Vol. 20. — P. 288–292.

33. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) / E. J. Duell, E. Lucenteforte, S. H. Olson [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 2964–2970.

34. 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. 1433–1437.

35. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study / D. Rothenbacher, M. Löw, P. D. Hardt [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 40. — P. 697–704.

36. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.

37. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / Expert Committee

on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S5–S20.

38. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.

39. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like peptide-1 secretion / S. Beglinger, J. Drewe, J. Schirra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 879–886.

40. Sikkens E. C. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, A. D. Koch // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 238–242.

41. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group // *Diabetes.* — 1986. — Vol. 35. — P. 530–545.

42. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 97–103.

43. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? / A. Abu-Bakare, R. Taylor, G. V. Gill, K. G. Alberti // *Lancet.* — 1986. — Vol. 1. — P. 1135–1138.

44. Type 1 diabetes mellitus associated with clinical acute pancreatitis in an adult / T. Moriai, Y. Morita, T. Matsui, M. Okada // *Pancreas.* — 2000. — Vol. 20. — P. 415–416.

45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34. — P. 877–890.

46. Valenzuela J. E. Pancreatic polypeptide response in patients with chronic pancreatitis / J. E. Valenzuela, I. L. Taylor, J. H. Walsh // *Dig. Dis. Sci.* — 1979. — Vol. 24. — P. 862–864.

УДК 616.37-002.2-06:616.379-008.64]-07-08

RU Диагностика и лечение сахарного диабета при хроническом панкреатите

N. Ewald¹, P. D. Hardt²

¹Justus-Liebig-University (Гиссен, Германия)

Department of Internal Medicine, General Hospital Luebecke-Rahden (Люббекке, Германия)

²Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гиссен, Германия)

Статья опубликована в *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический панкреатит, диабет типа 3c, панкреатогенный диабет, панкреатит

Сахарный диабет (СД), вторичный по отношению к заболеваниям поджелудочной железы, обычно называют панкреатогенным СД или СД типа 3c. Распространен-

ность данного клинически значимого состояния составляет 5–10% среди всех пациентов с СД в популяциях стран Западной Европы. Почти в 80% случаев СД типа 3c основным заболеванием является хронический панкреатит (ХП). Распространенность и клиническая значимость СД, вторичного по отношению к ХП, безусловно, недооценены. В отличие от СД 1-го и 2-го типа, патогенез СД типа 3c является очень сложным. Ход заболевания отягощен наличием дополнительных сопутствующих состояний, таких как мальдигестия и мальнутриция. Понимание того, что пациенты с известным и/или клинически явным ХП будут иметь СД типа 3c (до 90% всех случаев), достаточно высокое. Однако у пациентов с впервые выявленным СД ХП редко рассматривается как потенциальная причина. Таким образом, многие пациенты имеют неправильный диагноз. Неправильная диагностика СД типа 3c приводит к неправильному лечению. У пациентов с СД типа 3c основными направлениями терапии являются лечение экзокринной панкреатической недостаточности, профилактика или лечение гиповитаминозов (особенно гиповитаминоза D) и восстановление нарушенного гидролиза жира и секреции инкретина.

UA Діагностика та лікування цукрового діабету при хронічному панкреатиті

N. Ewald¹, P. D. Hardt²

¹Justus-Liebig-University (Гіссен, Німеччина)
Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Люббекке, Німеччина)

²Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Гіссен, Німеччина)

Стаття опублікована у World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічний панкреатит, діабет типу 3c, панкреатогенний діабет, панкреатит

Цукровий діабет (ЦД), вторинний по відношенню до захворювань підшлункової залози, зазвичай називають панкреатогенним ЦД або ЦД типу 3c. Поширеність даного клінічно значущого стану становить 5–10% серед всіх пацієнтів із ЦД в популяціях країн Західної Європи. Майже у 80% випадків ЦД типу 3c основним захворюванням є хронічний панкреатит (ХП). Поширеність і клінічна значущість ЦД, вторинного по відношенню до ХП, безумовно, недооцінені. На відміну від ЦД 1-го і 2-го типу, патогенез ЦД типу 3c є дуже складним. Перебіг захворювання обтяжений наявністю додаткових супутніх станів, таких як мальдигестія та мальнутриція. Розуміння того, що пацієнти з відомим і/або клінічно явним ХП матимуть ЦД типу 3c (до 90% всіх випадків), досить високе. Однак у пацієнтів з вперше виявленим ЦД ХП рідко розглядається як потенційна причина. Таким чином, багато пацієнтів мають неправильний діагноз. Неправильна діагностика ЦД типу 3c призводить до неправильного лікування. У пацієнтів з ЦД типу 3c основними напрямками терапії є лікування екзокринної панкреатичної недостатності, профілактика або лікування гіповітамінозів (особливо гіповітамінозу D) і відновлення порушеного гідролізу жиру і секреції інкретину.

EN Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis

N. Ewald¹, P. D. Hardt²

¹Justus-Liebig-University (Giessen, Germany)
Department of Internal Medicine, General Hospital Luebbecke-Rahden (Luebbecke, Germany)

²Medical Department IV/V, Giessen and Marburg University Hospital (Giessen, Germany)

World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7276–7281.

Key words: diabetes mellitus, chronic pancreatitis, type 3c diabetes, pancreatogenic diabetes, pancreatitis

Diabetes secondary to pancreatic diseases is commonly referred to as pancreatogenic diabetes or type 3c diabetes mellitus. It is a clinically relevant condition with a prevalence of 5–10% among all diabetic subjects in Western populations. In nearly 80% of all type 3c diabetes mellitus cases, chronic pancreatitis seems to be the underlying disease. The prevalence and clinical importance of diabetes secondary to chronic pancreatitis has certainly been underestimated and underappreciated so far. In contrast to the management of type 1 or type 2 diabetes mellitus, the endocrinopathy in type 3c is very complex. The course of the disease is complicated by additional present comorbidities such as maldigestion and concomitant qualitative malnutrition. General awareness that patients with known and/or clinically overt chronic pancreatitis will develop type 3c diabetes mellitus (up to 90% of all cases) is rather good. However, in a patient first presenting with diabetes mellitus, chronic pancreatitis as a potential causative condition is seldom considered. Thus many patients are misdiagnosed. The failure to correctly diagnose type 3 diabetes mellitus leads to a failure to implement an appropriate medical therapy. In patients with type 3c diabetes mellitus treating exocrine pancreatic insufficiency, preventing or treating a lack of fat-soluble vitamins (especially vitamin D) and restoring impaired fat hydrolysis and incretin secretion are key-features of medical therapy.

Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічний синдром, кишкова мікробіота, дисбіоз

У шлунково-кишковому тракті людини в «нормі» проживають від 300 до 500 видів бактерій, причому мікробний пейзаж значно відрізняється у проксимальних та дистальних відділах тонкої кишки. У проксимальних відділах тонкої кишки превалюють грампозитивні аеробні бактерії, а грамнегативні частіше локалізуються у дистальних відділах. У 30% здорових людей порожня кишка майже стерильна. Заселення мікроорганізмами збільшується при наближенні до ободової кишки, і тільки в дистальному відділі клубової кишки виявляється мікрофлора фекального типу: ентеробактерії, стрептококи, анаероби роду бактероїдів [27].

Мікробний пейзаж кишечника є відносно постійним. Вважається, що стабільність визначається формуванням кишкової імунної системи. При цьому генотип хазяїна важливіший за дієту, вік, образ життя, особливо стосовно інсулінорезистентності, і може передаватися за відповідним типом спадковості [1].

У кожного виду мікробів є своя спеціалізація, яка відображається у відповідних локусах геномів, так званих PULs (локуси утилізації полісахаридів). Встановлено вплив на склад кишкової мікрофлори дієти (зокрема суворої при хронічному панкреатиті — ХП) і значення при цьому генетичних особливостей різних видів *Bacteroides*. Відмічена здатність бактерій роду *Lactobacillus* поліпшувати функцію кишкового бар'єру, інгібувати патогени, регулювати масу тіла та стимулювати імунну систему. Це спрямовано на забезпечення достатності колонізаційних властивостей лактобацил поряд із біфідобактеріями. Але спостерігають випадки бактеріємії, яка викликається *Lactobacillus*, у пацієнтів із імуносупресією (зокрема при СНІДі). У перспективі планується дослідження з вивчення взаємозв'язку бактерій роду *Bacillus* із ентероцитами з акцентом на дії малих пептидів, які продукуються зростаючими бактеріями, зокрема і при ХП.

Слід зауважити, що у кожного індивідуума нараховується 160 видів бактерій (щонайменше), і склад мікробіоти не є тільки прокаріотичним. У дорослих людей у фекальних порціях виявляють гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Вважається, що вони регулюють місцевий імунітет слизової оболонки кишечника і беруть участь у процесах травлення.

У здорових осіб мікрофлора кишечника підтримується рівнем рН хлористоводневої кислоти у шлунку, активністю секреторної функції підшлункової залози (ПЗ), жовчного міхура, моторикою тонкої та товстої кишки. Порушення цих механізмів при ХП можуть формувати розвиток синдрому надлишкового росту бактерій (СНБР) у тонкій кишці. Змінюється спектр мікроорганізмів у бік грамнегативних бактерій та анаеробів. Тому в останнє десятиліття особливу увагу привертає визначення ролі порушення мікробіоти у патогенезі ХП, раку ПЗ, печінки, значення окремих мікроорганізмів у патогенезі харчової алергії, синдрому подразненого кишечника та інших захворювань внутрішніх органів. При цьому великого значення надається стану бар'єрної функції кишечника, що є багатофункціональною системою, відповідальною за стан здоров'я людини [6]. Вважається, що однією з причин виникнення СНБР, порушення порожнинного травлення і всмоктування (мальдигестія та мальабсорбція) є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ при ХП. Крім того, значення мають жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит, дуоденостаз, хронічні запори (зокрема при супутньому цукровому діабеті — ЦД), довготривале схуднення, антибіотикотерапія тощо.

Важливими складовими, які сприяють формуванню дисбіозу при ХП, є не тільки кишкова мікрофлора, але і слизова оболонка гастроінтестинального тракту, мікроциркуляція, імунна та нейроендокринна системи, що можуть включатися у реакцію на хронічне запалення, ініційоване панкреатитом, і підвищувати проникність кишечника. Стало відомо, що дисбіоз, зі свого боку, сприяє розвитку імунних і метаболічних порушень у хворих на ХП.

Існують фактори ризику розвитку ХП (зокрема аутоімунного) та раку ПЗ, у яких важлива роль належить мікробіому людини, а саме стану мікрофлори ротової порожнини та інфікування *Helicobacter pylori* (Hр) (оскільки цей мікробіом експресує фактори, які впливають на ацинарні клітини ПЗ). Встановлено зв'язок пародонтозу, запалення ясен, викликаного інфекцією ротової порожнини, з розвитком раку ПЗ (особливо у курців). Важливо, що мікробіом слини може слугувати діагностичним методом раку ПЗ,

оскільки в слині виявлено підвищення вмісту 31 виду бактерій/кластерів (тоді як в нормі вміст 25 видів бактерій/кластерів знижений).

Відомо, що мукозна мікрофлора шлунка (М-мікрофлора), формуючи мікробіоценоз шлунка, може брати участь у розвитку панкреатиту та інших гастроудоденальних захворювань (хронічного гастриту, гастроудоденіту, виразкової хвороби), які відіграють певну роль у розвитку або прогресуванні ХП. Я. С. Циммерманом та співавт. (2016) показано, що при виразковій хворобі у 69,4% пацієнтів перебіг характеризується ростом мікрофлори у вигляді асоціацій. Встановлено, що поряд із Нр у достатній кількості знаходилися лакто- та біфідобактерії; *Peptostreptococcus spp.* і *Enterobacteriaceae spp.* виявлено у 9,5%, *Corynebacterium spp.* і *Neisseria spp.* — у 7,1%, достовірно часто зустрічалися асоціації Нр з іншою М-мікрофлорою (38,1%). При рецидиві пептичної виразки у периульцерозній зоні формувалася М-мікрофлора з високою ферментативною (зокрема уреазною) і цитотоксичною активністю з превалюванням стрептококів (67,7%), стафілококів (62,5%), ентеробактерій (46,9%), бактероїдів (43,7%), грибів роду *Candida* (40,6%) [8].

Отже, автори встановили, що багаточисельна М-мікрофлора, яка має ферментативні та цитотоксичні властивості, поряд із Нр колонізує антральний відділ шлунка при хронічному гастриті та периульцерозну зону при пептичній виразці, що може змінювати мікробний пейзаж і тонкої кишки (зокрема при коморбідності з ХП). Підтвердженням може слугувати робота Л. А. Ярошенко (2015), де показано, що мікробна флора у порожній кишці при ХП за коморбідності з хронічним бронхітом статистично значуще збільшується, причому найчастіше виявляли кишкову паличку (39,4%). При водневому дихальному тесті СНБР було діагностовано в 80,0% випадків міліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП [9].

Відтак, негативною стороною, яка впливає на процеси травлення та підсилює біліарну і ферментативну недостатність ПЗ, є розвиток СНБР у тонкій кишці. Це відбувається внаслідок кількох причин [1]: за наявності у порожнині кишки неперетравлених харчових інгредієнтів, що є поживним середовищем для мікробної флори; за дефіциту жовчних кислот, які володіють антимікробною дією; при зниженні пулу вільних жирних кислот, які утворюються при гідролізі ліпідів і виконують бактерицидну функцію [19].

СНБР підсилює порушення процесів порожнинного травлення завдяки руйнуванню панкреатичних ферментів в порожнині кишки під дією бактеріальних токсинів, які підсилюють панкреатичну недостатність у пристінковому слизу. Крім того, токсини знижують активність мембранних ферментів, внаслідок чого страждає і мембранне травлення. Мікробна колонізація дванадцятипалої та інших відділів тонкої кишки може супроводжуватися ранньою декон'югацією жовчних кислот і дуоденальною гіпертензією, яка порушує нормальний відтік жовчі та панкреатичного секрету з підвищенням ризику їх інфікування, що підсилює порушений процес емульгування жирів та стеаторею. Порушені процеси травлення супроводжуються діареєю, зумовленою осмотичним та моторним

компонентом внаслідок секреторної дії бактеріальних токсинів, а також метеоризмом [11, 27].

У розвитку СНБР в тонкій кишці при біліарному та інших варіантах ХП має значення порушення місцевого імунітету [14]. Місцевий імунітет при ХП вивчений недостатньо. Це пов'язане зі складнощами біопсії органу та протеолізом імуноглобулінів у панкреатичному секреті. Результати визначення концентрації імуноглобулінів у панкреатичному секреті неодноточні, як і при їх визначенні в крові. З одного боку, є дані про практично повну відсутність в панкреатичному секреті секреторного IgA, з іншого — пропонується використовувати цей показник як діагностичний критерій, враховуючи істотне підвищення його при загостренні ХП [16].

Доведено, що як при СНБР в тонкій кишці, так і при дисбіозі товстої кишки ХП прогресує швидше, при цьому існує підвищений ризик різних проявів трофологічної недостатності [2]. Останніми роками опубліковані дані про можливу роль СНБР в патогенезі хронічного бронхіту [5]. Все більше доказів накопичується про участь кишкової мікробіоти у формуванні такої серйозної патології як атеросклероз, ЦД 2-го типу, неалкогольна хвороба печінки та деякі види раку ПЗ.

Мікроби можуть впливати на формування харчової поведінки через вісь мікробом — кишка — мозок. Вони синтезують точні аналоги гормонів ссавців, які беруть участь у формуванні настрою, поведінки. Більшість серотоніну має «кишкове» джерело [22]. Гормони, які регулюють апетит, — ще одна потенціальна властивість кишкової мікрофлори для маніпуляції харчовою поведінкою. Можливо, еволюційний конфлікт між кишковим мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння. Функція мікробіоти важлива як функція метаболічних «органів», що впливають на енергетичний гомеостаз і контролюють масу тіла. До того ж, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення за ХП, сприяє розвитку ожиріння, інших хронічних захворювань обміну речовин (неалкогольна жирова хвороба печінки). Отже, можливо, ми знаходимося у процесі зміни парадигми у підході до боротьби з епідемією ожиріння.

Склад та метаболічні ефекти мікробіоти відіграють важливу роль в енергопостачанні харчового раціону. У 2011 році R. Jumpertz та співавт. встановили роль мікробіоти у регулюванні засвоєння поживних речовин [18]. Було вказано, що зміни у поживній цінності їжі на тлі змін у мікробному пейзажі збільшувались на 150 ккал, що підтверджувало значення мікрофлори кишечнику в цьому процесі. Феномен отримав назву «бережливий генотип хазяїна». Вважається, що при утилізації 1 г субстратів мікрофлора виділяє для загального вживання 1 ккал (0,25%), а для загальної енерговитрати залишається 3 ккал енергії. Тобто тільки завдяки ним мікрофлора травного тракту утворює енергоресурсів порядку 2000 ккал. Крім того, вона може утворювати інші види енергії: додаткове включення метаболічних газів і води у цикл обміну активних форм кисню; енергію від різниці потенціалів між загальною водою та пограничною

мембранною; виділення тепла (для зігрівання внутрішніх органів) тощо.

Мікроорганізми нормофлори людини (кишечнику, шкіри, слизових оболонок) беруть участь у синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації вітамінів, гормонів, стероїдів, імуноглобулінів; працюють на видалення токсинів та активацію рослинних біологічно активних речовин, що не властиво людському організму. Тобто ці властивості вказують, що мікрофлора робить свій відповідний вклад у сумарну енергетику макроорганізму.

Кишкова мікрофлора відіграє центральну роль у метаболізмі харчових волокон, які не розщеплюються ферментами людини.

У людини мікробіота по-різному реагує на компоненти їжі, зокрема при довготривалому прийманні за однаковим складом продуктів. Такі бактерії, як *Bacteroides*, позитивно корелюють з багатою білковою їжею, а *Prevotella* пов'язана з дієтою, яка багата клітковиною [23]. Щодо мікрофлори у вегетаріанців, то вони не в змозі засвоювати карнитин, який є у червоному м'ясі [20]. Отже, мікрофлора кишечника є необхідною для нормального метаболізму і дієта може змінювати кишкову мікробіоту у негативному напрямку, що може підсилювати порушення травлення при ХП.

Проте збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* при ожирінні, зниження кількості *Bacteroidetes* (до 90%) і збільшення *Firmicutes* (до 20%) безпосередньо пов'язане з ожирінням та ЦД 2-го типу [15]. Зниження кількості *Bifidobacterium* спостерігається при ЦД 2-го типу, ожирінні, надлишковій масі тіла. Зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* встановлено при ЦД 2-го типу [17].

Метаболіти полісахаридів харчового раціону, а саме моносахаридів та коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) відтворюються мікрофлорою кишечника шляхом гідролізу та ферментації. Було встановлено, що КЖК (саме пропіонат та бутират) стимулюють синтез кишкових гормонів і зменшують добування енергії, що може бути одним із механізмів регулювання метаболізму хазяїна [13]. КЖК можуть сприяти збільшенню маси тіла завдяки підвищенню енергомісткості їжі [26]. При ожирінні, надлишковій масі тіла було встановлено більший синтез КЖК у кишечнику [25].

КЖК регулюють кишкові гормони (глюкагоноподібний пептид та пептид YY (PYY), які відповідають за ситість, тобто переїдання може бути наслідком змін складу мікрофлори та інгібування секреції PYY3-36. Деякі дані дозволяють припустити, що низькі концентрації циркулюючого PYY сприяють розвитку та підтриманню надлишкової маси тіла, а швидке насичення та циркулюючий рівень PYY негативно корелює з маркерами ожиріння [21]. Дослідження зазначили можливість зміни мікробіома при введенні PYY, що може зумовити нову терапевтичну стратегію ожиріння.

Ліпопротеїніпази (ЛПЛ) відіграють ключову роль у гідролізі тригліцеридів і вивільненні жирних кислот для транспортування до адипоцитів. Після входу в адипоцити жирні кислоти повторно естерифікуються в тригліцериди і зберігаються у вигляді жиру.

При цьому жировою тканиною, кишечником, печінкою секретується 4-ангіопоетиноподібний антагоніст ЛПЛ (FIAF), який попереджає накопичення та зберігання тригліцеридів у вигляді жиру. Було продемонстровано, що мікрофлора подавляє експресію 4-ангіопоетиноподібного антагоністу ЛПЛ у відповідь на надлишок прийнятої їжі, збільшує активність ЛПЛ та відкладання жиру в адипоцитах.

Загальновідомо, що аденозинофосфат-активована протеїнкіназа (АМРК) є ферментом, який відіграє велику роль в енергетичному гомеостазі. На зміни співвідношення аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат або нікотинамідаденіндинуклеотид/нікотинамідаденін динуклеотид відновлений включається перш за все відповідь мозку, печінки, скелетних м'язів. Внаслідок підвищується активність АМРК (щоб компенсувати енергодефіцит), стимулюється окиснення жирних кислот, поглинання глюкози, секреція інсуліну та пригнічується синтез холестерину, тригліцеридів і ліпогенез [24]. Змінений мікробіом хазяїна пригнічує активність АМРК, впливаючи на окиснення жирних кислот, і стає фактором формування ожиріння та резистентності до інсуліну [31]. Так, високе засвоєння жиру корелює зі збільшенням грамнегативного/грампозитивного бактеріального коефіцієнту, що може призвести до ендотоксемії і метаболічного стресу та метаболічних захворювань. Частіше за все знижується кількість грамнегативних *Bacteroides*-подібних бактерій, представників групи *Eubacterium rectal* і *Clostridium coccoides*, та біфідобактерій [30].

У хворих на ХП із метаболічним синдромом і супутнім дисбіозом кишечника ендотоксемія, яка може формуватися завдяки мікрофлорі, викликає депресію ретикулоендотеліальної системи, пригнічення протіоксидантної системи захисту, підвищення модифікованих ліпопротеїдів у крові. Синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [3, 7].

Таким чином формується хибне коло: порушення мікроекології кишечника — накопичення ендотоксинів — порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот — порушення функції печінки, ПЗ — порушення обміну ліпідів — жирова інфільтрація, фіброз печінки — прогресування дисліпідемії — підтримання та прогресування кишкового дисбіозу на тлі ХП [4].

На формування метаболічного синдрому впливають і порушення вродженого імунітету, саме системи, яка розпізнає відповідні епітеліальні рецептори — toll-подібні рецептори (toll-like receptors — TLRs). TLRs — це клас клітинних рецепторів, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь. TLRs включені у формування ЦД 2-го типу завдяки гіперглікемії та неестерифікованим вільним жирним кислотам, вивільненню цитокинів, активних форм кисню з наступним формуванням хронічного низькоінтенсивного запалення. Патоген-асоційований молекулярний патерн через toll-подібний рецептор 5 (TLR-5) індукує запальний каскад та інсулінорезистентність шляхом транскрипції різних прозапальних цитокинів та медіаторів. Отже, взаємодія між мікрофлорою та

TLR-5 відіграє життєво важливу роль для кишкового гомеостазу. TLR-5 є білком, який активує вроджений імунітет шляхом розпізнавання збудника через мікроб-асоційовані молекулярні моделі бактерій, вірусів, грибів [29]. Результати метагеномного вивчення кишкового мікробіома у пацієнтів із ЦД 2-го типу засвідчують ідентифікацію 60 000 діабет-асоційованих маркерів.

Останні дослідження показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсуліно-резистентність завдяки активності ЛПС, які можуть викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із TLR-4 (CD14 — мембранний глікозилфосфатидилінозитол-зв'язаний білок, експресований на поверхні клітин мієлоїдного ряду, особливо на макрофагах, це компонент рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2, який розпізнає ЛПС на поверхні вроджених імунних клітин). Зниження кількості TLR-4 зменшує ожиріння, яке викликається інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR-2, причому його дефіцит сприяє розвитку діабетичної нефропатії, тобто може відігравати важливу роль у формуванні діабетичних васкулопатій [28].

Література:

1. Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита / Н. А. Агафонова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2012. — № 2 — С. 26–30.
2. Бабінець Л. С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, Ю. В. Коваль, Ю. Я. Коцаба // Вісник клубу панкреатологів. — 2013. — № 1. — С. 22–23.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С.92–96.
4. Петухов В. А. Нарушение функции печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте / В. А. Петухов // РМЖ. — 2002. — Т. 10. — № 4. — С. 77–89.
5. Пульмонология в вопросах и ответах / под ред. Ю. И. Фещенко. — К., 2010. — 282 с.
6. Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки / С. М. Ткач, А. Э. Дорофеев, А. К. Сизенко, Л. М. Купчик // Сучасна гастроентерология. — 2016. — № 2 (88). — С. 96–105.
7. Христин Т. М. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерская, З. А. Мельничук // Сучасна гастроентерология. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
8. Циммерман Я. С. Сравнительная оценка диагностических тестов определения и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1 (30). — С. 58–66.

Важливим є те, що цьому можуть протидіяти *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium prausnitzii*, які володіють протизапальними властивостями [12].

Отже, мікрофлора шлунково-кишкового тракту є важливим фактором, який регулює розвиток метаболічного синдрому, ЦД при ХП, а харчування у таких випадках є ключовим механізмом модулювання кишкового мікробіома, що важливо для формування реабілітаційних медичних заходів. Функція мікробіоти важлива як функція метаболічних «органів», які впливають на енергетичний гомеостаз і контролюють масу тіла. Можливо, еволюційний конфлікт між кишковим мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння (зокрема при ХП), у формуванні такої серйозної патології як атеросклероз, ЦД 2-го типу, неалкогольна хвороба печінки та деякі види раку ПЗ. До того ж, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення, сприяє розвитку ожиріння, інших хронічних захворювань обміну речовин (неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба ПЗ).

9. Ярошенко Л. А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом / Л. А. Ярошенко // Сучасна гастроентерология. — 2015. — № 1. — С. 108–112.
10. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 444, No 7122. — P. 1027–1038.
11. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis / S. K. Parida, B. Potakkat, K. Raja [et al.] // JOP. — 2014. — Vol. 15, No 5. — P. 475–477.
12. Bifidobacterium animals AHC7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo / D. O'Mahony, S. Murphy, T. Boileau [et al.] // BMC Immuno. — 2010. — Vol. 11. — P. 63.
13. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms // H. V. Lin, A. Frassetto, E. J. Kowalik [et al.] // PLoS one. — 2012. — Vol. 7, No 4. — P. e35240.
14. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses / H. Schmitz-Winnenthal, D. H. Pietsch, S. Schimmack [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, No 3. — P. 1178–1188.
15. Cuche G. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway / G. Cuche, J. C. Cuber, C. H. Malbert // Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279, No 5. — P. G925–930.
16. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis / K. C. Sze, R. C. Pirola, M. V. Apte, J. S. Wilson // Expert Rev. Mol. Diagn. — 2014. — Vol. 14, No 2. — P. 199–215.
17. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers / J. P. Furet,

L. C. Kong, J. Tap [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59. — P. 3049–3057.

18. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans / R. Jumpertz, D. S. Le, P. J. Turnbaugh [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 94, No 1. — P. 58–65.

19. Gupte A. R. Chronic pancreatitis / A. R. Gupte, C. E. Forsmark // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 30, No 5. — P. 500–505.

20. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R. A. Koeth, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 576–585.

21. Karra E. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity / E. Karra, K. Chandarana, R. L. Batterham // *J. Physiol.* — 2009. — Vol. 95. — P. 2698–2709.

22. Kim D. Y. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection / D. Y. Kim, M. Camilleri // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 31. — P. 1796–1804.

23. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // *Science*. — 2011. — Vol. 334. — P. 105–108.

24. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice / F. Backhed, J. K. Manchester, C. F. Semenkovich, J. I. Gordon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, No 3. — P. 979–984.

25. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? / L. Conterno, F. Fava, R. Viola, K. M. Tuohy // *Genes Nutr.* — 2011. — Vol. 6, No 3. — P. 241–260.

26. Shen J. The gut microbiota, obesity and insulin resistance / J. Shen, M. S. Obin, L. Zhao // *Mol. Aspects. Med.* — 2013. — Vol. 34, No 1. — P. 39–58.

27. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis / K. Kumar, U. C. Ghoshal, D. Srivastava [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14, No 4. — P. 280–283.

28. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 3015–3025.

29. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by toll-like receptor-5 / F. Hayashi, K. D. Smit, A. Ozinsky [et al.] // *Nature*. — 2001. — Vol. 410, No 6832. — P. 1099–10310.

30. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells / M. W. Hornef, T. Frisan, A. Vandewalle [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 195. — P. 559–570.

31. Winder W. W. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes // W. W. Winder, D. G. Hardie // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, No 1. — P. E1–10.

УДК 616.37-002.2-008.87-008.9-036

UA Роль мікробіоти у перебігу та розвитку метаболічних процесів при хронічному панкреатиті

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, метаболічний синдром, кишкова мікробіота, дисбіоз

У статті розглядаються питання про значення мікробіоти для життєдіяльності здорової людини, про її роль у перетравлюванні продуктів харчування. Наголошується на участі мікробіоти в синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації вітамінів, гормонів, стероїдів, імуноглобулінів, виведенні токсинів. Обговорюється роль колонізації умовно-патогенної та патогенної мікробіоти, починаючи з ротової порожнини, у розвитку захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Аналізуються сучасні уявлення про роль мікробіоти у формуванні метаболічних порушень при хронічному панкреатиті.

УДК 616.37-002.2-008.87-008.9-036

RU Роль микробиоты в течении и развитии метаболіческих процессов при хроническом панкреатите

Д. А. Гонцарюк, Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, метаболіческий синдром, кишечная микробиота, дисбиоз

В статье рассматриваются вопросы значения микробиоты для жизнедеятельности здорового человека, ее роли в переваривании продуктов питания. Внимание акцентируется на участии микробиоты в синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации витаминов, стероидов, иммуноглобулинов, выведении токсинов. Обсуждается роль колонизации условно-патогенной и патогенной микробиоты, начиная с ротовой полости, в развитии заболеваний органов пищеварения. Анализируются современные представления о роли микробиоты в формировании метаболіческих нарушений при хроническом панкреатите.

EN The role of microbiota in the course and development of metabolic processes in chronic pancreatitis

D. A. Gontsaryuk, T. N. Khristich

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, obesity, metabolic syndrome, intestinal microbiota, dysbiosis

The article discusses the importance of a microbiota for the life of a healthy person and the role of it in food digestion. Attention is focused on the participation of microbiota in the synthesis, metabolism, recycling, utilization of vitamins, steroids, immunoglobulins, elimination of toxins. The role of colonization of opportunistic and pathogenic microbiota, starting from the oral cavity, in the development of diseases of the digestive organs is discussed. Modern ideas about the role of microbiota in the formation of metabolic disorders in chronic pancreatitis are analyzed.

Первичный (наследственный) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: обмен железа, формы гемохроматоза, этиология и патогенез, клиника, лечение

В медицине много пробелов, а патологические процессы протекают столь скрыто, что их не всегда можно обнаружить даже современными методами исследования...

*Некоторые тяжелые заболевания вначале не дают симптомов.
Гуго Глязер (1881–1976)*

Дефиниция. Общепринятого определения первичного (наследственного) гемохроматоза не существует. Приведем два наиболее точных, по нашему мнению, определения этой болезни.

Наследственный гемохроматоз — это моноаллельное аутосомно-рецессивное, генетически обусловленное заболевание, ведущее к избыточному всасыванию в желудочно-кишечном тракте железа и перегрузке им клеток внутренних органов с изменением их структуры и нарушением функций [2].

Наследственный (первичный) гемохроматоз — это HLA-ассоциированное заболевание генетической природы с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефектом *HFE*-гена, которое приводит к повышенному всасыванию железа в пищеварительном тракте с первичным его отложением в печени, а затем и в других внутренних органах с изменением их структуры и нарушением функций [7].

Терминология. Впервые описание этой болезни было представлено французскими врачами С. Е. Troisier (1848–1919) — в 1871 году (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1871), а также V. C. Hanot (1844–1893) и А. М. Е. Chauffard (1855–1932) — в 1882 году (*Rev. Med.*, 1882; 2: 385–403), и первоначально она именовалась болезнью (синдромом) Труазье — Ано — Шоффара [19].

Термин «гемохроматоз» (*hemochromatosis*) был предложен F. D. Recklinghausen в 1889 году (*Berlin. Klin. Wschr.*, 1889; 21: 857–872) [4]. В 1935 году J. H. Sheldon установил наличие генетических отклонений в метаболизме железа при этом заболевании, а в 1964 году R. G. MacDonald подтвердил генетическую природу первичного (наследственного) гемохроматоза [4, 10].

В процессе изучения гемохроматоза было выделено 3 формы этого заболевания:

1) первичная (классическая), генетически обусловленная, — наследственный гемохроматоз, при котором железо проникает в клетки паренхиматозных органов (печень, поджелудочная железа и др.), вызывая их поражение;

2) вторичный (приобретенный) синдром перегрузки железом (сидероз): талассемии; сидеробластные анемии, характеризующиеся неэффективным гемопоэзом, а также хронические гемолитические анемии; многократные гемотрансфузии; хронический гемодиализ (гемосидероз), при котором железо накапливается преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы — фагоцитирующих макрофагах;

3) редкие формы синдрома перегрузки железом: неонатальный гемохроматоз; ацерулоплазминемия; наследственная атрансферринемия [10].

В статье обсуждается только первичная (наследственная, классическая) форма гемохроматоза.

Синонимы. В разное время эту болезнь именовали бронзовым диабетом, пигментным циррозом печени (*cirrhosis pigmentosa*), идиопатическим гемохроматозом, диабетическим пигментным циррозом печени и др. Однако утвердился и используется в основном термин «первичный (наследственный) гемохроматоз» (*primary hereditary hemochromatosis*).

Распространенность. Первичный (наследственный) гемохроматоз — это весьма распространенное заболевание. Его частота варьирует в пределах 1,5–5,9 на 1000 населения, что соответствует 1 случаю на 200–500 человек (0,3–0,5% в популяции). А частота патологического гена (*HFE*) еще выше — 1:8–10 [2, 5, 6, 8, 29]. Более значительное распространение первичного (наследственного) гемохроматоза отмечено в странах Северной Европы, реже — в Англии и странах Центральной и Южной Европы. В США этой болезнью страдает 0,01–0,1% населения страны. Мужчины болеют в 10 раз чаще, чем женщины, причем клиническая манифестация болезни наблюдается у мужчин в возрасте 40–50 лет, а у женщин несколько позже — обычно уже в периоде менопаузы, в связи с тем, что женщины ежемесячно теряют железо с менструациями. Позднее начало болезни объясняется тем, что железо накапливается в организме больных постепенно — в течение нескольких десятилетий, пока не достигнет критического уровня.

Обмен железа в организме здоровых людей.

В организме здорового взрослого человека содержится 4–5 г железа, причем большая его часть (более 50%) находится в гемоглобине эритроцитов (1700–2000 мг), 15% — в мышечной ткани — в миоглобине (железо, не включенное в гем). В плазме крови содержится более 20 мг железа, в том числе в виде свободно циркулирующего — более 7 мг. Захват железа модулирует белок *HFE*. Железо находится в составе *трансферрина*, который синтезируется в печени и является плазменным белком, насыщаясь железом на 30–35%. Внутри клетки железо поступает за счет эндоцитоза с помощью переносчика двухвалентных металлов — *DMT-1*, создавая общий пул негеминового и геминового железа; часть железа при участии другого переносчика — *ферропортина* (*ferroportin*) выводится из клеток, окисляется и в связанном с *трансферрином* виде поступает через кровяное русло в органы и ткани. *Трансферрин* — главный транспортер железа в организме человека. Он насыщается железом и после передачи железа в клетки того или иного органа возвращается в общий кровоток. В клетках железо депонируется в комплексе с *ферритином*, который синтезируется макрофагами. В норме в составе *ферритина* железо депонируется в количестве 12–200 мкг/л (20–25% железа, это запасное железо). В физиологических условиях чем выше содержание железа в *трансферрине* (в сыворотке крови), тем меньше его всасывается в тонкой кишке [3, 6, 18]. В составе *трансферрина* находится 4 мг железа. 35% железа (примерно 500 мг) депонируется в печени, селезенке и костном мозге. Минимальное количество железа входит в состав некоторых ферментов (цитохромы, каталаза).

В течение суток человек теряет с калом 0,7–1,0 мг железа. Женщины при менструации теряют дополнительно еще 1,5–2,0 мг железа ежемесячно. Незначительная часть железа выводится с мочой и через кожные покровы. При разрушении эритроцитов, отживших свой срок, реутилизируется (используется повторно) до 97% железа.

При нормальном питании ежедневно в организм поступает 10–20 мг железа, но усваивается в тонкой кишке только 1–2 мг (10%).

При первичном (наследственном) гемохроматозе адсорбируется повышенное количество железа, которое откладывается в печени и других органах (поджелудочной железе, сердце и др.), а также в ретикулоэндотелиальной системе (в звездчатых клетках — клетках Ито) в виде пигмента — *гемосидерина*, обладающего коричнево-желтоватой окраской и имеющего зернистое строение. В норме его нет. В печени *гемосидерин* располагается в перипортальной зоне печеночных долек — в лизосомах гепатоцитов и определяется реакцией Перлса (*Perls*) [4, 8, 10, 18].

У мужчин, болеющих первичным (наследственным) гемохроматозом, в результате избыточного всасывания железа к 50-летнему возрасту накапливается до 20 мг железа в печени и других органах и тканях, вызывая повреждение их структуры и нарастающие функциональные расстройства [3].

Этиология и патогенез. Этиология первичного (наследственного) гемохроматоза неизвестна. В основе его патогенеза лежит *патологический ген HFE*, выявленный при молекулярно-генетических исследованиях, который кодирует структуру протеина, идентичного или близкого по строению молекуле (или комплексу) *MHC* (*major histocompatibility complex*) класса 1 [16, 18]. В гене *HFE* обнаружены мутации *C282Y* и *H63D* в различных комбинациях [2, 22, 30]. В норме белок *HFE* модулирует захват железа, связанного с *трансферрином*, а при мутации *C282Y* нарушается захват железа клетками кишечных крипт.

Большинство больных (85–90%) являются гомозиготами по мутантному гену *C282Y*, в котором цистеин замещен тирозином в положении 282, а 10–15% — смешанными гетерозиготами: *C282Y/H63D*.

В то время как все гомозиготные дети заболевают первичным (наследственным) гемохроматозом, у гетерозиготных детей, почти как правило, манифестные формы заболевания не развиваются. Установлена неполная пенетрантность гена гемохроматоза — до 60%.

Если отец и мать являются гетерозиготами — носителями дефектного гена *HFE*, то вероятность появления гомозиготных детей, имеющих дефектный ген *HFE*, составляет 1:4, в то время как гетерозиготных детей — 1:2 [3].

Мутантный ген *C282Y* связывается с 2-макроглобулином (*2m*) недостаточно прочно, что снижает экспрессию *HFE-2m* на плазматической мембране. В то же время мутантный ген *H63D* на этот процесс влияния не оказывает.

Ген *HFE* вырабатывается во всех тканях организма, кроме головного мозга, прежде всего в глубоких криптах двенадцатиперстной кишки [25, 30]. Ген *HFE* — это белок, который взаимодействует с рецептором *трансферрина* — *TfR*, а ассоциация гена *HFE* с *TfR* снижает сродство этого рецептора к *трансферрину*, который обеспечивает транспортировку железа в организме человека.

Мутация *C282Y* гена *HFE* лишает его способности связываться с рецептором *TfR*, причем в значительно большей степени, чем мутация *H63D*. Это происходит потому, что мутация *C282Y* вызывает разрыв дисульфидной связи (мостика) в альфа-3 домене, нарушая процесс связывания мутантного гена с рецептором *TfR* [23]. В то время как у здоровых людей ген *HFE* модулирует захват железа, связанного с *трансферрином*, при мутации *C282Y* захват железа, опосредованный рецептором *TfR*, нарушается. При этом возникает ложный сигнал о якобы низком содержании железа в сыворотке крови, что приводит к увеличению абсорбции железа в кишечнике в 2–3 раза [2, 5, 8]. А избыточное всасывание железа, в свою очередь, приводит к значительному повышению насыщения *трансферрина* железом (до 100%), нарастанию количества сывороточного железа и его отложению в органах-мишенях (печень, поджелудочная железа, сердце и др.). Железо действует как токсин, усиливая процессы перекисного окисления липидов за счет стимуляции реакции свободнорадикального окисления.

Установлена тесная связь первичного (наследственного) гемохроматоза с антигенами главного комплекса гистосовместимости — HLA (human leucocyte antigen) — с гаплотипами A3, B14 и (в меньшей степени) B17 (иммуногенетический фактор). В 1978 году было выяснено (N. Simon, M. Bourel), что ген *HFE*, контролирующий содержание железа в организме человека, расположен на коротком плече 6-й хромосомы [2–4, 6, 8, 24]. Наличие двух гаплотипов HLA у пробанда указывает на высокую степень риска заболевания у сибсов, но не у потомства [4, 24].

Клиника. Несмотря на наследственный характер заболевания, клиническая симптоматика первичного гемохроматоза развивается уже в зрелом возрасте — после 50 лет, поскольку требуются многие годы повышенного всасывания железа и его избыточного отложения в органах и тканях, чтобы вызвать их повреждение и нарушение функций [6].

В развитии первичного (наследственного) гемохроматоза принято различать 4 стадии.

Латентную (скрытую) стадию, когда имеется генетический дефект, но еще не развился синдром перегрузки железом.

Бессимптомную стадию, при которой отсутствуют клинические проявления болезни, но лабораторные показатели свидетельствуют о наличии синдрома перегрузки железом.

Малосимптомную стадию, когда появляются признаки *астенического синдрома* (общая слабость, недомогание, апатия и др.), но отсутствуют клинические симптомы, указывающие на поражение различных органов.

Клинически манифестную стадию, проявляющуюся как общими признаками астенического синдрома, так и симптоматикой, отражающей поражение различных органов (печень, поджелудочная железа, сердце и др.) [1, 2, 4, 8, 18].

Для первичного (наследственного) гемохроматоза характерна системность поражения с вовлечением в патологический процесс многих органов и тканей.

Большинство исследователей этого заболевания указывают на «триаду» признаков, наиболее характерных для его клинических проявлений: наличие 1) цирроза печени, 2) сахарного диабета 2-го типа и 3) гиперпигментации кожных покровов [1, 3, 6, 8, 18].

Еще в 1951 году L. Neilmeyer et al. впервые представили данные о частоте поражения различных органов при первичном (наследственном) гемохроматозе: 1) увеличение размеров печени (гепатомегалия) — в 100% случаев; 2) гиперпигментация кожных покровов — 96%; 3) клинически выраженный сахарный диабет 2-го типа — 64%; 4) поражения сердца — 86%; 5) поражения эндокринных желез — 37% [17].

В последнее время указывают на несколько иную частоту вовлечения в патологический процесс различных органов: 1) печень (гепатомегалия, цирроз печени) — 95–100%; 2) гиперпигментация кожи и (редко) слизистых оболочек — 55–90%; 3) сахарный диабет 2-го типа — 80%; 4) спленомегалия — 25–50%;

5) поражения сердца — 75%; 6) поражения эндокринных желез — 30–35% [2, 4].

В развернутой (IV) стадии болезни клиническая картина первичного (наследственного) гемохроматоза складывается из следующих клинических проявлений.

Синдром астении: общая слабость, быстрая утомляемость, апатия, похудение (60%) [4].

Кожные покровы: гиперпигментация кожи, приобретающей золотисто-коричневый (бронзовый) или серовато-синюшный (дымчатый) цвет с преимущественным накоплением пигмента на коже лица, конечностей (особенно кистей рук), половых органов за счет отложения гемосидерина и гемофусцина; отмечается сухость кожи и ее атрофические изменения, выпадение волос.

Печень: гепатомегалия, плотная консистенция, поверхность чаще гладкая, реже — бугристая; умеренная болезненность при пальпации; в терминальной стадии — метаболический цирроз печени с признаками портальной гипертензии, с асцитом, редко — с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; гепатоцеллюлярная недостаточность; повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (у 30% больных на стадии цирроза печени); диспротеинемия; умеренные признаки цитолита и холестаза.

Эндокринные железы: дисфункция гипофиза, щитовидной железы, надпочечников; гипогенитализм (импотенция), атрофия яичек у мужчин, дис- и аменорея и бесплодие — у женщин; гипокортицизм (снижение функции коры надпочечников, протекающее с артериальной гипотензией, резкой общей слабостью и т. п.); у небольшой части больных — гипотиреоз.

Сахарный диабет 2-го типа, часто инсулинозависимый, изредка — инсулинорезистентный; возможно осложненное течение (ацидоз, кома).

Сердце: увеличение его размеров (кардиомегалия); кардиомиопатия, протекающая с поражением проводящей системы сердца, аритмией и правожелудочковой (застойной) недостаточностью.

Суставы: артропатии, сопровождающиеся артралгией (у 20–25%); хондрокальциноз крупных суставов (у 30–35%), остеопороз.

Психоневрологические расстройства: различные психоневрологические нарушения.

У части больных возможно возникновение нелокализованных абдоминальных болей.

Течение первичного (наследственного) гемохроматоза — медленно, но неуклонно прогрессирующее.

Причиной летального исхода чаще всего является развитие гепатоцеллюлярной карциномы (в 25–35% случаев). При перегрузке печеночной ткани железом на фоне сформировавшегося цирроза печени риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 200 раз (!) по сравнению с популяцией здоровых людей [3].

Кроме того, установлено, что при первичном (наследственном) гемохроматозе часто определяется наличие вирусных гепатитов В и С (отмечено присутствие в печени HBsAg), течение которых

сопровождается иммунодефицитом, особенно на фоне избыточного накопления железа в печеночной ткани, что тоже может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы [21].

Ш. Шерлок и Дж. Дули разработали *клинико-патогенетическую классификацию* первичного (наследственного) гемохроматоза, которая предусматривает выделение четырех его типов.

Тип HFE1 (классическая форма); для него характерно наличие триады типичных признаков болезни (см. выше), которые часто сочетаются с поражением сердца и эндокринных желез на фоне повышенных показателей обмена железа.

Тип HFE2 (ювенильная форма), которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу, диагностируется в молодом возрасте, проявляется упорным абдоминальным болевым синдромом, отставанием в физическом и половом развитии; признаками поражения миокарда с нарушениями ритма и проводимости (встречается крайне редко).

Тип HFE3: клинически трудно отличим от классической формы болезни; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тип HFE4 (аутосомно-доминантный гемохроматоз); при этой форме заболевания железо откладывается преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе (в клетках Купфера), поражается главным образом печень [8].

Диагностика. В диагностике первичного (наследственного) гемохроматоза используют клинические данные, изложенные выше, с учетом множественности вовлеченных в патологический процесс органов и тканей, прежде всего «триады» характерных поражений (цирроз печени; сахарный диабет 2-го типа; гиперпигментация кожных покровов) [1, 4, 8, 18]. Кроме того, нужно изучить семейный анамнез и выяснить, нет ли аналогичного заболевания у кровных родственников 1-й степени родства.

Лабораторная диагностика имеет весьма важное, подчас решающее значение в установлении клинического диагноза.

Для подтверждения диагноза первичного (наследственного) гемохроматоза используют:

1) определение *концентрации железа в сыворотке крови* — она должна превышать 200 мкг/дл (при норме 50–150 мкг/дл), но этот диагностический метод нельзя признать надежным;

2) определение *железосвязывающей способности трансферрина (Тf)* — его насыщения железом (определяют после 12-часового голодания): она, как правило, выше 62% и является важным доказательством правильности диагноза;

3) определение *концентрации ферритина* (острофазового белка) в сыворотке крови: она превышает 300 мкг/л; чувствительность метода составляет 94%, а специфичность — 89%;

4) гистологическое *изучение биоптатов печени* с использованием специальной окраски на присутствие железа в гепатоцитах и эпителии желчных протоков (при вторичных формах перегрузки организма железом оно накапливается преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы, а не в печени);

5) количественное определение железа в биоптатах печени (с помощью спектрофотометра): подтверждает диагноз увеличение его количества до 1000 мкг/100 г сухой массы (у здоровых людей 50–100 мкг/100 г сухой массы);

6) определение (расчет) *индекса железа* в печени путем деления показателя концентрации (количества) железа, выявленного в биоптатах печени (в мкг/100 г сухой массы), на возраст больного (в годах) — у больных первичным (наследственным) гемохроматозом этот индекс больше 2,0, а при других заболеваниях — меньше 1,6;

7) морфологическое изучение биоптатов печени, выявляющее наличие крупноузлового цирроза печени и нерезко выраженного фиброза порталных зон с отложением железа в перипортальных гепатоцитах и (в меньшей степени) в клетках Купфера;

8) определение гаплотипов HLA — A3 и B14, характерных для первичного (наследственного) гемохроматоза: хотя эти исследования не имеют диагностического значения, они позволяют установить степень риска развития заболевания у кровных родственников 1-й степени родства [1–4, 8, 12, 13, 15, 20, 26, 28];

9) в последнее время для диагностики первичного (наследственного) гемохроматоза используют метод генетического тестирования на наличие мутаций C282Y и H63D гена *HFE*. В случае если обследуемый является гомозиготным носителем мутантного гена C282Y или смешанным гетерозиготным носителем C282Y/H63D, то диагноз заболевания можно считать установленным [6].

Кроме того, отмечается умеренное повышение активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), гипергликемия и глюкозурия, порфиринемия.

Инструментальные методы диагностики менее информативны. С помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии можно определить повышенную плотность ткани печени. Кроме того, можно установить (или заподозрить) развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

В *дифференциальной диагностике* необходимо отграничить первичный (наследственный) гемохроматоз от цирроза печени иной этиологии (вирусной, алкогольной и др.), синдрома Банти (гепатолиенального фиброза печени), болезни Аддисона (недостаточность коры надпочечников, часто именуемая «бронзовой болезнью»), поздней кожной порфирии и др.

Лечение. *Лечебное питание* предусматривает исключение из пищевого рациона продуктов, содержащих железо (мясо, печень), а также аскорбиновой кислоты, усиливающей всасывание железа в тонкой кишке; обогащение пищи белками.

Кроме того, необходимо отказаться от употребления алкогольных напитков, оказывающих токсическое воздействие на печень, прекратить курение табака.

Для уменьшения всасывания железа в кишечнике рекомендуется также использовать продукты питания, содержащие кальций (творог, молоко),

назначать фармакопрепараты, содержащие кальций [1, 3, 4, 8, 18].

С помощью фармакотерапии оказать существенное влияние на избыточную абсорбцию железа в тонкой кишке невозможно.

Основой лечебных мероприятий *при первичном (наследственном) гемохроматозе* являются регулярно проводимые кровопускания (лечебная фибротомия). Конечно, кровопускания — это не патогенетическое, а симптоматическое лечение, но оно является эффективным, и альтернативы ему пока нет.

Кровопускания проводят 1–2 раза в неделю по 500 мл. За 4 месяца кровопусканий удается удалить из организма больного до 1 г железа.

Цель лечения: с помощью кровопусканий снизить содержание ферритина в сыворотке крови до 50 мкг/л (150 мг/дл или 30 нг/мл) и ниже. Таким образом за 1 год можно удалить из организма 10–12 г железа и до 15 г за последующие 2 года. После достижения этой цели кровопускания следует продолжать регулярно, но уже с частотой 2–4 процедуры в течение года, *прекращать кровопускания ни в коем случае нельзя*, поскольку первичный (наследственный) гемохроматоз — это неизлечимое заболевание.

Литература:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002.
2. Лопаткина Т. Н. Наследственный гемохроматоз // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова и С. И. Рапопорта. — М., 2010. — С. 583–587.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер // Пер. с нем. — М., 1999. — С. 261–273.
4. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М., 2005. — С. 556–566.
5. Последние достижения в диагностике наследственного гемохроматоза / А. А. Баев, Ч. С. Павлов, М. В. Маевская [и др.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 6. — С. 4–10.
6. Ференци П. Гемохроматоз и болезнь Вильсона / П. Ференци // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 64–65.
7. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — Пермь, 2014. — С. 133–135.
8. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули // Перев. с англ. — Москва, 1999.
9. Bacon V. R. Diagnosis and management of hemochromatosis / V. R. Bacon // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 995–999.
10. Berk J. E. Hemochromatosis / J. E. Berk, R. J. Priest // Gastroenterology, V. 3 / H. L. Bockus. — 2nd Edition. — Philadelphia : London, 1966. — P. 403–419.
11. Crawford D. N. G. Current concepts in rational therapy for hemochromatosis / D. N. G. Crawford, J. W. Halliday // Drags. — 1991. — Vol. 41. — P. 875–882.
12. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests /

При невозможности проводить кровопускания (при наличии глубоких поражений печени и сердца; выраженной гипоальбуминемии) больным назначают плазмозитроцитозферез и/или хелирующий (хелатообразующий) препарат *десферал* (десферриоксамин — desferrioxamin) — по 5–10 мл 10% раствора внутримышечно в течение 20–40 дней. Однако его эффективность не сопоставима с эффектом регулярных кровопусканий — с его помощью удается удалить не более 20 мг железа в сутки, в то время как при однократном кровопускании удаляется до 200 мг железа (в 10 раз больше!). Кроме того, лечение десфералом сопровождается большим количеством побочных явлений. Иногда десферал вводят внутривенно капельно, со скоростью не более 15 мг/кг/ч [1–4, 6, 8, 11, 12, 18, 27].

Одновременно (по показаниям) проводят лечение цирроза печени, сахарного диабета 2-го типа, застойной сердечной недостаточности, сердечных аритмий и др. Иногда возникает необходимость в трансплантации печени.

Поиск более эффективных методов лечения первичного (наследственного) гемохроматоза продолжается...

D. N. G. Crawford, J. W. Halliday, R. A. Ferris, L. W. Powell // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 628–633.

13. Edwards C. Q. Screening for primary hemochromatosis / C. Q. Edwards, J. P. Kurshner // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 387. — P. 1616–1620.

14. Feeler J. N. A novel MHS class I-line gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis / J. N. Feeler // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 13. — P. 399–408.

15. Gollan J. L. Diagnosis of hemochromatosis / J. L. Gollan // Gastroenterology. — 1983. — Vol. 84. — P. 418–431.

16. Gross C. N. Co-trafficking in HFE, a nonclassical major histocompatibility complex class-1 protein with the transferrin receptor implies a role in intracellular iron regulation / C. N. Gross // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 22068–22074.

17. Heilmeyer L. Blut-und Blutkrankheiten: Handbuch der inneren Medizin / L. Heilmeyer, H. Begemann. — Berlin-Göttingen ; Heilderberg, 1951.

18. Kuntz E. Diseases of liver and biliary system / E. Kuntz, H.-D. Kuntz. — 10th ed. — Oxford-London, 1997.

19. Leiber B. Die klinischen Syndrome / B. Leiber, G. Olbrich. — Munchen : Berlin-Wien, 1963.

20. Lin E. Biochemical liver profile in hemochromatosis. A survey of 100 patients / E. Lin, P. C. Adams // J. Clin. Gastroenterol. — 1991. — Vol. 13. — P. 316–320.

21. Liver damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis in highly influenced by hepatitis and C virus infection / A. Piperno, S. Fargion, R. D. Alba [et al.] // J. Hepatol. — 1992. — Vol. 16. — P. 364–368.

22. Parkkila S. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE the protein defective in hereditary hemochromatosis / S. Parkkila //

Proc. Natl. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 94, No 24. — P. 13198–13202.

23. Roetto A. New mutations inactivating transferrin receptor-2 in hemochromatosis type 3 / A. Roetto, A. Tota-ro // Blood. — 2001. — Vol. 97, No 9. — P. 2555–2560.

24. Simon M. Idiopathic hemochromatosis demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing / M. Simon // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 1017–1021.

25. Simon M. The genetic of hemochromatosis / M. Simon // J. Hepatol. — 1988. — Vol. 6. — P. 116–118.

26. Stemmel W. Diagnose der primären hemochromatose / W. Stemmel, C. Nideray, G. Strohmeyer // Dtsch. Med. Wschr. — 1993. — Vol. 118. — P. 227–229.

27. Stemmel W. Therapie der hemochromatose / W. Stemmel, C. Nideray, G. Strohmeyer // Dtsch. Med. Wschr. — 1993. — Vol. 118. — P. 267–269.

28. Thaler H. Leberkrankheiten: Histologie, Klinik / H. Thaler. — Berlin, Heidelberg, New-York : Springer Verlag, 1982.

29. Vierling J. M. Epidemiology and clinical course of liver disease: identification of candidates for hepatic transplantation / J. M. Vierling // Hepatology. — 1984. — No 4. — P. 845–945.

30. Waheed A. Association of HFE-protein with transferrin receptor in crypt enterocytes of human duodenum / A. Waheed // Peoc. Natl. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 96, No 4. — P. 1579–1584.

УДК 616-003.829.1-056.7

RU Первичный (наследственный) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: обмен железа, формы гемохроматоза, этиология и патогенез, клиника, лечение

В лекции изложены современные представления о наследственном гемохроматозе. В частности, описаны обмен железа в норме и при патологии, дефиниция и терминология гемохроматоза, его этиология и патогенез. Особое внимание уделено клинике, в т. ч. поражению поджелудочной железы, диагностике и дифференциальной диагностике. Отдельный раздел посвящен лечению, как диетотерапии, так и кровопусканиям, медикаментозной терапии.

EN Primary (hereditary) hemochromatosis

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: iron metabolism, hemochromatosis forms, etiology and pathogenesis, clinical picture, treatment

The lecture presents modern ideas on hereditary hemochromatosis. In particular, the metabolism of iron in normal and pathological conditions is described, as well as the definition and terminology of hemochromatosis, its etiology and pathogenesis. Particular attention is paid to the clinical picture, including pancreatic lesion, diagnostics and differential diagnosis. A separate section is devoted to treatment, both diet therapy, and bloodletting, drug therapy.

УДК 616-003.829.1-056.7

UA Первинний (спадковий) гемохроматоз

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: обмін заліза, форми гемохроматозу, етіологія і патогенез, клініка, лікування

У лекції викладено сучасні уявлення щодо спадкового гемохроматозу. Зокрема, описано обмін заліза в нормі і за патології, дефініція і терминологія гемохроматозу, його етіологія і патогенез. Особливу увагу приділено клініці, зокрема ураженню підшлункової залози, діагностиці та диференціальній діагностиці. Окремий розділ присвячено лікуванню, як дієтотерапії, так і кровопусканню, медикаментозній терапії.

Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты

И. В. Дамулин^{1,2}, А. А. Струценко³, П. П. Огурцов³, Н. В. Мазурчик³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,

²Московский клинический научно-практический центр,

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Ключевые слова: панкреатическая энцефалопатия, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, прогноз

Синдром панкреатической энцефалопатии (ПЭ) впервые описан N.O. Rothermich и E. Von Naam в 1941 г. [1, 23]. ПЭ характеризуется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой и, в ряде случаев, довольно быстрым развитием деменции [4]. ПЭ считается довольно редким осложнением, развиваясь, по данным ряда авторов, у 9–35% пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) [10]. Наличие ПЭ значительно утяжеляет прогноз острого панкреатита (ОП), повышая летальность до 57% [20]. Известно, что панкреонекроз, гнойный панкреатит, рецидивирующий панкреатит, атеросклероз сосудов ПЖ часто сопровождаются головной болью, головокружением, расстройством сознания, психомоторным возбуждением, чувствительными расстройствами, вегетативными нарушениями, эпилептиформными припадками, амврозом и когнитивными нарушениями [18]. Наличие столь разнообразной неврологической симптоматики сложно объяснить только проявлениями общего интоксикационного синдрома и, безусловно, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс структур центральной и периферической нервной системы. При поражении ПЖ можно выделить следующие синдромы: неврастенический синдром, острую и хроническую энцефалопатию, остро развившуюся деменцию, часто в сочетании с яркой очаговой симптоматикой, энцефаломиелопатию, полиневропатию [4]. Симптомы ПЭ обычно развиваются в течение первых двух недель, часто — в первые 2–5 дней от дебюта или обострения ОП вне зависимости от его этиологии [14, 15, 22]. Для ПЭ характерно острое начало, нередко сменяющееся флюктуирующим течением с циклическим прогрессированием, когда периоды ремиссий сменяются эпизодами обострений. В случае стабилизации и/или благоприятного исхода основного заболевания ПЖ отмечается иногда полный регресс неврологических симптомов, хотя в ряде случаев, особенно у пациентов старшей возрастной группы, даже после разрешения острого заболевания ПЖ может

сохраняться стойкий когнитивный и очаговый неврологический дефицит [7].

Причины энцефалопатии при заболеваниях ПЖ. В настоящее время известно более ста причин развития ОП и, соответственно, ПЭ. Причинами ПЭ в развитых странах чаще всего выступают заболевания желчного пузыря и желчных протоков, сопровождающиеся билиарно-панкреатическим рефлюксом, и алкогольная интоксикация [1, 13]. Алкоголь и его суррогаты являются причиной развития 35% случаев ОП в европейской популяции. Симптомами энцефалопатии сопровождаются лекарственные ОП, вызванные приемом ряда психотропных средств, некоторых цитостатиков, антибиотиков и сульфаниламидов [1]. Есть единичные сообщения о развитии ПЭ, причиной которой стал острый ишемический панкреатит, возникший на фоне длительных травматических родов [15]. Фульминантная ПЭ развивается на фоне ОП, вызванного продолжительным голоданием и длительным перитонеальным диализом [17]. Гипертонический криз, тромбоз брыжеечных сосудов, атеросклеротическая окклюзия чревного ствола, расстройства кровообращения после операций при искусственном кровообращении, трансплантации печени, а также шок различной этиологии могут служить причинами ишемического ОП с последующим развитием ПЭ. Тупая или проникающая травма живота с нарушением кровообращения и повреждением паренхимы и протоков ПЖ с выбросом большого количества протеолитических ферментов в окружающие ткани также может привести к развитию ПЭ [1]. Особую роль в развитии ОП, потенциально опасного в отношении развития неврологических осложнений, играет язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки при локализации язвенного дефекта на задней стенке, с развитием пенетрации в головку ПЖ [3, 17].

Патогенез ПЭ. В развитии ПЭ ведущим механизмом традиционно считается сочетание ферментативной и гормональной дисфункции ПЖ. Выделение в системный кровоток большого количества протео-

литических ферментов — трипсина, химотрипсина, плазмина, кинина, калликреина, липазы, амилазы и других, обладающих липолитической функцией, оказывает прямое диффузное литическое действие на миелин [2], приводя к распространенной демиелинизации в белом веществе больших полушарий. В случаях ОП на фоне тяжелого эксикоза или длительного голодания возможно развитие фульминантной ПЭ, одним из основных проявлений которой является остро развившаяся деменция. Выявляемые в этих случаях при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) гиперинтенсивные сигналы в перивентрикулярных областях, подушке таламуса, мамиллярных телах и гиппокампе в сочетании с такими симптомами, как острая деменция, поражение глазодвигательных нервов и мозжечковые симптомы, позволяют предположить определенный вклад в патогенез дефицита тиамин и, соответственно, сочетание ПЭ и энцефалопатии Гайе — Вернике [2], что, по данным G. Q. Feu (2012), встречается в 0,8% случаев всех неалкогольных ОП, обусловленных анорексией, рвотой беременных, послеоперационной рвотой, гемодиализом. Протеолитические ферменты повреждают не только паренхиму головного мозга, но и мозговые оболочки, в которых развивается асептическое воспаление. Кроме того, гиперферментемия в сочетании с дисбалансом инсулина приводит к изменениям водно-электролитного баланса, иногда и углеводного обмена в виде гипо- или гипергликемии. Часто сопровождающие ОП инфекционные осложнения приводят к нарастанию интоксикационного синдрома [15]. Возможно, нейротоксичные агенты образуются при панкреатическом цитолизе, который развивается вследствие нарушения проницаемости мембран ацинарных клеток, приводя к развитию феномена «уклонения» ферментов — инкреции ферментов в кровь непосредственно из ПЖ через мембраны ациноостровковых клеток. Параллельно запускается процесс продукции и высвобождения цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления [1, 13, 23], что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, миграции лейкоцитов, локальному повреждению тканей и генерализации воспалительной реакции. Это, в итоге, приводит к дополнительному, помимо прямого литического действия протеаз, воспалительному и аутоиммунному повреждению структур как центральной, так и периферической нервной системы. В основе психических нарушений, возможно, лежит прямое или опосредованное влияние цитокинов на нейротрансмиттерные механизмы, рецепторы глюкокортикоидов и серотонина 1А. Эндотоксин и индуцированные им цитокины обладают способностью инициировать синтез цитокин-индуцибельной синтазы оксида азота (NO) с последующей продукцией NO. Избыток NO приводит к ингибированию митохондриальных ферментов, и, соответственно, нейрональному энергетическому дефициту, стимулирующему процессы апоптоза. Несомненно, что помимо цитокинов, трипсин, липаза, фосфолипаза А2 (PLA2) и другие протеолитические ферменты проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в случае ОП [15]. Некоторые

PLA2 (липопротеин-ассоциированные фосфолипазы) обладают определенным нейротропизмом, непосредственно повреждая фосфолипидные слои мембраны нейронов, что провоцирует цитотоксический отек клеток головного мозга и их демиелинизацию, препятствует нормальному высвобождению ацетилхолина из пресинаптических мембран [12, 15, 21]. Повреждение ГЭБ, помимо всего прочего, приводит к проникновению в паренхиму мозга сенсibilизированных Т-лимфоцитов, что является дополнительным механизмом демиелинизации [24]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1b и ИЛ-6 дополнительно стимулирует проницаемость ГЭБ и, соответственно, еще больше облегчает проникновение в ткани мозга протеаз и других эндотоксинов [12]. В эксперименте было показано, что избыток ФНО- α и ИЛ-1b в крови не только повреждает ткани центральной нервной системы, но и, стимулируя воспалительные изменения в ацинарных клетках, педальрует развитие панкреатита, замыкая, таким образом, один из порочных кругов. Избыток ФНО также приводит к активации PLA2, стимулирующей, во-первых, активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам, что, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелия и повышению проницаемости капиллярной стенки, во-вторых, стимуляции фактора активации тромбоцитов, и, соответственно, агрегации тромбоцитов, вызывая многочисленные капилляротромбозы. Кроме того, индукция лейкоцитарной активности приводит к прямому повреждению миелиновых оболочек. Интересно, что активация PLA2 запускает еще ряд повреждающих механизмов, во-первых, ингибируя высвобождение периферического ацетилхолина, и, таким образом, нарушая нормальную нервно-мышечную передачу, во-вторых, повышение концентрации PLA2 в крови приводит к уменьшению выработки сурфактанта, что приводит к увеличению легочного альвеолярного поверхностного натяжения и уменьшению эластичности легких. Кроме того, протеолитические ферменты непосредственно повреждают паренхиму легких в виде потери сурфактанта, формирования базальных ателектазов и плеврального выпота, приводя к отеку легких и паренхиматозной острой дыхательной недостаточности, катастрофично усугубляющей ишемическое повреждение головного мозга. Действительно, в исследованиях было показано, что у 58% пациентов с тяжелым ОП в течение первых 48 часов развивается выраженная артериальная гипоксемия. Системная гипоксемия при ОП нарастает из-за гиповолемии, развивающейся по ряду причин, в том числе вследствие многократной рвоты, экссудации жидкости в ткани ПЖ, миграции жидкости в «третье пространство» кишечника. Сгущение крови настолько характерно для ПЭ, что может служить дифференциально-диагностическим признаком. Кроме того, нарушения церебральной микроциркуляции нарастают не только вследствие изменений реологических и электролитных свойств крови, но и вследствие такого осложнения ОП, как легочная жировая эмболия [5].

Гипоксия усугубляет и ишемическое повреждение ПЖ, приводя к дополнительному массивному выбросу в кровоток провоспалительных цитокинов, и, в первую очередь, ФНО, обладающего не только нейротоксичным, но и кардиотоксичным действием, снижая сократимость миокарда, что, уже в свою очередь, приводит к нарастанию гипоксии, замыкая очередной порочный круг. Кроме диффузных, выявляются и локальные повреждения головного мозга, к которым в случае ОП приводят не только геморрагии и локальная демиелинизация, но и жировая эмболия, осложняющая ОП, что также подтверждается данными МРТ [20]. Определенную роль в патогенезе ПЭ играют изменения метаболизма глюкозы, связанные с воздействием ряда факторов, в том числе вторичной гепатоцеллюлярной недостаточности. Во-первых, из-за массивного некроза гепатоцитов происходит снижение глюконеогенной функции печени, во-вторых, из-за нарушения клиренса инсулина в печени у больных развивается гиперинсулинемия и, как следствие, усугубляется гипогликемия, оказывающая дополнительное повреждающее действие на структуры головного мозга. Панкреонекроз, приводящий к гибели островковых клеток и, соответственно, резкому снижению уровня инсулина, напротив, провоцирует гипергликемию, нарастание периферической инсулинорезистентности и лактатацидоз [1, 2, 5, 10]. Снижается активность пируватдегидрогеназы, способствующей переходу пировиноградной кислоты в ацетилкоэнзим А. Тормозится ресинтез лактата в гликоген. Метаболический ацидоз провоцирует гипервентиляционные нарушения, развивается респираторный алкалоз, приводящий, в свою очередь, к повышению проницаемости ГЭБ и усугублению электролитных нарушений, в том числе в виде гипокалиемии. Снижение концентрации внеклеточного калия приводит к выходу калия из клетки и развитию внеклеточного алкалоза, что дополнительно повышает проницаемость ГЭБ для нейротоксичных агентов. Патогенез психических расстройств, существенно утяжеляющих прогноз при ПЭ, достаточно сложен и в значительной степени остается неясным. В эксперименте при индуцированном ОП в префронтальной коре, полосатом теле, гиппокампе, фронтотемпоральном дофаминергическом пути и мозжечке отмечаются изменения обмена катехоламинов, в первую очередь, повышение концентрации дофамина, снижение концентрации моноаминоксидазы А и тирозингидроксилазы, что было показано при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии [5, 7, 20].

Патоморфологические изменения при ПЭ. К. Istvan (1929) принадлежит первое клинко-анатомическое описание случая, когда у больного ОП наблюдались общемозговые симптомы, психомоторное возбуждение, менингеальный синдром и клонико-тонические судороги, купировать которые не удалось. Спустя сутки он умер при явлениях нарастающей комы. На аутопсии был обнаружен выраженный отек и набухание головного мозга с наличием очагов деструкции в области лентиккулярных ядер и очаги некроза в поджелудочной железе. R. Johnson и Z. Tong

описали жировую эмболию мозговых артерий у больного, погибшего от ПЭ, сопровождающейся демиелинизацией [11]. Макроскопически в головном и спинном мозге больных, умерших от панкреатита, выявляются довольно неспецифичные изменения в виде выраженной атрофии коры и подкорковых образований больших полушарий и, нередко, мозжечка, грубого отека мозгового вещества, полнокровия сосудов венозного русла в сочетании с неравномерностью кровенаполнения артериально-капиллярного русла, очагов некроза коры головного мозга, обширных зон демиелинизации в области полуовального центра и диффузных кровоизлияний в белое вещество мозга [6, 7, 10]. Микроскопически определяются выраженные изменения сосудистого звена в виде плазморрагий и диапедезных кровоизлияний в пространстве Вирхова — Робина и, в меньшей степени, белое вещество головного мозга, десквамация и дистрофия клеток эндотелия, набухание адвентициальной оболочки, сладж форменных элементов крови, плазматическое пропитывание и сегментарный некроз сосудистой стенки с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра. Изменения нейронов заключаются в остром набухании, хроматолизе и цитолизе — в сочетании с деструкцией миелиновой оболочки. При этом, несмотря на выявляемую на секции диффузную демиелинизацию белого вещества в сочетании с локальными геморрагическими некрозами, проведение прижизненной МРТ у этих пациентов часто не обнаруживает изменений. Выявляется сателлитоз (пролиферация перинеурональных олигодендроцитов), сморщивание нейронов с избыточным содержанием липофусцина, пролиферативно-дистрофические реакции глии не только головного, но спинного мозга, преимущественно в нижнегрудном и верхнепоясничном отделах. В литературе встречаются описания результатов аутопсий, при которых макроскопически на фоне диффузных атрофических изменений выявляют пятнистые повреждения белого вещества больших полушарий, ствола мозга и мозжечка. Гистохимически в этих участках демиелинизации был выявлен повышенный уровень протеаз (на фоне высокой гиперферментемии), и, в первую очередь, липазы, жировая эмболия церебральных сосудов и, микроскопически, участки цитостеатонекроза [6, 7, 10, 17, 25]. Остро развивающийся амавроз по данным аутопсии является следствием острого демиелинизирующего процесса в зрительном нерве и/или острой геморрагической ретинопатии [1, 5].

Клинические особенности и диагностика ПЭ.

Наличие ПЭ следует заподозрить, если у пациентов с симптомами ОП, а именно опоясывающей болью в верхних отделах живота, тошнотой, рвотой, лихорадкой, диареей и повышением уровня амилазы в крови и моче выявляются неврологические симптомы [3]. Острая ПЭ, как правило, начинается внезапно, часто с развития психомоторного возбуждения: пациенты мечутся в постели, принимают неестественные позы, пытаются встать, идти, одеться или раздеться, бежать, и т. д. Отмечается дезориентация в месте и времени, зрительная агнозия, в том числе на

лица, зрительные и слуховые галлюцинации, помрачение сознания [22]. Пароксизмы возбуждения сменяются адинамией, сонливостью, уровень сознания снижается вплоть до комы с развитием децеребрационных и декортикационных поз, что является плохим прогностическим признаком для жизни пациента. Если у пациента развивается острая, подчас необратимая деменция, то, возможно, в данном случае происходит наслаение ПЭ на энцефалопатию Гайе — Вернике [16, 25]. В большинстве случаев отмечается сочетание психомоторного возбуждения с развитием синдрома раздражения мозговых оболочек в виде распирающей головной боли, рвоты, светобоязни и менингеальных симптомов, чаще — симптома Кернига, среднего и нижнего симптомов Брудзинского. Иногда первым проявлением ПЭ служит судорожный синдром в виде клонических, тонико-клонических или тонических судорог, что традиционно рассматривается как проявление выраженной общей интоксикации. К психическим и общемозговым симптомам, как правило, хотя и не всегда, присоединяется обширная и разнообразная очаговая неврологическая симптоматика в виде дизартрии, таких корковых симптомов, как афазия, нарушение праксиса, симптомы корсаковской амнезии. У ряда пациентов развивается острый амавроз как проявление острого демиелинизирующего ретробульбарного неврита или/и острой геморрагической ретинопатии, горизонтальный или вертикальный нистагм, мозжечковая атаксия. Со стороны двигательной системы могут выявляться негрубые симптомы в виде преходящих нарушений мышечного тонуса, гипер- и анизо-рефлексии, выпадения брюшных и подошвенных рефлексов, непостоянных кистевых и стопных (Бабинского, Оппенгейма, Гордона) патологических рефлексов. Изредка развиваются парезы, чаще нижних конечностей, со снижением силы до 3–4 баллов [6, 7, 9, 10, 24]. Довольно часто при ПЭ развиваются миоклонии в мускулатуре дистальных отделов конечностей. Кроме того, встречаются описания гиперкинезов, в частности астерикса [18]. У ряда пациентов отмечаются признаки поражения периферической нервной системы в виде болезненности нервных стволов и периферических расстройств чувствительности. Течение острой ПЭ носит циклический, флюктуирующий характер, когда выраженность неврологической симптоматики может колебаться в течение нескольких часов или дней, иногда недель, находясь в прямой зависимости от панкреатического процесса [14, 22]. Традиционно считается, что в случае разрешения ОП происходит практически полный регресс неврологической симптоматики [21]. Действительно, у пациентов в возрасте до 40 лет при правильном и своевременном лечении основного заболевания в подавляющем большинстве случаев отмечается полный регресс неврологической симптоматики. У выживших пациентов старше 60 лет, особенно с отягощенным сосудистым анамнезом, как правило, остается резидуальная неврологическая симптоматика в виде когнитивных расстройств, в том числе обусловленных лобной дисфункцией (апатия, потеря интереса к окружающему,

нарушение беглости речи) [22, 24]. Риск резидуальной симптоматики, особенно когнитивных нарушений, повышается при повторении эпизодов острой ПЭ [22]. Летальность при острой ПЭ довольно высока (до 57%) и обусловлена шоком, геморрагическими осложнениями, кетоацидозом, жировой эмболией церебральных сосудов [7, 12, 19], почечной недостаточностью. Хроническая ПЭ, также отличающаяся флюктуирующим течением с циклическим прогрессированием, формируется на фоне длительно текущего ХП, сопровождающегося ферментной панкреатической декомпенсацией. У пациентов наблюдаются головная боль и небольшие очаговые нарушения в виде поражения двигательных краниальных нервов, повышения сухожильных рефлексов, анизо-рефлексии, пластической гипертонии мышц и других признаков пирамидной и экстрапирамидной недостаточности. Изредка встречаются эпилептические припадки. У пациентов старшей возрастной группы, особенно с длительным алкогольным анамнезом, постепенно формируется когнитивный дефект в сочетании с очаговой симптоматикой [7]. Неврастенический синдром чаще сопровождает ХП и характеризуется относительно скудной клинической симптоматикой. Головные боли, расстройства сна, общая астенизация, эмоциональная лабильность, снижение внимания в сочетании с умеренными вегетативными симптомами в виде тахикардии, акрогипергидроза, лабильности артериального давления могут затенять, иногда довольно длительно, abortивно выраженные проявления ХП [22]. При этом динамика неврологических проявлений напрямую зависит от течения ХП, и при благоприятных результатах лечения ХП симптоматика полностью регрессирует.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Неврологические проявления ПЭ, особенно при стертости абдоминальных симптомов, могут привлекать к себе основное внимание врачей и тем самым затруднять своевременное распознавание заболеваний ПЖ, требующих проведения комплекса экстренных лечебных мероприятий (вплоть до оперативного вмешательства). Превалирование оболочечных и очаговых симптомов, эпилептиформных изменений делает необходимым проведение дифференциальной диагностики с субарахноидальным кровоизлиянием, менингитом и менингоэнцефалитом, лейкоэнцефалитом Шильдера и рядом других заболеваний. Психомоторное возбуждение, менингеальные симптомы, эпилептиформные приступы сохраняются всего несколько дней и исчезают по мере купирования панкреатической дисфункции. Заподозрить вторичность неврологических симптомов по отношению к страданию ПЖ позволяют, помимо специфических соматических жалоб и данных анамнеза, изменения лабораторных показателей в виде иногда многократного повышения уровня амилазы и липазы в крови и моче. У ряда пациентов выявляется повышение уровня трансаминаз и билирубина, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс и гепатобилиарной системы. При тяжелом течении ПЭ нередко отмечается повышение ликворного давления и уровня белка за счет бета-2-микроглобулина и основного

белка миелина и моноклеарный плеоцитоз до 10–50 клеток, в ликворе выявляется липаза [21]. Существенную помощь в диагностике, особенно при стертости абдоминальных симптомов, может оказать визуализация органов брюшной полости. Нейровизуализация играет существенную роль при диагностике ПЭ, при этом предпочтительным методом является МРТ, особенно во FLAIR-режиме [14], позволяя выявить типичное для ПЭ грубое диффузное двустороннее поражение белого вещества глубинных отделов, особенно в задних отделах полушарий головного мозга, в сочетании с церебральной атрофией, диффузными изменениями белого вещества моста и ножек мозжечка. По мере улучшения состояния больных выраженность диффузных изменений белого вещества также уменьшается [14]. МРТ позволяет, с чувствительностью 53% и специфичностью 93%, выявить энцефалопатию Гайе — Вернике, нередко встречающуюся при ОП. При энцефалопатии Гайе — Вернике выявляются очаги в перивентрикулярных отделах межочного мозга, верхних отделах червя мозжечка, сосцевидных телах. Ряд авторов указывают на частичную нормализацию данных МРТ после разрешения ОП и редукции симптомов ПЭ [14]. Достаточно интересны результаты магнитно-резонансной ангиографии при острой ПЭ, показывающие повышенную извитость и неравномерность диаметра церебральных артерий. Электроэнцефалограмма не является информативной методикой для диагностики ПЭ, так как выявляемые изменения в виде отсутствия либо неравномерности амплитуды альфа-ритма, полиморфных медленных волн, как правило, без признаков латерализации, встречаются и при других метаболических энцефалопатиях. Однако, несмотря на свою неспецифичность, электроэнцефалограмма может использоваться для оценки динамики течения ПЭ. При разрешении абдоминального процесса, как правило, происходит нормализация электрической активности мозга [2, 9]. Проведение нейропсихологического исследования при острой ПЭ бывает существенно затруднено вследствие поведенческих и психических расстройств, а также снижения уровня сознания у пациентов. В то же время, по данным ряда авторов, повторные нейропсихологические исследования при помощи шкалы MMSE, проведенные у одних и тех же пациентов после рецидивов ОП, выявляли достоверное ухудшение когнитивных функций [26]. Вызванные потенциалы (ВП), в том

числе вызванный моторный потенциал, изменяются при фактически любом варианте метаболической энцефалопатии. При исследовании коротколатентных слуховых ВП выявляется увеличение латенции III пика, увеличение межпикового интервала и полифазность IV–V и III–V пиков. Соматосенсорные ВП также демонстрируют увеличение латентности у ряда пациентов, моторный вызванный потенциал — увеличение времени центрального проведения [9]. Р300, традиционно считающийся чувствительным методом для диагностики когнитивных нарушений [2], выявляет, что при ПЭ амплитуда Р300 снижается в переднецентральных и центральных областях коры, а латентность Р300 увеличивается в 37–44% случаев. Эти данные перекликаются с результатами, полученными у пациентов с циррозом печени. Причем в 40% случаев изменения Р300 выявлялись у пациентов без клинических проявлений ПЭ и без когнитивных нарушений, выявляемых при помощи психометрических тестов [2]. Следует отметить, что существенную помощь в диагностике энцефалопатий, развивающихся на фоне соматических заболеваний, может оказать функциональная нейровизуализация, в частности, позитронная эмиссионная томография. Например, у пациентов с ПЭ позитронная эмиссионная томография показывает увеличение утилизации глюкозы в базальных ганглиях, гиппокампе и мозжечке, что согласуется с такими клиническими проявлениями ПЭ на ранних стадиях, как дефицит внимания, нарушения зрительно-пространственной ориентации, конструктивного праксиса, координации и темпа движений [15].

Заключение. ПЭ является грозным осложнением ОП, существенно утяжеляя его течение и повышая летальность при ОП. Поэтому чрезвычайно актуальной становится разработка диагностического алгоритма ПЭ, позволяющая максимально рано, возможно на доклинической стадии, выявить данное осложнение ОП на максимально ранних стадиях, а, возможно, и предикторы развития ПЭ, что, безусловно, позволит как можно раньше назначить патогенетическую терапию. Вероятно, данный диагностический алгоритм должен включать в себя не только хорошо известные клинические и лабораторные тесты, но и ряд параклинических и нейровизуализационных методик, включая методы функциональной нейровизуализации.

Литература:

1. Агапов К. В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики : дис. на соиск. ученой степени д-ра мед. наук / К. В. Агапов. — М., 2012.
2. Алешина Е. Д. Когнитивный вызванный потенциал Р300: методика, опыт применения, клиническое значение / Е. Д. Алешина, Н. Н. Коберская, И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — № 109 (8). — С. 77–84.
3. Савельев В. С. Острый панкреатит / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Клиниче-

ская хирургия. Национальное руководство / Под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. II. — 832 с.

4. Соматоневрология. Руководство для врачей / Под ред. А. А. Скоромца. — М. : СпецЛит, 2009. — 655 с.

5. Acute pancreatitis due to erythromycin overdose / M. S. Tenenbein, M. Tenenbein // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2005. — Vol. 21. — P. 675–676.

6. Akwe J. A. Pancreatic encephalopathy / J. A. Akwe, G. E. Westney, T. S. Fongeh // *The Amer. J. Case Report.* — 2008. — Vol. 9. — P. 399–403.

7. Akwe J. A. Pancreatic encephalopathy / J. A. Akwe, G. E. Westney, T. S Fongeh // *Am. J. Case Rep.* — 2008. — Vol. 9. — P. 399–400.
8. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis / C. Abraham, J. Hart, S. M. Locke, A. L. Baker // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* — 2008. — Vol. 5. — P. 172–176.
9. Hollerbach S. Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy-topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment / S. Hollerbach, F. Kullmann, R. Fründ // *Hepatogastroenterol.* — 1997. — Vol. 44, No 16. — P. 1002–1012.
10. Jin S. L. 13 cases of severe acute pancreatitis complicated with pancreatic encephalopathy / S. L. Jin, X. W. Song, H. G. Gu // *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.* — 2000. — Vol. 8. — P. 721–722.
11. Johnson D. A. Pancreatic encephalopathy / D. A. Johnson, N. T. Tong // *South Med. J.* — 1977. — Vol. 70. — P. 165–167.
12. Mechanisms of acinar cell injury in acute pancreatitis / M. G. Raraty, J. A. Murphy, E. Mccloughlin [et al.] // *Scand. J. Surg.* — 2005. — Vol. 94. — P. 89–96.
13. Neoptolemos J. P. Fast facts: diseases of the pancreas and biliary tract / J. P. Neoptolemos, M. S. Bhutani. — Oxford : Health press, 2006. — 128 p.
14. Ohkubo T. Severe diffuse white matter lesions in a patient with pancreatic encephalopathy / T. Ohkubo, T. Shiojiri, T. Matsunaga // *J. Neurol.* — 2004. — Vol. 251. — P. 476–478.
15. Page postpartum pancreatic encephalopathy — a rare case / O. P. Lekhra, A. Maheshwari, Y. Rathore, S. Athale // *J. Dental Med. Sci.* — 2013. — Vol. 6, No 2. — P. 41–43.
16. Pancreatic encephalopathy and Wernicke encephalopathy in association with acute pancreatitis: a clinical study / G. H. Sun, Y. S. Yang, Q. S. Liu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4224–4227.
17. Pancreatic encephalopathy: about 2 cases and review of the literature / N. Doghmi, A. Benakrout, A. Meskine [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* — 2016. — Vol. 25. — P. 147.
18. Pancreatic encephalopathy: an unusual cause of asterixis / V. Sharma, R. Sharma, S. S. Rana, D. K. Bhasin // *J. Pancreas (Online).* — 2014. — Vol. 15, No 4. — P. 383–384.
19. Pandol S. J. Acute pancreatitis / S. J. Pandol // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 21. — P. 538–543.
20. QT interval analysis in patients with acute biliary pancreatitis / F. Kosar, F. Ates, I. Sahin [et al.] // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 31. — P. 238–241.
21. Ramanathan R. S. Necrotizing pancreatitis leading to pancreatic encephalopathy in a patient undergoing long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis / R. S. Ramanathan, T. Ahluwalia // *J. Acad. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 2, No 2. — P. 85–87.
22. Ruggieri R. M. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature / R. M. Ruggieri, L. Lupo, F. Piccoli // *Neurol. Sci.* — 2002. — Vol. 23. — P. 203–205.
23. Serum metabolic signature of minimal hepatic encephalopathy by (1)H-nuclear magnetic resonance / B. Jiménez, C. Montoliu, D. A. MacIntyre [et al.] // *J. Proteome Res.* — 2010. — Vol. 9, No 10. — P. 5180–5187.
24. Sharf B. Pancreatic encephalopathy / B. Sharf, E. Bental // *J. Neurol. Neurosurg. — Psychiatry.* — 1971. — Vol. 34. — P. 357–361.
25. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis / A. C. Arana-Guajardo, C. R. Cámara-Lemarroy, E. J. Rendón-Ramírez [et al.] // *J. Pancreas.* — 2012. — Vol. 13, No 1. — P. 104–107.
26. Zhang X.-P. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis / X.-P. Zhang, H. Tian // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2007. — Vol. 6. — P. 134–140.

УДК 616.37-002.2-06:616.831]-036-036.22-056.7

RU ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

И. В. Дамулин^{1,2}, А. А. Струценко³, П. П. Огурцов³, Н. В. Мазурчик³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,

²Московский клинический научно-практический центр,

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Ключевые слова: панкреатическая энцефалопатия, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, прогноз

Панкреатическая энцефалопатия встречается у 9–35% пациентов с заболеваниями поджелудочной железы и

характеризуется разнообразной очаговой неврологической симптоматикой. Психоневрологические расстройства наблюдаются как во время обострения, так и в латентный период заболеваний поджелудочной железы. Наличие панкреатической энцефалопатии следует заподозрить, если у пациентов с симптомами острого панкреатита выявляются неврологические симптомы. Течение острой панкреатической энцефалопатии носит циклический, флюктуирующий характер, находясь в прямой зависимости от панкреатического процесса. В развитии панкреатической энцефалопатии ведущим механизмом считается сочетание гиперферментемии с дисбалансом инсулина, которое приводит к изменениям водно-электролитного баланса и углеводного обмена. Часто сопровождающие острый панкреатит инфекционные осложнения приводят к нарастанию интоксикационного синдрома.

UA **Панкреатична енцефалопатія:
клініко-патогенетичні та діагностичні
аспекти**

**I. В. Дамулін^{1,2}, А. А. Струценко³, П. П. Огурцов³,
Н. В. Мазурчик³**

¹Перший Московський державний медичний університет ім. І. М. Сеченова,

²Московський клінічний науково-практичний центр,

³Російський університет дружби народів, Москва, Росія

Ключові слова: панкреатична енцефалопатія, патогенез, клініка, диференційна діагностика, прогноз

Панкреатична енцефалопатія зустрічається у 9–35% пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози і характеризується різноманітною осередковою неврологічною симптоматикою. Психоневрологічні розлади спостерігаються як під час загострення, так і в латентний період захворювань підшлункової залози. Наявність панкреатичної енцефалопатії слід запідозрити, якщо у пацієнтів із симптомами гострого панкреатиту виявляються неврологічні симптоми. Перебіг гострої панкреатичної енцефалопатії має циклічний, флюктуючий характер, перебуваючи в прямій залежності від панкреатичного процесу. У розвитку панкреатичної енцефалопатії провідним механізмом вважається поєднання гіперферментемії із дисбалансом інсуліну, що призводить до змін водно-електролітного балансу і вуглеводного обміну. Інфекційні ускладнення, що часто супроводжують гострий панкреатит, призводять до наростання інтоксикаційного синдрому.

EN **Pancreatic encephalopathy:
clinical, pathogenetic and diagnostic
aspects**

**I. V. Damulin^{1,2}, A. A. Strutsenko³, P. P. Ogurtsov³,
N. V. Mazurchik³**

¹First Moscow State Medical University n. a. I. M. Sechenov,

²Moscow Clinical Research and Practical Center,

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Key words: pancreatic encephalopathy, pathogenesis, clinical features, differential diagnosis, prognosis

Pancreatic encephalopathy occurs in 9–35% of patients with pancreatic diseases and is characterized by a variety of focal neurological symptoms. Neuropsychiatric disorders are observed both during the acute and latent period of the pancreatic diseases. The presence of pancreatic encephalopathy should be suspected if patients with symptoms of acute pancreatitis have neurological symptoms. The course of acute pancreatic encephalopathy is cyclical, fluctuating, being in direct proportion to the pancreatic process. Leading mechanism in the development of pancreatic encephalopathy is a combination of hyperenzymemia with insulin imbalance which leads to changes of water-electrolyte balance and carbohydrate metabolism. Infectious complications, that often accompany acute pancreatitis, lead to the increasing intoxication syndrome.

Клинико-функциональные особенности течения хронического панкреатита с сопутствующим дуоденостазом

Я. М. Вахрушев, А. А. Лебедев

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Ключевые слова: дуоденостаз, хронический панкреатит, инсулин, соматостатин, гастрин, С-пептид

Известно, что хроническая дуоденальная недостаточность (ХДН) постепенно вовлекает в болезненный процесс органы, функционально связанные с двенадцатиперстной кишкой (ДПК) независимо от того, является ли дуоденальный стаз самостоятельным или сопутствующим заболеванием [4]. Поражение других органов пищеварения при ХДН связывают общностью их нейрогормональной регуляции и забросом застойного дуоденального содержимого в желудок, билиарный тракт и панкреатический проток. Тем не менее, не уделяется должного внимания роли ДПК в развитии, возникновении обострений и течении заболеваний органов пищеварения.

Целью работы является изучение особенностей клинического течения и показателей функционального состояния поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП) с сопутствующим дуоденостазом.

Материал и методы исследования. Обследованы 56 больных ХП (группа сравнения) и 85 больных ХП с сопутствующим дуоденостазом (группа наблюдения). Верификация диагноза проводилась согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) по диагностике и лечению ХП (2011). Оценка внешнесекреторной функции ПЖ производилась с использованием анамнестических данных, результатов стандартного копрологического исследования и измерения активности эластазы 1 в кале. Уровень альфа-амилазы, диастазы и липазы определяли колориметрическим методом. Оценку инкреторной функции ПЖ проводили по количеству инсулина и С-пептида периферической крови. Для определения С-пептида использована иммуноферментная тест-система EIA-1293. Инсулин определяли с помощью иммуноферментной тест-системы EIA-2935. Проведено исследование соматотропного гормона (СТГ) и гастрин в крови. СТГ определяли при помощи тест-системы DRG® EIA-1787. Определение гастрин в периферической крови осуществлялось с помощью тест-системы GASTRIN-17 ADVANCED методом иммуноферментного анализа. Определение дуоденостаза осуществлялось по данным рентгеновского и эндоскопического исследования желудка

и ДПК, внутриспросветной дуоденоманометрии по Вальдману. Для исследования тонуса и перистальтики ДПК применялась методика периферической электрогастрографии с использованием стандартного хлебного завтрака. Всем обследованным проводилась эндоскопическая визуализация желудка и ДПК — фиброгастродуоденоскопия.

Критериями исключения из исследования являлись детский возраст, беременность, острые конкурирующие заболевания, нежелание пациента участвовать в исследовании. Контрольную группу составили практически здоровые лица в возрасте от 18 до 58 лет.

Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Статистическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере Acer Aspire 7520G с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel версия XP Professional. Математический анализ включал традиционные методики вычисления относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). Достоверность данных оценивали по параметрическому критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Разница считается достоверной при $p < 0,05$. Для оценки достоверности разности интенсивности болевого синдрома и сопоставимости исследуемых групп использовался критерий согласия Пирсона χ^2 .

Результаты исследований и обсуждение. Средний возраст больных в группе наблюдения составил ($55,30 \pm 2,41$) года, в группе сравнения — ($54,41 \pm 4,53$) года. Мужчин было 37 (26%), женщин — 104 (74%). Средняя длительность заболевания составила в группе наблюдения ($12,65 \pm 2,28$) года, в группе сравнения — ($12,42 \pm 2,58$) года. Группы сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,014$; $n = 2$; $a = 0,91$), возрасту ($\chi^2 = 16,04$; $n = 29$; $a = 0,975$), длительности заболевания на момент обследования ($\chi^2 = 16,47$; $n = 25$; $a = 0,89$).

Болевой синдром отметили 93% больных хроническим панкреатитом с сопутствующим

Таблица 1
Данные клинических исследований

Показатели	Группа наблюдения		Группа сравнения	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Интенсивность болевого синдрома:				
выраженная	58	68,23%	16	28,57%
умеренная	21	24,71%	16	28,57%
отсутствие боли	6	7,06%	24	42,86%
Тошнота	25	29,41%	0	
Рвота	19	22,35%	0	
Отрыжка воздухом	83	97,65%	37	66,07%
Горечь во рту	38	44,71%	8	14,28%
Урчание в животе	9	10,58%	0	
Вздутие живота	35	41,18%	16	28,57%
Поносы	57	67,06%	1	1,78%

дуоденостазом и лишь 57,1% больных с изолированным панкреатитом (табл. 1).

При ХП с сопутствующим дуоденостазом интенсивность болевого синдрома была достоверно выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 9,78$; $n = 2$, $p < 0,01$). Судя по данным таблицы, больных группы наблюдения беспокоят такие диспепсические симптомы, как тошнота, рвота, отрыжка воздухом (что можно объяснить повышенным внутридуоденальным давлением), горечь во рту (возможно, из-за заброса внутридуоденального содержимого в большой дуоденальный сосок и формирования билиарной гипертензии). Большинство пациентов группы наблюдения предъявляли жалобы на поносы, что мы связываем, как показано ниже, с недостаточностью экскреторной функции ПЖ.

При общем осмотре нормостеническая конституция установлена у 78% больных группы наблюдения, повышенное питание — у 26%, в группе сравнения — 81% и 32% соответственно. Болезненность в зоне Шоффара наблюдалась у 100% пациентов группы наблюдения, в то время как в группе сравнения — у 81% пациентов. Зона Шоффара — проекция не только головки ПЖ на переднюю брюшную стенку, но и нисходящей части ДПК [4]. Надавливание на нисходящую часть ДПК еще больше повышает давление при

II стадии в ДПК, а гиперстимуляция барорецепторов ДПК ведет к появлению болевых ощущений.

У больных группы наблюдения при периферической электроэнтерографии достоверно чаще диагностировалась гиперперистальтика и гипертонус ДПК как до пробного завтрака (38,32% — гиперперистальтика и 29,02% — гипертонус против 9,4% и 0,0% соответственно в группе сравнения), так и после него (88% — гиперперистальтика и 22% — гипертонус в группе наблюдения, 7% и 0,9% соответственно в группе сравнения). По результатам фиброгастро-дуоденоскопии феномен «манной крупы» (гиперлимфангиоэктазия в ДПК) наблюдался в 31,9% случаев, тогда как в группе сравнения — 5%, дуоденогастральный желчный рефлюкс — у 36,1% больных, в то время как в группе сравнения — 72,3%.

Как показано в таблице 2, у больных группы наблюдения констатирована тенденция к повышению активности альфа-амилазы и достоверное повышение активности диастазы и липазы как в отношении группы сравнения, так и в отношении контрольной группы. По литературным данным, особенно патогномично повышение уровня липазы крови, что является симптомом дебюта острого панкреатита либо обострения ХП [1].

Таблица 2
Активность панкреатических энзимов в крови и моче

Показатели	Группа наблюдения n = 85	Группа сравнения n = 56	Контрольная группа n = 44
Альфа-амилаза крови, ЕД/л	61,60 ± 7,24	47,00 ± 3,90	44,44 ± 4,96
Диастаза, ЕД/л	398,30 ± 16,40*,**	76,00 ± 7,28	48,26 ± 4,87
Липаза крови, ЕД/л	46,30 ± 6,73*,**	13,89 ± 3,71	12,17 ± 4,04

Примечания: * — достоверные изменения у больных по отношению к контрольной группе; ** — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к группе сравнения; n — число наблюдений.

По результатам исследования кала у больных группы наблюдения обнаружены копрологические синдромы — амилорея (у 82,29%), стеаторея (у 87,5%) и креаторея (у 82,14%), а у больных группы сравнения в меньшей степени выраженности наблюдались только креаторея и стеаторея (у 54,12% и 57,65% соответственно). Снижение уровня эластазы 1 в кале отмечено у 95,29% больных группы наблюдения и у 94,64% — группы сравнения. Наши данные согласуются с ранее выполненными исследованиями, что при нарушении моторики ДПК и дисфункции функционально связанных с ней органов нарушается расщепление и всасывание всех нутриентов [6].

По данным таблицы 3 у пациентов группы наблюдения уровень СТГ и гастрин был достоверно выше показателей контрольной группы. Уровень С-пептида был достоверно ниже, а содержание инсулина — установлено повышение по отношению контрольной группе.

В группе сравнения уровень гастрин, С-пептида и инсулина достоверно не отличался от показателей группы наблюдения, а уровень СТГ был достоверно ниже, чем в группе наблюдения.

Принято рассматривать СТГ как контринсулярный гормон, в то же время известно, что высокий уровень СТГ способствует повышению секреции инсулина [5]. Повышенный уровень гастрин можно объяснить приемом большинством больных омега-3-жирных кислот или других ингибиторов протонной помпы в течение длительного времени. Увеличение содержания инсулина в крови можно связать с развитием инсулинорезистентности тканей, а также «поломкой» обратной связи инсулина с СТГ и гастрином за счет наличия длительно текущего воспаления ткани ПЖ. Остается неясным механизм снижения уровня С-пептида при увеличении уровня инсулина в периферической крови.

Таким образом, в группах больных, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности течения заболевания, у лиц группы наблюдения заболевание протекает в целом тяжелее и, следовательно, дуоденостаз утяжеляет течение ХП. При длительно текущем взаимообусловленном воспалительном процессе между ПЖ и ДПК образуются спайки, что ведет к деформации просвета ДПК, а впоследствии — к повышению внутридуоденального давления [10].

Таблица 3

Результаты исследования гормонов

Показатели	Группа наблюдения n = 85	Группа сравнения n = 56	Группа контроля n = 44
Гастрин, пкмоль/л	2,03 ± 0,05*	1,80 ± 0,22	1,70 ± 0,11
СТГ, нг/мл	1,45 ± 0,06*,**	1,02 ± 0,08*	0,80 ± 0,03
С-пептид, нг/мл	0,64 ± 0,03*	0,73 ± 0,15*	2,20 ± 0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	8,02 ± 0,08*	7,87 ± 0,07*	7,01 ± 0,07

Примечания: * — достоверные изменения у больных по отношению к контрольной группе; ** — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к группе сравнения; n — число наблюдений.

Выводы:

1. ХП с сопутствующим дуоденостазом приобретает более тяжелое течение и протекает с упорным болевым синдромом и выраженными диспепсическими явлениями. В обеих группах больных выявляется снижение уровня эластазы 1 в кале, однако в группе наблюдения в большей степени были выражены копрологические синдромы (креаторея, стеаторея, амилорея).

2. При ХП с сопутствующим дуоденостазом характерным является гиперперистальтика и гипертонус ДПК и феномен «манной крупы», а при изолированном ХП — дуоденогастральный желчный рефлюкс.

3. В обеих группах больных был снижен уровень С-пептида, в большей мере в группе наблюдения, на фоне повышения секреции инсулина и СТГ. У больных ХП с сопутствующим дуоденостазом повышается секреция гастрин, являющегося важным регуляторным фактором функционального состояния ДПК.

4. Установленные особенности течения ХП с сопутствующим дуоденостазом являются обоснованием комплексной терапии больных, включающей, в том числе, коррекцию ХДН.

Литература:

1. Калинин А. В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / А. В. Калинин, А. Ф. Логинов, А. И. Хазанов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 848 с.

2. Коротько Г. Ф. Физиология органов системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2003. — 656 с.

3. Маев И. В. Хронический дуоденит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) / Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: учебное пособие / И. В. Маев, А. А. Самсонов. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2007. — 80 с.

4. Мирзаев А. П. Дуоденальный стаз / А. П. Мирзаев. — М., 1976. — 176 с.

5. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни / Т. Р. Харрисон, Е. Браунвальд. — М.: Медицина, 1992. — 3101 с.

6. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. V. Apte, V. Keim, J. S. Wilson // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1557–1573.

7. Di Magno M. J. Chronic pancreatitis / M. J. Di Magno, E. Di Magno // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 27. — P. 452–459.

8. Miniraj T. Chronic pancreatitis: metanalysis and new resources. Part 1 / T. Miniraj, J. Aslanyan. — 2014. — P. 530–550.

9. Steer M. L. Chronic pancreatitis / M. L. Steer, I. Waxman, S. Freedman // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, No 22. — P. 1482–1490.

10. Warshaw A. L. AGA Technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, P. A. Banks, C. F. del Costilio // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115, No 3.

УДК 616.37.-002-06:616.342-06

RU Клинико-функциональные особенности течения хронического панкреатита с сопутствующим дуоденостазом

Я. М. Вахрушев, А. А. Лебедев

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Ключевые слова: дуоденостаз, хронический панкреатит, инсулин, соматостатин, гастрин, С-пептид

Цель исследования — изучить особенности клинического течения и функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим дуоденостазом.

Материалы и методы. Обследовано 85 больных хроническим панкреатитом с сопутствующим дуоденостазом (группа наблюдения) и 56 больных изолированным хроническим панкреатитом (группа сравнения). При обследовании больных использованы, наряду с общеклиническими данными, результаты исследования экзокринной функции поджелудочной железы (эластаза 1 в кале, альфа-амилаза и липаза крови) и ее эндокринной функции (инсулин и С-пептид). Проведено исследование регуляторных гормональных факторов — гастрин и соматотропина. В верификации дуоденостаза использованы данные рентгеновского и эндоскопического исследования, внутрипросветной манометрии.

Результаты. В группе наблюдения упорный болевой синдром присутствовал у 93% пациентов (у больных с изолированным панкреатитом в 57,1% случаев) и в большей степени были выражены копрологические синдромы (креаторея у 82,14%, амилорея у 82,29%, стеаторея у 87,5% больных). В группе наблюдения достоверно чаще диагностировалась гиперперистальтика (88,0% против 9,4% больных в группе сравнения) и гипертонус двенадцатиперстной кишки (22% против 0% больных в группе сравнения). У больных группы наблюдения чаще наблюдался феномен «манной крупы» (31,9% против 5,0% больных в группе сравнения). При хроническом панкреатите с сопутствующим дуоденостазом снижается уровень С-пептида и повышается секреция инсулина, соматотропина и гастрин.

Заключение. Показано, что хронический панкреатит с сопутствующим дуоденостазом в сравнении с изолированным панкреатитом по данным комплексных клинико-функциональных исследований приобретает более тяжелое течение.

УДК 616.37.-002-06:616.342-06

UA Клініко-функціональні особливості перебігу хронічного панкреатиту із супутнім дуоденостазом

Я. М. Вахрушев, А. А. Лебедев

Іжевська державна медична академія, Іжевськ, Росія

Ключові слова: дуоденостаз, хронічний панкреатит, інсулін, соматостатин, гастрин, С-пептид

Мета дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу та функціонального стану підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит із супутнім дуоденостазом.

Матеріали та методи. Обстежено 85 хворих на хронічний панкреатит із супутнім дуоденостазом (група спостереження) і 56 хворих з ізольованим хронічним панкреатитом (група порівняння). При обстеженні хворих використані, поряд з загальноклінічними даними, результати дослідження екзокринної функції підшлункової залози (еластаза 1 в калі, альфа-амілаза і ліпаза крові) та її ендокринної функції (інсулін і С-пептид). Проведено дослідження регуляторних гормональних чинників — гастрину і соматотропіну. У верифікації дуоденостаза використані дані рентгеновського і ендоскопічного дослідження, внутрішньопросвітний манометр.

Результати. У групі спостереження стійкий болювий синдром був присутній у 93% пацієнтів (у хворих з ізольованим панкреатитом у 57,1% випадків) і в більшій мірі були виражені копрологічні синдроми (креаторея у 82,14%, амилорея у 82,29%, стеаторея у 87,5% хворих). У групі спостереження вірогідно частіше діагностувалася гіперперистальтика (88,0% проти 9,4% хворих у групі порівняння) і гіпертонус дванадцятипалої кишки (22% проти 0% хворих у групі порівняння). У хворих групи спостереження частіше спостерігався феномен «манної крупы» (31,9% проти 5,0% хворих у групі порівняння). При хронічному панкреатиті із супутнім дуоденостазом знижується рівень С-пептиду і підвищується секреція інсуліну, соматотропіну і гастрину.

Висновок. Показано, що хронічний панкреатит із супутнім дуоденостазом в порівнянні з ізольованим панкреатитом за даними комплексних клініко-функціональних досліджень набуває більш тяжкого перебігу.

EN Clinical and functional features in course of chronic pancreatitis with accompanying duodenostasis**Y. M. Vahrushev, A. A. Lebedev**

Izhevsk state medical academy, Izhevsk, Russia

Key words: duodenostasis, chronic pancreatitis, insulin, somatotropine, gastrin, C-peptide

The aim is to research the clinical features, functional state of duodenum among patients with chronic pancreatitis and accompanying duodenostasis.

Materials and methods. The clinical course of chronic pancreatitis with accompanying duodenostasis (85 cases) and isolated chronic pancreatitis (56 cases) has been studied. Along with the general clinical data the study includes the results of exocrine pancreatic function examination (fecal elastase 1, blood alpha amylase and lipase) and its endocrine function (insulin and C-peptide). Regulating hormonal factors (gastrin and somatotropin) have been studied. Results of X-ray and

endoscopic examinations, intraduodenal manometry results were used in verification of duodenostasis.

Results. In the observation group resistant pain syndrome was revealed in 93% cases (in patients with isolated pancreatitis in 57% cases) with more expressed coprological syndromes (amylorhea in 82.29%, creatorhea in 82.14%, steatorhea in 87.5% cases). In the observation group hyperperistaltic (in 88% cases of observation group and in 9.4% cases of the comparison group) and duodenal hypertension (in 22% cases of observation group and in 0.0% cases of the comparison group) were significantly more diagnosed. The phenomenon of «semolina» was revealed more frequently in observation group (in 31.9% cases of observation group and in 5.0% cases of the comparison group). Among patients with chronic pancreatitis and accompanying duodenostasis the level of C-peptid decreased, while secretion of insulin, somatotropin and gastrin increased.

Conclusion. It reveals that according to the comprehensive clinical and functional investigation chronic pancreatitis with accompanying duodenostasis gets a more severe course in comparison with isolated pancreatitis.

Клиническое наблюдение семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемии

Е. Ю. Губская¹, Н. Б. Губергриц², А. Е. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца (г. Киев),

²Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)

Ключевые слова: гиперферментемия, причины, диагностика, алгоритм обследования, синдром Гюлло

Введение. Расширение возможностей лабораторной диагностики привело к тому, что в последнее время врачам общей практики — семейной медицины, терапевтам и гастроэнтерологам все чаще приходится встречаться со случаями бессимптомного повышения активности сывороточной амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы и трипсина (изолированно или в комбинациях). В таких клинических ситуациях перед врачом остро встает вопрос, следует ли считать панкреатическую гиперферментемию биохимическим маркером субклинического течения какого-то заболевания или наоборот — доброкачественным состоянием, не требующим коррекции [1, 5, 15, 18]. Такие изменения концентрации ферментов поджелудочной железы (ПЖ) при отсутствии активных жалоб — важные клинические находки, требующие дальнейшего всестороннего обследования пациентов.

Понятно, что повышение уровня ферментов ПЖ чаще всего ассоциируется с патологией органов пищеварения — заболеваниями самой ПЖ, желчевыводящих путей, печени, двенадцатиперстной кишки, целиакией, болезнью Уиппла. Несколько реже аналогичные лабораторные изменения выявляют при поражении слюнных желез, почечной недостаточности, злокачественных новообразованиях легких, почек, щитовидной железы, ВИЧ/СПИДе и т. д. [1–3].

Разнообразие причин гиперамилаземии и гиперлипаземии связано с их продукцией не только ацинарными клетками ПЖ, но и другими тканями. Так, выделяют два изофермента амилазы крови: панкреатическую (Р-изоамилазу) и слюнную (S-изоамилазу). Повышение показателей амилазы в биологических жидкостях возможно при широком круге заболеваний: от панкреатита, паротита до внепочечной беременности и феохромоцитомы [21].

Липаза синтезируется в ПЖ, желудке, кишечнике, головном мозге; ее активность обнаруживают в слюне [21].

Причины повышения показателей амилазы и липазы крови представлены на рис. 1 и 2.

Трипсин является панкреатоспецифическим ферментом, т. е. он продуцируется только ацинарной

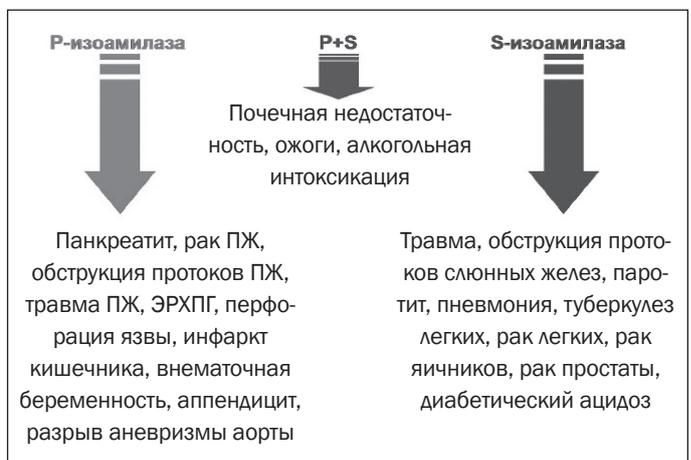
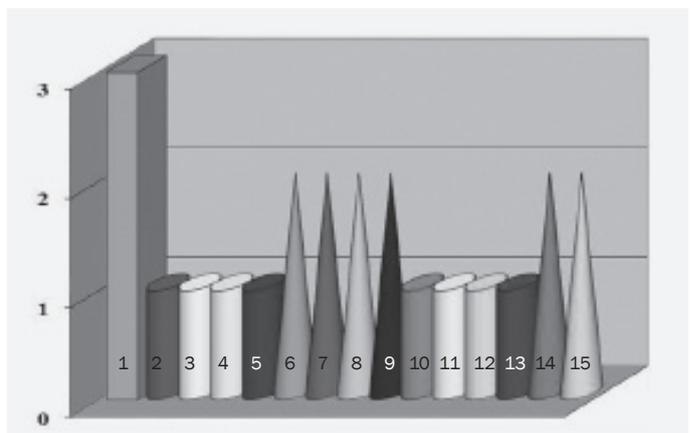


Рис. 1. Диагностическое значение изоферментов альфа-амилазы при различных заболеваниях [21].



1. Панкреатит
2. Рак ПЖ
3. Холецистит
4. Острый гепатит
5. Цирроз печени
6. Перитонит
7. Перфорация кишечника
8. Заворот кишечника
9. Инфаркт кишечника
10. Шок
11. Травма головы и живота
12. Применение опиатов
13. Применение гепарина
14. Почечная недостаточность
15. ЭРХПГ

Рис. 2. Активность липазы крови при различных заболеваниях [21]; 1 — норма, 2 — две нормы, 3 — три нормы.

тканью ПЖ. Однако в последнее время панкреатоспецифичность трипсина ставится под сомнение, так как изменение его показателей возможно при патологии желчных путей, хронической почечной недостаточности, гиперкортицизме. Все же можно предположить, что при хронической почечной недостаточности нарушено выведение фермента с накоплением в крови, а при гиперкортицизме происходит чрезмерная стимуляция панкреатической секреции [21].

Однако иногда повышение активности панкреатических ферментов является бессимптомным. В этих случаях поиск причины гиперферментемии чрезвычайно сложен. Диагностика и дифференциальная диагностика требуют большого количества обследований и динамического наблюдения. Данная проблема обсуждается практически на каждой встрече Европейского клуба панкреатологов. Так, на одной из встреч Клуба (2008 г., Польша) клиническому значению умеренного повышения активности амилазы и липазы крови неясной этиологии были посвящены несколько работ. P. Dite et al. (Чехия) при тщательном обследовании 40 пациентов с умеренной гиперамилаземией (показатель был повышен не более чем в 3 раза), которая длилась более года, в 11 случаях диагностировали патологию ПЖ. В частности, при проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии изменения протоковой системы железы были выявлены у 3 больных, а с помощью эндосонографии изменения структуры паренхимы — у 5 больных. Таким образом, 8 больным был установлен диагноз хронический панкреатит (ХП). У одного больного ХП был аутоиммунным, у другого — выявлена мутация *CFTR* (гена кистозного фиброза), т. е. панкреатит был наследственным. У 1 больного диагностирован доброкачественный папиллостеноз, у 1 — *pancreas divisum*, у 1 — макроамилаземия. В 62,5% случаев оказалась повышенной активность Р-изоамилазы крови. Авторы сделали вывод о необходимости исследования изоферментов амилазы в крови при неясной гиперамилаземии, так как повышение активности панкреатического изофермента в большинстве случаев указывает на патологию ПЖ. Кроме того, при неясной и длительной гиперамилаземии необходимо проведение как эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, так и эндосонографии. На этой же встрече Клуба была представлена еще одна работа, посвященная длительной неясной гиперферментемии. L. Szako et al. (Венгрия) более полугода наблюдали 5 больных с выраженными гиперамилаземией и гиперлипаземией (больше 5 норм). Ни в одном случае диагноз установлен не был, однако в течение периода наблюдения никаких отчетливых проявлений заболевания или осложнений не развилось. Больным проводили лечение ингибиторами протонной помпы, эрадикационными средствами, однако никакого влияния на показатели ферментов крови лечение не оказало. Авторы считают, что следует иметь в виду возможность длительной бессимптомной панкреатической гиперферментемии, не создающей опасности для здоровья. Такие больные подлежат только наблюдению, но не лечению [13].

Впервые серия случаев персистирующей бессимптомной гиперферментемии у практически здоровых лиц описана итальянским исследователем-интернистом Lucio Gullo в 1996 г. Он же предложил термин «доброкачественная панкреатическая гиперферментемия» [1, 10]. До сих пор во всем мире было зафиксировано около 240 случаев синдрома Гулло [12]. Дальнейшие исследования позволили выделить семейную панкреатическую гиперферментемию, которая встречается в 4,0–19,5% всех случаев бессимптомного доброкачественного повышения активности ферментов ПЖ [11, 16]. Синдром Гулло может сочетаться с синдромом Жильбера, бессимптомным повышением креатинфосфокиназы, трансаминаз [1, 10].

R. Pezzilli et al. (2009) [7] показали, что хроническая бессимптомная панкреатическая гиперферментемия только в половине случаев оказывается истинно доброкачественной, т. е. не имеет под собой выявляемого морфологического субстрата. Они подробно обследовали 75 пациентов в возрасте от 19 до 78 лет, у которых минимум в течение полугода выявлялось бессимптомное повышение активности одного или нескольких панкреатических ферментов (критериями исключения были наличие почечной недостаточности и целиакии). План обследования включал (одно или несколько исследований): мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости с контрастным усилением (44 пациента), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (50 пациентов), эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ) (16 пациентов). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, определение уровня трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, альбумина, глобулинов, холестерина, триглицеридов, кальция, СА 19-9, а также исследование на макроамилаземию методом селективной преципитации. ХП диагностирован у 20 (26,7%) пациентов, у 5 (6,7%) пациентов выявлены внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, у 3 — протоковая аденокарцинома ПЖ, у 2 — болезнь Крона, у 4 — хронический вирусный гепатит, у 3 — макроамилаземия, у 1 — аутоиммунный панкреатит, 2 случая — серозная цистаденома. Только в 4 случаях выявлена семейная гиперферментемия и в 31 (41,3%) случае — хроническая непатологическая гиперферментемия. Авторы пришли к выводу, что тактика «наблюдай и жди» при хронической бессимптомной панкреатической гиперферментемии неприемлема, необходим тщательный диагностический поиск для выявления причины, которая может быть обнаружена у большей части таких пациентов [7].

Доброкачественная панкреатическая гиперферментемия является диагнозом исключения и требует от врача проведения глубокого поиска других возможных причин бессимптомного повышения активности ферментов ПЖ в биологических жидкостях.

В настоящее время не существует общепринятого алгоритма обследования лиц с установленным повышением активности сывороточной амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы и трипсина (изолированно или в комбинациях) при отсутствии у них

симптомов органического заболевания. Однако, учитывая данные литературы, А. Л. Красновским и соавт. (2014) был предложен алгоритм обследования таких пациентов (рис. 3) [1]. Предпочтение отдается скрининговым неинвазивным лабораторным

и инструментальным тестам, которые позволяют исключить наиболее частые причины повышения активности ферментов ПЖ. Особенно тщательно необходимо проводить скрининг возможной онкологической патологии.



Рис. 3. Диагностический алгоритм при бессимптомной панкреатической гиперферментемии (по А. Л. Красновскому с соавт., 2014 [1]).

Таблица 1

Результаты обследования пациентов с бессимптомным повышением активности ферментов ПЖ в биологических жидкостях и подозрением на наличие у них синдрома Гулло (по А. Л. Красновскому с соавт., 2014 [1])

Автор, год	Количество наблюдавшихся лиц	Выявление органической патологии	Подтверждение диагноза синдрома Гулло	Установление семейной панкреатической гиперферментемии
L. Gullo et al., 2009 [14]	63	6 (9,5%)	57 (90,5%)	Не проводилось
R. Pezilli et al., 2009 [7]	75	38 (50,7%)	37 (49,3%)	3 (8,1%)
A. Mariani, 2010 [15]	75	37 (49,3%)	38 (50,7%)	2 (5,3%)
A. Amodio et al., 2012 [18]	160	80 (50,0%)	80 (50,0%)	26 (32,5%)
M. Di Leo et al., 2013 [9]	55	23 (41,8%)	32 (58,2%)	Не проводилось

Соблюдение такого алгоритма помогает выявлять органическую патологию, которая проявляется бессимптомным повышением активности ферментов ПЖ, и исключить синдром Гулло (табл. 1).

Таким образом, тщательное обследование пациентов позволяет определить у них наличие органической патологии и соответственно их эффективно лечить. Полученные результаты также показывают низкую частоту синдрома Гулло в популяции.

Учитывая редкость указанного состояния, даже описание единичного клинического случая семейной панкреатической гиперферментемии представляет значительную научную и практическую ценность. В Украине подобные случаи ранее описаны не были.

Клинический случай. В январе 2016 г. к врачу-гастроэнтерологу обратилась 40-летняя пациентка К. с жалобами на ощущение жжения, привкус кислого и горького во рту, тяжесть в эпигастрии после еды, периодическую тошноту, резкую общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что за период болезни с 2013 г. было выполнено 3 неудачные попытки эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). На момент обращения пациентка принимала декслансопразол, фамотидин, домперидон, мебеверин, препараты урсодезоксихолевой кислоты и валерианы в связи с лечением функциональной диспепсии (*H. pylori*-ассоциированная), билиарной диспепсии.

Анамнез жизни без особенностей. Аллергологический анамнез не отягощен. Сбор семейного анамнеза позволил выявить, что отец больной страдает пептической язвой луковицы двенадцатиперстной кишки.

Объективное состояние на момент обращения: кожа и видимые слизистые оболочки обычного цвета, чистые. Язык — чистый. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень у края реберной дуги, безболезненна.

Другие органы и системы — без особенностей.

Установлен предварительный диагноз: функциональная диспепсия, *H. pylori*-ассоциированная (состояние после 3 неудачных эрадикаций *H. pylori*-инфекции). Билиарная диспепсия.

Однако позже при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* выявлено не было (см. ниже).

На фоне назначенного в соответствии с установленным диагнозом лечения (пробиотики, обволакивающие средства, спазмолитики) общее состояние — с положительной динамикой, удовлетворительное при повторном плановом осмотре.

При оценке результатов назначенных анализов было выявлено повышение активности альфа-амилазы крови до 156,1 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), хотя другие лабораторные показатели — общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, аланин-, аспартат-аминотрансфераза, билирубин, ГГТП, глюкоза крови — не отличались от нормы.

С учетом выявленных лабораторных изменений было начато дополнительное обследование пациентки с целью исключения у нее органической патологии.

Согласно рекомендованному алгоритму обследования пациентов с бессимптомной панкреатической гиперферментемией (рис. 3) [1] было выполнено УЗИ органов брюшной полости, повторный общий анализ крови, определение уровня мочевины, креатинина, ЩФ, повторно — ГГТП, билирубин и фракции, липидный профиль. Патологических результатов при этом выявлено не было. Маркеры вирусных гепатитов В и С (HBsAg и anti-HCV) были отрицательные, онкомаркеры (СА 19-9, СЕА) — в пределах нормы. Также было исключено наличие патологии щитовидной железы (УЗИ щитовидной железы, Т₃, Т₄, ТТГ).

Оценивая результаты обследований, было установлено повышение уровня хромогранина А до 157 нг/мл при референтных значениях показателя 27,0–94,0 нг/мл. Хромогранин А является онкомаркером. Однако повышение его уровня также может быть вызвано и другими факторами, например, воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [8, 17], почечной недостаточностью, приемом некоторых ингибиторов протонной помпы и блокаторов H₂-рецепторов гистамина [6, 19]. Учитывая, что пациентка продолжала принимать декслансопразол и фамотидин, было рекомендовано повторно выполнить анализ на определение содержания хромогранина А через 4 недели после отмены указанных препаратов. Эта рекомендация была выполнена, и результат повторного анализа не отличался от нормы — 36,1 нг/мл.

Таблица 2

Результаты определения активности ферментов ПЖ пациентки К. в динамике

Показатель	15.02.2016	09.05.2016	17.11.2016	19.11.2016
Альфа-амилаза (сыворотка крови), ЕД/л (норма — до 100 ЕД/л)	156,1	197,0	155,8	137,3
Альфа-амилаза (моча), ЕД/л (норма — до 447 ЕД/л)	Не определяли	Не определяли	842,2	1043,5
Р-изоамилаза, ЕД/л (норма — 13–53 ЕД/л)	Не определяли	Не определяли	98,0	Не определяли
Липаза, ЕД/л (норма — 13,0–60,0 ЕД/л)	Не определяли	Не определяли	149,0	Не определяли

Уровень ферментов ПЖ определялся неоднократно. Показатели оставались стабильно повышенными (табл. 2), несмотря на отсутствие каких-либо жалоб.

За период наблюдения уровень панкреатических ферментов не снижался до нормальных показателей, что отчетливо видно на примере анализа содержания альфа-амилазы сыворотки крови пациентки К. (рис. 4).

Были проведены компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с двойным контрастированием (патологии не выявлено), эндоскопия ПЖ (рис. 5).

Заключение проведенного эндоскопического исследования ПЖ и желчных путей пациентки К., выполненного с помощью видеоскопа «Olympus EXERA III 190» под общей анестезией: ПЖ не увеличена, контуры четкие, эхогенность во всех отделах неравномерная, без очаговых поражений; вирсунгианов проток не расширен во всех отделах, стенка его не утолщена, не извита; дистальный отдел холедоха диаметром 4 мм, стенки его не утолщены, не извиты; желчный пузырь без включений в просвете, его стенки не изменены; в окружающей клетчатке увеличенные лимфоузлы не визуализируются.

Была проведена биопсия слизистой оболочки антрального отдела, угла, тела желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ биоптатов позволил исключить хеликобактериоз, органическую патологию гастродуоденальной зоны.

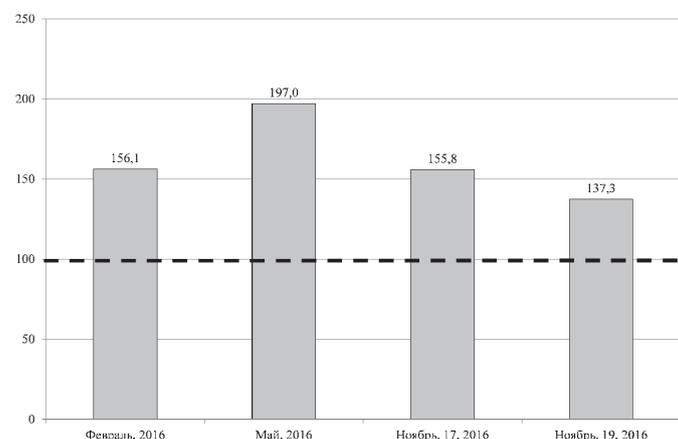


Рис. 4. Результаты определения альфа-амилазы сыворотки крови пациентки К. в динамике за 2016 г. (ЕД/л).

Повторное УЗИ органов брюшной полости и гистологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки выполнено в отделении гастроэнтерологии и гепатологии Университетской клиники Цюриха (Klinikum Bayreuth GmbH – Institut für Pathologie) (рис. 6). При этом болезнь Уиппла, целиакия и патология ПЖ не обнаружены. Лямблиоз также был исключен.

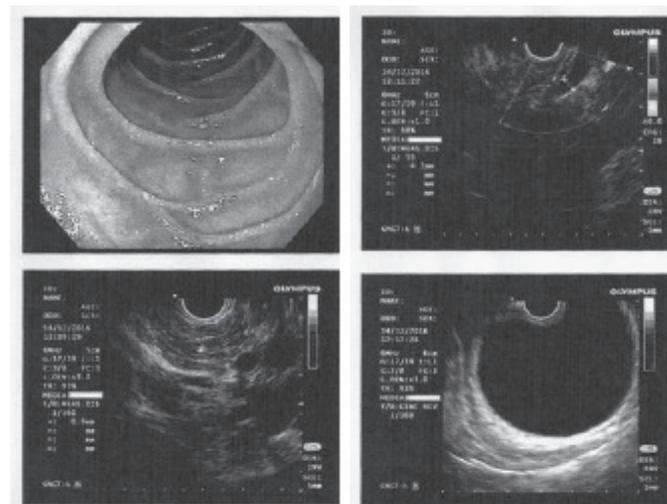


Рис. 5. Результаты эндосонографии ПЖ пациентки К.

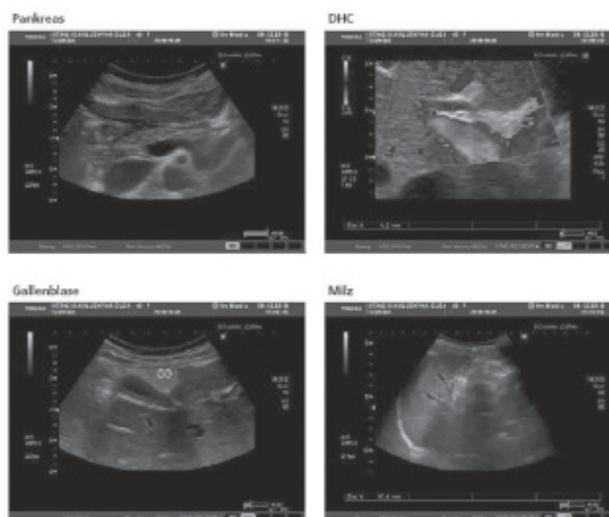


Рис. 6. УЗИ органов брюшной полости пациентки К.

Таким образом, учитывая наличие бессимптомной панкреатической гиперферментемии у пациентки К. в течение 1 года при отсутствии данных в пользу органического поражения ПЖ или другой патологии с аналогичными лабораторными проявлениями, можно утверждать о случае установления синдрома Гулло.

В то же время обследование 10-летнего сына М. пациентки К. по поводу острого респираторного заболевания с кишечинальным синдромом в январе 2016 г. установило аналогичную (с материнской) бессимптомную панкреатическую гиперферментемию [4]. Данные повторных определений ферментов ПЖ пациента М. приведены в табл. 3.

Другие результаты лабораторных исследований — общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивного белка, уровня глюкозы крови, ЩФ, общего белка с его фракциями, ANA, ANCA, IgG к глиадину, общего анализа мочи — не выявили каких-либо отклонений от нормы. При проведении УЗИ органов брюшной полости, фиброзофагогастроуденоскопии

также не найдено органической патологии. При исследовании уровня IgG4 в сыворотке крови для исключения аутоиммунного панкреатита были получены нормальные показатели. Фекальная эластаза 1 — 720 мкг/г (норма — выше 200 мкг/г).

За период наблюдения активность панкреатических ферментов пациента М. не снижалась до нормальных показателей, что видно на примере анализа активности альфа-амилазы сыворотки крови (рис. 7) и мочи (рис. 8).

Для исключения генетической мутации генов *PRSS1*, *SPINK1* (генетических маркеров наследственного панкреатита) [20], как причины устойчивой панкреатической гиперферментемии, был проведен генетический анализ (секвенирование) этих генов, который не обнаружил их патологических вариантов. Согласно заключению лаборатории «Human genetische Apparategemeinschaft» (Берлин) с помощью секвенирования не было обнаружено патогенного варианта. Поскольку были описаны крупные

Таблица 3
Результаты определения активности ферментов ПЖ пациента М. в динамике

Показатель	29.01.2016	09.05.2016	31.10.2016	05.11.2016	08.11.2016	11.11.2016	17.11.2016
Альфа-амилаза (сыворотка крови), Ед/л (норма — до 100 Ед/л)	204,3	242,7	129,1	163,2	131,5	167,9	212,2
Р-изоамилаза (сыворотка крови), Ед/л (норма — до 53 Ед/л)	Не определяли	183,0					
Альфа-амилаза (моча), Ед/л (норма — до 491 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	804,6	2000,0	1429,7	Не определяли	1028,1
Липаза, Ед/л (норма — 13,0–60,0 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	204,8	Не определяли	Не определяли	Не определяли	277,5
Трипсин, Ед/л (норма — 140–400 Ед/л)	Не определяли	Не определяли	> 1500,0	Не определяли	> 1500,0	Не определяли	Не определяли

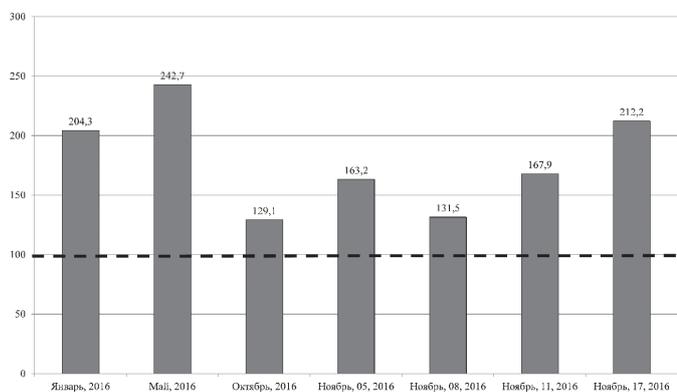


Рис. 7. Результаты определения альфа-амилазы сыворотки крови пациента М. в динамике за 2016 г. (Ед/л).

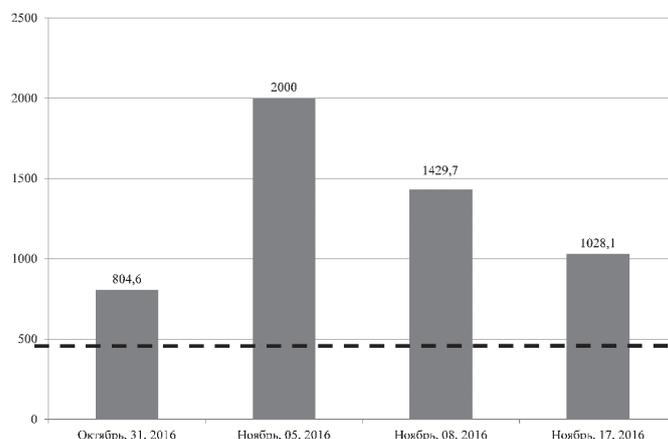


Рис. 8. Результаты определения альфа-амилазы мочи пациента М. в динамике за 2016 г. (Ед/л).

делеции/дупликации этих двух генов, которые нельзя обнаружить с помощью секвенирования, было рекомендовано продолжить исследование делеций/дупликаций для проверки их патологических вариантов. При продолжении исследования не обнаружено крупных делеций/дупликаций в генах *PRSS1*, *SPINK1* или участках, которые их затрагивают.

При генетическом исследовании обнаружена гетерозиготная вставка динуклеотида ТА ($A(TA)_7TAA$), т. е. пациент М. является гетерозиготой по синдрому Жильбера.

Кроме того, выявлен полиморфизм С/С, характерный для непереносимости лактозы в гомозиготной форме (аналогичный полиморфизм выявлен у матери — пациентки К. и у деда — отца пациентки К.).

Заключение генетика (Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Центр орфанных заболеваний): учитывая биохимический фенотип деда, матери и сына, предположительно идет речь об аутосомно-доминантном типе наследования доброкачественной семейной панкреатической гиперферментемии. По данным литературы, молекулярно-генетическая диагностика в стадии разработки.

Литература:

1. Бессимптомная панкреатическая гиперферментемия / А. Л. Красновский, С. П. Григорьев, И. В. Золкина [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 5. — С. 52–56.
2. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? / Д. И. Абдуганиева, А. Х. Одинцова, Н. А. Черемнна [и др.] // Практическая медицина. — 2011. — № 7. — С. 157–159.
3. Губергриц Н. Б. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 6. — С. 93–99.
4. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення [Електронний ресурс]. — 2013. — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf.
5. Alianova T. S. Family benign pancreatic hyperenzymemia: a case report / T. S. Alianova, O. Y. Gubska // Scientific discussion. — 2017. — Vol. 4. — P. 4–6.
6. Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease / I. M. Modlin, B. I. Gustafsson, S. F. Moss [et al.] // Ann. Surg. Oncol. — 2010. — Vol. 17, No 9. — P. 2427–2443.
7. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia is a benign condition in only half of the cases: a prospective study / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, R. Casadei [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44, No 7. — P. 888–893.
8. El-Salhy M. Changes in enteroendocrine and immune cells following colitis induction by TNBS in rats / M. El-Salhy, J. G. Hatlebakk // Mol. Med. Rep. — 2016. — Vol. 14, No 6. — P. 4967–4974.

Дополнительно были обследованы родители пациентки К. У ее отца (76 лет) обнаружено значительное повышение показателей амилазы и липазы крови. В частности, амилаза повышена до 1,5 норм, липаза — до 4 норм (при отсутствии значительных изменений со стороны ПЖ при УЗИ).

Обследовали также дочь пациентки К. (сестру пациента М.), 14 лет. Показатели панкреатических ферментов в крови и моче в пределах нормы.

В течение года наблюдения за пациенткой К., ее отцом и сыном М. все еще сохраняется бессимптомная панкреатическая гиперферментемия.

Обсуждение и выводы. Учитывая наличие бессимптомной панкреатической гиперферментемии у родственников первой линии родства в течение 1 года, отсутствие данных в пользу органического поражения ПЖ или другой патологии с аналогичными лабораторными проявлениями, можно утверждать о случае установления синдрома Гулло (семейная панкреатическая гиперферментемия).

Для окончательного установления диагноза в соответствии с существующими рекомендациями целесообразно наблюдение в течение 2 лет с повторным обследованием пациентов.

9. EUS and s-MRCP findings in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia / M. Di Leo, R. A. Zuppardo, A. Mariani [et al.] // JOP. — 2013. — Vol. 14, No 5S. — <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1710>.

10. Gullo L. Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin / L. Gullo // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110, No 6. — P. 1905–1908.

11. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia / L. Gullo // Pancreas. — 2000. — Vol. 20, No 2. — P. 158–160.

12. Gullo's syndrome: a case report / P. Kumar, A. Ghosh, V. Tandon, R. Sahoo // J. Clin. Diagn. Res. — 2016. — Vol. 10, No 2. — P. OD21–OD22.

13. Joint meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology (IAP) / European Pancreatic Club, International Association of Pancreatology // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, No 3. — P. 285–400.

14. Magnetic resonance cholangiopancreatography in asymptomatic pancreatic hyperenzymemia / L. Gullo, L. Lucrezio, L. Calculli [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38. — P. 396–400.

15. Mariani A. Chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia: is it a benign anomaly or a disease / A. Mariani // JOP. — 2010. — Vol. 11, No 2. — P. 95–98.

16. Pezzilli R. Familial pancreatic hyperenzymemia / R. Pezzilli // Pancreatic Dis. Ther. — 2013. — <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7092.S1-e001>.

17. Plasma chromogranin A in patients with inflammatory bowel disease / V. Sciola, S. Massironi, D. Conte [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. — 2009. — Vol. 15, No 6. — P. 867–871.

18. Prospective evaluation of subjects with chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia / A. Amodio, R. Manfredi, A. M. Katsotourchi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107, No 7. — P. 1089–1095.

19. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors / B. Lawrence, B. I. Gustafsson, M. Kidd [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40, No 1. — P. 111–134.

20. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease / J. Threadgold, W. E. Greenhalf, N. Howes [et al.] // *Gut.* — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 675–681.

21. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.

УДК 616.153.1:616.37]:616-056.76-036

RU Клиническое наблюдение семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемии

Е. Ю. Губская¹, Н. Б. Губергриц², А. Е. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца (г. Киев),

²Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)

Ключевые слова: гиперферментемия, причины, диагностика, алгоритм обследования, синдром Гулло

В статье представлен краткий обзор литературы по проблеме бессимптомной панкреатической гиперферментемии и алгоритм обследования пациентов. Авторы впервые в Украине описали клиническое наблюдение семьи с синдромом Гулло — семейной доброкачественной панкреатической гиперферментемией. Члены семьи тщательно обследованы, исключены структурные изменения поджелудочной железы, доказано ее нормальное функциональное состояние. Представлены результаты генетического обследования.

EN Clinical observation of family benign pancreatic hyperenzymemia

Y. Y. Gubskaya¹, N. B. Gubergrits², A. Ye. Klochkov², T. S. Alianova¹, P. G. Fomenko²

¹National Medical University n. a. A. A. Bogomolets (Kiev),

²Donetsk National Medical University (Lyman)

Key words: hyperenzymemia, causes, diagnostics, examination algorithm, Gullo's syndrome

The article provides a brief literature review on the problem of asymptomatic pancreatic hyperenzymemia and an algorithm for examining patients. The authors for the first time in Ukraine have described the clinical observation of family with Gullo's syndrome — family benign pancreatic hyperenzymemia. Family members were carefully examined, structural changes in the pancreas were excluded, and its normal functional state was proved. The results of a genetic examination are presented.

УДК 616.153.1:616.37]:616-056.76-036

UA Клінічне спостереження сімейної доброякісної панкреатичної гіперферментемії

О. Ю. Губська¹, Н. Б. Губергриц², О. Є. Клочков², Т. С. Альянова¹, П. Г. Фоменко²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (м. Київ),

²Донецький національний медичний університет (м. Лиман)

Ключові слова: гіперферментемія, причини, діагностика, алгоритм обстеження, синдром Гулло

У статті наведено стислий огляд літератури з проблеми бессимптомної панкреатичної гіперферментемії та алгоритм обстеження пацієнтів. Авторів вперше в Україні описали клінічне спостереження родини з синдромом Гулло — сімейною доброякісною панкреатичною гіперферментемією. Члени родини ретельно обстежені, виключено структурні зміни підшлункової залози, доведено її нормальний функціональний стан. Наведені результати генетичного обстеження.

Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди в Римских критериях IV: диагностические возможности, или в поисках «золотого стандарта»

Л. В. Журавлёва, Т. А. Моисеенко, М. В. Филоненко, А. К. Журавлёва

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: желчный пузырь, сфинктер Одди, расстройство желчного пузыря и сфинктера Одди, билиарные боли, лечение функциональных желудочно-кишечных расстройств

Представления о том, что нарушения моторики желчного пузыря (ЖП), пузырного протока и сфинктера Одди (СО) могут вызвать патологические клинические синдромы, имеют более чем столетнюю историю, но эта проблема остается актуальной, а исследования функциональных *расстройств ЖП и СО (РЖПСО)* по-прежнему востребованы. Проблема РЖПСО является одновременно и научной, и клинической, и социальной. Даже геополитической в определенном смысле, поскольку методы исследования, которые предлагались совсем недавно в качестве «золотого стандарта», были недоступны для значительной части населения земного шара. Римский консенсус определяет функциональные желудочно-кишечные расстройства как комплекс симптомов, которые не могут быть объяснены с помощью конкретного четкого механизма или структурных изменений. Термин РЖПСО применим к пациентам с билиарной болью и неповрежденным ЖП без камней или билиарного сладжа [14].

Диагностика и менеджмент пациентов с РЖПСО достаточно проблематичны вследствие изменчивости, флюктуирующего характера симптомов заболевания и низкой эффективности (сравнимой с эффектом плацебо) инвазивных терапевтических вмешательств. Результаты использования инвазивных абляционных методов терапии (холецистэктомии, сфинктеротомии) далеко не всегда положительны. Спорной является также диагностическая ценность наиболее часто применяемых методов исследования (динамической сцинтиграфии ЖП, сфинктерной манометрии). Одним из основных поводов для принятия еще III Римских критериев явилось общее желание специалистов избежать опасных диагностических и лечебных вмешательств, в первую очередь, эндоскопической ретроградной холецистопанкреатографии (ЭРХПГ), которая в предыдущих рекомендациях рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики данной патологии [2].

Существует острая необходимость в проспективных исследованиях РЖПСО с целью решения многочисленных открытых вопросов о тактике диагностики, выборе метода лечения, прогнозировании исходов инвазивных методов лечения, детализации показаний к их применению, что повысит эффективность курации данных пациентов в условиях реальной клинической практики. Но пока проблема РЖПСО представляет собой совокупность загадок, заблуждений и разочарований, клиницистам, занимающимся этими пациентами практически ежедневно, желательно детально ознакомиться со всеми подробностями данного феномена.

РЖПСО связаны с нарушениями регулярного оттока желчи и панкреатического секрета. РЖПСО обозначались различными терминами: «дискинезии желчевыводящих путей», «бескаменные билиарные боли», «дисмоторика ЖП», «стеноз СО или ампулы СО». РЖПСО являются одним из самых распространенных видов патологии внутренних органов в экономически развитых странах, встречаются у 15–20% населения, частота встречаемости данной патологии растет по мере увеличения возраста пациентов, прогрессируя в органические заболевания [1].

Классификация заболевания всегда является квинтэссенцией представлений о нем на данном уровне развития патофизиологии, методов лабораторной и инструментальной диагностики, фармакологии и соответствующей клинической дисциплины. Поэтому как необходимый объект для анализа и сравнения мы приводим классификации РЖПСО 2006 и 2016 годов [13, 14].

Римские критерии III (2006)

Функциональные расстройства ЖП и СО

- Функциональное расстройство ЖП, **E1.**
- Функциональное расстройство СО:
- Функциональное расстройство СО билиарного типа, **E2.**
- Функциональное расстройство СО панкреатического типа, **E3.**

Римские критерии IV (2016)

Е. РЖПСО:

Е1. Билиарная боль

- **Е1а.** Функциональное билиарное пузырное расстройство (ФБПР).
- **Е1б.** Функциональное расстройство билиарного СО (ФРБСО).
- **Е2. Функциональное расстройство панкреатического СО (ФРПСО).**

Обращает внимание очевидная коррекция термина: удалено знаковое слово «функциональное» в привычном термине «функциональное расстройство», осталось только существительное «расстройство». Повод вздохнуть с облегчением — прекратились бесконечные «игры разума» в решении вечной глобальной проблемы: каков процент функционального и органического в данной клинической проблеме, что первично, и как с помощью доступных методов диагностики доказать это непостоянное и негрубое нарушение функции. В сухом остатке остается только констатация дефекта (расстройство) и указания анатомического субстрата (ЖП и СО).

Глобальный термин РЖПСО является термином скорее обобщающим, понятийным, но не клиническим, поскольку распадается на три конкретных варианта: Е1а, Е1б, Е2. При всем практическом удобстве синдромального подхода в медицине термин Е1 «билиарная боль» может быть использован только как предварительный диагноз после первого визита пациента, потому что глобальный вопрос «кто виноват?» сразу разбивает вариант Е1 на Е1а (ФБПР) или Е1б (ФРБСО). Смысл рекомендуемых дополнительных исследований как раз и заключается в уточнении роли ЖП и СО в формировании синдрома билиарной боли.

Диагноз РЖПСО является диагнозом исключения органических заболеваний ЖП при наличии типичных и выраженных болей. В Римских критериях IV стандартная формулировка о том, что не было «никаких доказательств органического заболевания» заменена на фразу: «после соответствующего медицинского обследования симптомы не могут быть отнесены к другим медицинским показаниям». Это изменение позволяет врачу провести выборочное или полное тестирование пациента на предмет различных заболеваний, чтобы подтвердить положительный диагноз РЖПСО. Допускается сосуществование РЖПСО с другими заболеваниями, которые сами по себе приводят к появлению желудочно-кишечных симптомов (например, воспалительные заболевания кишечника).

К тому же клинические проявления РЖПСО сложно отличить от других заболеваний желудочно-кишечного тракта — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, желчнокаменной болезни, хронического панкреатита, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника и других, поэтому необходимо достаточно углубленное обследование пациента. Ряд диагностических тестов может быть необходимым для исключения язвенной болезни, хронического панкреатита, неалкогольной

жировой болезни печени или поражения опорно-двигательного аппарата. Манометрия пищевода, тесты для оценки опорожнения желудка и кишечного транзита могут потребоваться, если имеются симптомы дисфункции других органов пищеварения. Объем обследования зависит от клинических данных пациента [20].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости является наиболее доступным методом первичного обследования, позволяет измерить ширину холедоха (в норме он менее 6 мм), исключить билиарный сладж, наличие конкрементов, некоторые признаки поражения поджелудочной железы.

Динамическое УЗИ панкреатобилиарной системы предполагает после базовых измерений выполнение динамических проб с пищевыми раздражителями (яйца или жиры) или фармакологическими стимуляторами и позволяет также оценить сократимость ЖП и наличие признаков дисфункции СО. Диаметр желчных протоков и объем ЖП измеряют с интервалом в 15 мин в течение 1 часа. Расширение желчного протока после употребления жирной пищи или введения холецистокинина (ХЦК) на 2 мм и более указывает на нарушение эвакуации желчи. Преходящее расширение панкреатического протока после введения секретина — признак нарушения оттока панкреатического сока. К сожалению, чувствительность и специфичность этой методики недостаточно высоки, хотя доступность, неинвазивность, воспроизводимость метода позволяют рекомендовать его к самому широкому применению.

Эндоскопическое ультразвуковое сканирование (ЭУС) является более чувствительным методом для выявления мелких камней и билиарного сладжа, а также может диагностировать незначительные изменения большого дуоденального сосочка, небольшие опухоли в зоне СО и трудно выявляемые признаки хронического панкреатита. Комплексное использование УЗИ и ЭУС позволяет с высокой достоверностью исключить наличие конкрементов в гепатобилиарной системе. **ЭУС со стимуляцией секретинном** позволяет выявить микролиты и опухоли в зоне сфинктера. ЭУС — лучший способ исключить разнобразную патологию протоков и большого дуоденального сосочка [7, 17].

Гепатобилиарная сцинтиграфия (ГБСГ) со стимуляцией ХЦК является объективным методом исследования ЖП и СО. Исследование включает внутривенное введение меченых технецием ^{99m} аналогов иминодиуксусной кислоты, тропных к гепатобилиарной системе. Эти соединения легко выводятся из организма в желчные пути и концентрируются в ЖП. В результате серии измерений формируется кривая «активность — время», характеризующая выведение радиофармпрепарата всей гепатобилиарной системой, позволяющая оценить скорость выведения желчи в двенадцатиперстную кишку. Метод позволяет оценить и эффективность сокращений ЖП, и выявить признаки обструкции желчевыводящих путей. Сократительная активность ЖП вычисляется как процент изменения объема ЖП. В норме после стимуляции ХЦК объем ЖП уменьшается на 40%

и более. Однако при оценке результата необходимо учитывать влияние других факторов, в том числе особенности питания и приема препаратов, влияющих на сократимость гладкомышечных волокон. Метод скорее перспективный, чем рекомендуемый к обязательному применению. Используются различные протоколы исследования, различные параметры: время пиковой активности, значения наклона кривой «время — активность», величина печеночного клиренса через заранее определенные промежутки времени, время выведения из желчных протоков, время появления в двенадцатиперстной кишке, время печеночно-сосочкового транзита. Не всегда в исследованиях проводилось сравнение ГБСГ с результатами манометрии и других методов исследования.

Отсроченное опорожнение ЖП наблюдается во многих других случаях, в том числе у практически здоровых лиц и у пациентов с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Введение ХЦК может вызвать желчную колику, и при использовании этого теста можно получить нежелательные последствия, поскольку ХЦК также активизирует моторику кишечника, что может вызвать появление соответствующих симптомов. В некоторых странах препараты ХЦК не рекомендуют для использования в диагностических целях у людей. Прогностическая ценность данного теста находится под вопросом — большинство исследователей считают, что нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать его к обязательному использованию [9].

Наиболее современным методом исследования закономерностей опорожнения ЖП является проведение **магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ)**, применяемой также со стимуляцией секретинном. Секретин усиливает секрецию панкреатического сока и отделение желчи, что обеспечивает хорошую визуализацию протоков. Данное исследование существенно безопаснее, чем инвазивные методы, результаты приближаются к данным ГБСГ [10]. Изучить закономерности опорожнения ЖП возможно и во время проведения **компьютерной томографии (КТ)**, результаты также коррелируют с данным холесцинтиграфии [33]. Обращает внимание тенденция к использованию методов визуализации в динамическом варианте — после стимуляции жирной пищей или инъекций ХЦК/секретина. В этом случае возможно оценить проходимость желчных протоков и эффективность содружественных моторных актов органов гепатобилиарной системы. Особенно высок диагностический потенциал изучения динамики значимых параметров при использовании методик, предполагающих контрастирование, — МРХПГ и КТ.

ЭРХПГ, которая применялась ранее в качестве «золотого стандарта» диагностики заболеваний билиарного тракта, позволяет прицельно осмотреть фатеров сосочек и контрастировать протоки. ЭРХПГ должна применяться у пациентов, имеющих выраженные объективные признаки билиарной обструкции. Однако эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений (острый панкреатит развивается с частотой до 24%) и имеет ряд ограничений. ЭРХПГ

позволяет измерять давление в сфинктерах поджелудочной железы и желчных сфинктерах, но метод несовершенен. Регистрация давления возможна в короткие интервалы времени и при условии беспрепятственного перемещения эндоскопа. Эффекты препаратов, обычно используемых для премедикации и анестезии, не изучены в достаточной степени. Кроме того, воспроизводимость метода проблематична [21].

Прямая эндоскопическая сфинктерная манометрия в прошлом также рассматривалась как «золотой стандарт» диагностики РЖПСО. При манометрии СО регистрируют базальное давление сфинктера, амплитуду фазовых волн повышения внутриампулярного давления, продолжительность, частоту и характер распространения фазовых волн. В норме базальное давление в СО не превышает 40 мм рт. ст., во время периодических сокращений СО давление в сфинктере не должно превышать 240 мм рт. ст., а частота сокращений не должна быть более 10 в минуту. При манометрии можно зафиксировать парадоксальный ответ сфинктера на ХЦК. Процедура эндоскопической манометрии технически сложна и несет риск осложнений, поэтому показания к ее проведению также необходимо строго обосновывать. Высокое базальное давление в сфинктере позволяет прогнозировать положительный эффект эндоскопической папиллосфинктеротомии. Тем не менее, только показатель базального давления на данный момент имеет конкретную клиническую интерпретацию [39]. Стандартная верхняя граница нормы для базального билиарного давления сфинктера составляет 35–40 мм рт. ст. Нормальные показатели давления в панкреатическом сегменте должны быть аналогичны билиарным показателям, хотя литературных данных по этому вопросу недостаточно. У здоровых добровольцев показатели давления в желчных протоках и протоках поджелудочной железы являются аналогичными, но различные отклонения показателей выявляются у 50% больных [38].

У пациентов, имеющих показания для манометрии СО (билиарные боли, идиопатический панкреатит), некоторые авторы рекомендуют не проводить катетеризацию панкреатического сегмента, что позволяет снизить частоту панкреатита. Целесообразность изучения панкреатического сфинктера поставлена под сомнение, учитывая результаты исследования [4], в котором не выявлено превосходства двойной сфинктеротомии над изолированной билиарной сфинктеротомией при подозрении на дисфункцию билиарного сфинктера и при идиопатическом рецидивирующем панкреатите [37].

Е1. Билиарная боль. Представления о том, что неупорядоченная работа ЖП и СО может вызвать боль, основаны главным образом на клинических наблюдениях — многие пациенты имеют боль билиарного типа при отсутствии признаков органических изменений, у части таких пациентов излечение достигается удалением ЖП или абляцией СО. Билиарная боль является распространенной клинической проблемой: в США данное заболевание составляет 10–20% от всех показаний для холецистэктомии

у взрослых и 10–50% показаний для холецистэктомии среди детей [5].

Римские критерии IV (2016) предусматривают обновление ряда диагностических установок [13].

Е1. Диагностические критерии билиарной боли

Боль находится в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте и имеет все следующие признаки:

- 1) устойчивый характер и продолжительность 30 минут или дольше;
- 2) приступы боли происходят в разные промежутки времени (не каждый день);
- 3) достаточно серьезны, чтобы прервать повседневную деятельность или обратиться за неотложной помощью;
- 4) не существенно (< 20%) связаны с сокращениями кишечника;
- 5) не существенно (< 20%) уменьшаются при изменении положения тела или подавлении кислотообразования в желудке.

Подтверждающие признаки

Боль может:

- 1) быть связана с тошнотой и рвотой;
- 2) иррадиировать в спину и/или в правую подлопаточную область снизу;
- 3) быть во время пробуждения.

Е1а. Диагностические критерии ФБПР:

- 1) билиарная боль;
- 2) отсутствие желчных камней или других патологических структурных изменений.

Подтверждающие признаки:

- 1) низкая фракция выброса ЖП при сцинтиграфии;
- 2) нормальные показатели ферментов печени, билирубина, амилазы и липазы.

Отличием относительно Римских критериев III является то, что нормальные уровни ферментов печени и поджелудочной железы были перенесены в категорию подтверждающих критериев. Это связано с тем, что возможны и другие причины повышения уровня ферментов печени (например, неалкогольный стеатоз печени), которые не исключают наличие ФБПР.

Сохранен критерий Римских критериев III, что боли должны быть «не ежедневными», хотя это и не основано на фактических данных и требует дальнейших исследований.

Уточнено положение Римских критериев III, касающееся определения выраженности билиарной боли: качественная оценка «не существенно» конкретизирована в количественный показатель < 20%.

Также в качестве вспомогательного критерия добавлена низкая фракция выброса ЖП при сцинтиграфическом исследовании. Наличие этого отклонения не является специфичным и обязательным для диагностики ФБПР [4]. ФБПР часто диагностируется при наличии низкой фракции выброса ЖП в ходе холецистографии со стимуляцией ХЦК. Хотя взаимосвязь между снижением фракции выброса ЖП и клиническими проявлениями остается неясной, дисмоторика ЖП, скорее всего, может играть определенную роль в патогенезе симптомов, способствуя воспалению ЖП, которое обычно выявляется у этих

пациентов. Микролитиаз связан с задержкой эвакуации содержимого ЖП по результатам сцинтиграфии. Исследования выявили множественные нарушения сократимости ЖП, в том числе изменение спонтанной активности ЖП и аномальных реакций ЖП в ответ на стимуляцию ХЦК или стимуляцию нервных структур. В ЖП формируется порочный замкнутый круг «холестаз — воспаление». У некоторых пациентов могут быть собственные дефекты сократительной функции ЖП и определенные нарушения состава желчи. Исследования выявили повышение давления в СО у больных с дискинезией ЖП, но без корреляции между ФБПР и давлением в СО.

Функционирование ЖП и СО представляет собой сложный процесс, основанный на взаимодействии практически всех органов желудочно-кишечного тракта с использованием различных способов передачи информации — нервного, эндокринного, цитокинового и др. Билиарный тракт обеспечивает транспортировку, хранение и регуляцию потока печеночной желчи. Желчь перемещается из внутрипеченочных и внепеченочных протоков в направлении двенадцатиперстной кишки, где обеспечивает переваривание и всасывание жиров. Желчь непрерывно циркулирует в течение пищеварительных и межпищеварительных фаз посредством пропульсивных и непропульсивных сокращений ЖП и пузырного протока [22].

Важнейшую роль в регуляции потоков желчи и панкреатического сока играет СО — круговая мышца в дистальной части билиарного тракта, которая окружает слияние двух каналов: общего желчного протока и протока поджелудочной железы. СО — мышечный клапан; нарушение его режима работы создает механические препятствия для оттока желчи и сока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку [30].

Билиарный тракт функционирует в тесном сотрудничестве с другими органами пищеварения, выделение желчи представляет собой многоэтапный процесс, имеющий многоуровневую регуляцию. *Пищеварительная фаза* желчеотделения представляет собой выброс желчи из ЖП в двенадцатиперстную кишку вследствие синхронного сокращения ЖП и расслабления СО. Релаксация СО происходит с помощью нейрогормонального механизма. При этом СО также обеспечивает поступление секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. *Межпищеварительная фаза* обеспечивает накопление и концентрирование желчи в ЖП. Моторика СО в межпищеварительную фазу контролируется *мигрирующим моторным комплексом (ММК)*, который формируется в верхних отделах желудочно-кишечного тракта во время голодания или межпищеварительной фазы. ММК состоит из 4 циклически повторяющихся фаз. Фаза I — период покоя, во II фазе есть прерывистые сокращения, фаза III содержит краткие высокоамплитудные сокращения и фаза IV отвечает за переход в следующую фазу I. Фазы ММК координируют выделение желчи в двенадцатиперстную кишку. Моторика СО в послепищевом периоде зависит от типа и количества пищи и находится под влиянием ХЦК.

Пропульсивные сокращения ЖП и пропульсивная фаза III ММК вызывают частичное опорожнение ЖП. Сопротивление СО возрастает во время межпищеварительной фазы, именно в этот период СО выполняет запирающую функцию. Фазовые сокращения СО приводят к увеличению внутрипротокового давления, запускается *холедохо-пузырный рефлекс* с последующей релаксацией ЖП. Создается градиент давления между общим желчным протоком и ЖП, и поток желчи идет в «реверсном» режиме из пузырного протока в ЖП. Любое нарушение этого процесса может привести к прерывистой боли в животе, переходящему повышению активности ферментов печени, поджелудочной железы или панкреатиту [41].

Механическая или функциональная обструкция СО приводит к формированию разнообразных клинических проявлений: боли в животе, повышению активности панкреатических или печеночных ферментов, дилатации общего желчного протока, эпизодам рецидивирующего панкреатита, вызванного механическими или функциональными нарушениями билиарного сфинктера, панкреатического сфинктера или двух этих сфинктеров. Лабораторные отклонения могут возвращаться к нормальным показателям между приступами. При проведении УЗИ общий желчный проток может быть расширен. Дискинезия СО (СОД) представляет собой функциональное нарушение, приводящее к периодической обструкции, чередованию эпизодов спазмов и релаксаций [12].

Функциональная СОД является нарушением моторики СО в билиарной или панкреатической части СО. *Панкреатический вариант СОД* представляется рецидивирующим панкреатитом. У пациентов выявляют повышение активности амилазы, аланин- и аспартатаминотрансферазы, а также возможную дилатацию протока поджелудочной железы. *Билиарный вариант СОД* обычно представляет собой преходящую обструкцию желчных путей, в то время как панкреатический вариант СОД представляется как рецидивирующий панкреатит с повышением уровня панкреатических ферментов [30]. СОД рассматривается как аномалия билиарного и/или панкреатического сфинктера, вызывающая преходящее или постоянное препятствие для потока желчи или панкреатического сока и, соответственно, обусловленные этим эпизоды боли билиарного типа, рецидивирующего панкреатита, отклонения биохимических печеночных тестов или дилатацию протоков. Манометрическим критерием СОД считают повышение базального давления в билиарном или панкреатическом сегменте сфинктера более 40 мм рт. ст., диагностически значимая степень превышения — более 3 стандартных отклонений выше нормы [40].

Переход к использованию новой классификации СОД никоим образом не означает «обнуления» накопленной за предыдущий 10-летний период научной и клинической информации, поэтому считаем уместным обозначить исходные представления. В 1987 г. была предложена классификация Milwaukee, включающая три типа СОД — три клинических син-

дрома, для каждого из которых была характерной боль билиарного типа. Такая схема классификации учитывала наличие объективных данных (отклонения в биохимических печеночных тестах, дилатация протоков) и результаты последующих дополнительных исследований и помогала определить целесообразность манометрического исследования, которое в свою очередь использовалось для выбора оптимального варианта терапии [24]. СОД стала распространенным диагнозом для направления больных с билиарной болью или идиопатическим панкреатитом в специализированные центры для сфинктерной манометрии с целью уточнения диагноза и обеспечения эффективного лечения. Положительный результат эндоскопической терапии (сфинктеротомии) наблюдали при лечении билиарной боли или идиопатического панкреатита у пациентов с диагностированной СОД [6].

Билиарная СОД I типа характеризуется дилатацией желчных протоков и отклонениями показателей печеночных тестов. Предположительно эти пациенты либо имеют небольшие камни, шлам, или истинный стеноз желчных протоков или сфинктера, приводящие к обструкции. Тем не менее, даже при таких объективных данных, результаты билиарной манометрии могут быть в норме у 35% пациентов с СОД I типа. Пациенты с СОД II типа имеют или аномальные показатели печеночных тестов, или билиарную дилатацию, но не оба признака. У этих больных манометрические признаки сфинктерной гипертонии выявляются в 55–65% случаев. Гибридная классификация СОД II типа предполагала наличие типичного болевого синдрома и пограничное (в 1,5 раза) повышение активности ферментов печени с нормальным диаметром протоков. Распространенность гипертонии сфинктеров была идентичной у больных СОД II типа. Пациенты с СОД III типа не имеют никаких объективных признаков билиарной обструкции и манометрические признаки сфинктерной гипертонии наблюдаются редко [32].

В течение длительного времени изучались взаимосвязи между вариантом СОД и клиническими последствиями билиарной сфинктеротомии. У пациентов с СОД II и III типов наблюдалась вариативная корреляция между результатами манометрии и клиническими последствиями сфинктеротомии. У пациентов с СОД II типа наблюдалось улучшение после билиарной сфинктеротомии у 60–94%. В противоположность этому у пациентов с СОД III типа положительный клинический ответ составил менее 8% [32, 42].

Во многих исследованиях из разных стран сообщали об использовании и билиарной, и панкреатической манометрии у пациентов с билиарной болью. Несмотря на то, что манометрия длительное время рассматривалась как «золотой стандарт» среди диагностических тестов у пациентов с билиарными заболеваниями, исследование является неточной методикой, к тому же количество обследованных данным способом здоровых людей явно недостаточно. Результаты манометрии зависят от многих технических факторов: показания могут быть завышенными,

если катетер прижат к стенке желчного протока; показания зависят от принимаемых с целью премедикации препаратов. Использование проводника катетера может изменять показания давления. Точно так же, если катетер был прижат к стенке желчного протока, показания могут быть искусственно завышенными [23]. Наконец, воспроизводимость сфинктерной манометрии вызывает сомнения. Показательные результаты одного клинического исследования, в котором участвовало более 5000 пациентов. Небольшой группе обследованных (30 человек) с нормальными результатами манометрии провели повторное исследование. Результат был поразительным — у 60% (!) были выявлены патологические изменения манометрии [18].

Не соответствие принципам доказательной медицины является проблемой многих исследований, которые были не многоцентровыми, не слепыми и даже ретроспективными. Еще больше усложняет ситуацию то обстоятельство, что основным клиническим критерием являлся такой субъективный фактор, как боль [29]. Объективная оценка субъективных болевых ощущений является общеклинической проблемой. Как правило, результаты интервенционных исследований и рандомизированных слепых исследований не совпадают [35]. Эффект плацебо выражен у пациентов с болевыми эпизодами и может сохраняться после инвазивных вмешательств, включая эндоскопические методы лечения [43].

Наибольшее количество проспективных рандомизированных исследований, в которых оценивали роль билиарной манометрии и исход после сфинктеротомии, касалось пациентов с СОД II типа. Перед выполнением сфинктеротомии всем пациентам проводили билиарную манометрию, хотя результаты манометрии не всегда использовали для принятия решения о варианте терапии. Сфинктеротомия приводила к улучшению выраженности болевого синдрома в течение года наблюдения у 10 из 11 пациентов, у которых были обнаружены признаки билиарной гипертензии в ходе сфинктерной манометрии. И наоборот, только у 3 из 12 пациентов с повышенным уровнем базального давления в ходе сфинктерной манометрии наблюдалось улучшение в результате прохождения процедуры фиктивной терапии. У пациентов с нормальным давлением в области сфинктера не было выявлено различий в результатах при выполнении сфинктеротомии или ложной терапии. Таким образом, у 17 из 18 пациентов с документально подтвержденной манометрически СОД наблюдалось клиническое улучшение после билиарной сфинктеротомии [44].

Другой пример. Билиарная манометрия была выполнена у 81 пациента с СОД II типа. Манометрические результаты были различны: стеноз СО (повышенное базальное давление сфинктера > 40 мм рт. ст.), дискинезия или нормальные показатели. По результатам манометрии пациенты были рандомизированы в соответствии с данными манометрии на группы с выполнением сфинктеротомии желчных путей или группы с ложной терапией. Пациенты наблюдались в течение 24 месяцев

независимым наблюдателем с повторной манометрией для оценки эффекта сфинктеротомии. Признаки билиарной гипертензии имелись у 32% обследованных. Из них у 85% наблюдалось улучшение после сфинктеротомии. В группе с ложной терапией положительные результаты были у 38% пациентов. Напротив, у пациентов, у которых была диагностирована дискинезия, симптоматическое улучшение наблюдалось у 36% больных после сфинктеротомии и у 50% пациентов из группы с ложной терапией. У пациентов с нормальными результатами манометрии клиническое улучшение наблюдалось у 61% пациентов после сфинктеротомии и у 42% — в группе с ложной терапией [6].

Из этих исследований следует, что, возможно, манометрия не является необходимым исследованием, поскольку высок процент положительных результатов сфинктеротомии в группах с разными результатами манометрии, и фактически отсутствует корреляция между манометрическими данными и результатами эндоскопической терапии. Предложено проводить сфинктеротомию в «эмпирическом» режиме без предварительной манометрии [27].

Решающее значение в принятии решения о пересмотре классификации имело исследование EPISOD (Evaluating Predictors & Interventions in Sphincter of Oddi Dysfunction). Период от первоначального планирования до завершения исследования EPISOD занял примерно десять лет [8]. Результаты исследования EPISOD [15] поставили под сомнение обоснованность диагноза наиболее сложного из этих «сфинктерных расстройств» — СОД III типа.

В ходе исследования 214 пациентам была выполнена ЭРХПГ с манометрией в обоих желчных протоках и панкреатическом сегменте СО. Пациенты были рандомизированы независимо от результатов манометрии в группу с выполнением сфинктеротомии и группу с ложной терапией. Все пациенты получали временные панкреатические стенты. Основным критерием эффективности избрали уменьшение показателя боли в течение 9 и 12 месяцев с помощью шкалы оценки периодической интенсивности боли в животе и инвалидности RAPID (Recurrent Abdominal Pain Intensity and Disability) без повторного вмешательства на сфинктере и без дополнительного употребления наркотиков. Шкала RAPID оценивает интенсивность рецидивирующей абдоминальной боли и ее влияние на инвалидность. Это 90-дневная сводная оценка количества дней, когда различные ежедневные занятия были сокращены из-за эпизодов абдоминальной боли (аналогичным способом оценивали интенсивность головной боли у пациентов с мигренью) [15].

Результаты EPISOD были поразительными. Успех у пациентов с имитацией лечения был выше (37%), чем у тех, которые получали эндоскопическую терапию (23%). У пациентов, перенесших двойную сфинктеротомию, положительный клинический результат наблюдался в 30% случаев. Больные с изолированной билиарной сфинктеротомией имели положительный результат терапии в 19% случаев, но различия были статистически недостоверными.

Повторные вмешательства были необходимы у 26% перенесших сфинктеротомию. Как и во многих других исследованиях, не выявлено никакой корреляции между результатами сфинктерной манометрии и исходами терапии. Клиническое улучшение наблюдалось у 31% пациентов, получавших двойную сфинктеротомию, у 27% пациентов с билиарной сфинктеротомией и у 83% (!) пациентов с фиктивной «ложной» терапией. Следует обратить внимание на высокий риск развития панкреатита после проведения ЭРХПГ и манометрии [45]. Даже при выполнении исследований специалистами с огромным опытом и наивысшей квалификацией, в исследовании EPISOD частота развития панкреатитов составила 12% (несмотря на применение панкреатических стентов), у 2 пациентов произошла перфорация (правда, без смертельных исходов). ЭРХПГ следует использовать ограниченно, учитывая низкую результативность [26] и высокий процент панкреатитов [36]. У пациентов с СОД III типа и ЭУС также имеет относительно низкую эффективность [25].

Исследование EPISOD является лучшим из всех проведенных исследований, которые выполнялись для оценки эффективности интервенционных вмешательств или ее отсутствия у пациентов с СОД III типа. Результаты исследования действительно позволяют усомниться в наличии такого заболевания, как СОД III типа. Но если не аномальный сфинктер, то что является причиной боли у этих пациентов? Одной из основных причин боли у этих пациентов является значительная психологическая коморбидность. В ряде других исследований у пациентов с СОД выявили *психосоматические нарушения, центральную сенсibilизацию, висцеральную гипералгезию*. Психологическое тестирование показало высокий уровень соматизации, депрессии, обсессивно-компульсивное поведение, а также высокую степень тревожности в данной группе [34].

Простая концепция, что ФРБСО приводит к обструкции желчных протоков и билиарной боли, в настоящее время оспаривается, в соответствии с результатами исследования EPISOD [15]. Одно из объяснений этого синдрома вытекает из **концепции ноцицептивной сенситизации** [31]. Выраженное воспаление тканей, например, холецистит, остро активирует ноцицептивные нейроны, и при длительном воспалительном процессе приводит к «сенситизации» — увеличению выраженности болевых ощущений, возникающих в чувствительных проводящих путях.

У большинства пациентов с заболеваниями ЖП холецистэктомия удаляет постоянный стимул боли, и система возвращается к своему нормальному состоянию. Однако существует подгруппа пациентов, у которых усиление болевой чувствительности остается на высоком уровне. У таких пациентов даже незначительное увеличение давления в желчных протоках (в пределах физиологического диапазона) может вызвать ноцицептивную болевую активацию и ощущение боли (аллодиния). Данный феномен обозначается как **кросс-сенситизация**. Многие внутренние органы имеют общую сенсорную иннервацию.

Например, почти половина сенсорных нейронов в поджелудочной железе также иннервируют двенадцатиперстную кишку [1].

Таким образом, трудно отличить боль, возникающую в одном органе, от таковой в другом. Стойкая сенситизация в одном месте может привести к сенситизации болевых проводящих путей из соседнего органа. Весь регион может быть сенситизирован неопасным раздражителем (например, сокращения двенадцатиперстной кишки после еды), что приводит к боли, которую невозможно отличить от связанной с первичным патологическим процессом. Доказательства данного феномена предоставлены в исследовании, в котором у пациентов с болями после холецистэктомии были выявлены признаки дуоденальной гипералгезии. Выраженная ноцицептивная сенситизация может быть главной причиной боли. Двигательные нарушения, такие как гипертония сфинктера, все еще могут иметь значение, но, прежде всего, как маркеры синдрома, а не его причины.

Возможные механизмы боли билиарного типа (болевого синдрома правого верхнего квадранта), характерной для СОД III типа, изучали в физиологическом исследовании. Объектом исследования были 11 пациентов с билиарной болью и 10 здоровых добровольцев. С помощью раздуваемых баллонов создавали повышенное давление в дуоденальном или ректальном сегменте кишечника и изучали влияние локальной внутриполостной гипертензии на висцеральные болевые ощущения. Также проводили психологическое тестирование. Оказалось, что у пациентов с диагнозом СОД III типа имела место дуоденальная (но не ректальная) гипералгезия относительно группы контроля. Кроме того, экспериментальное повышение интрадуоденального давления воспроизводит все болевые проявления у этих пациентов. Психологическое тестирование показало высокий уровень соматизации, депрессии, тревожности и обсессивно-компульсивное поведение. Скорее всего, пациенты с СОД III типа имеют функциональный синдром боли в животе, связанный с висцеральной гиперчувствительностью. На основании исследования EPISOD можно сделать вывод: СОД III типа, вероятно, не существует как самостоятельное панкреатобилиарное заболевание, такие пациенты должны быть классифицированы как имеющие функциональную боль в животе [19].

Таким образом, классификация Римские критерии III в настоящее время устарела и не должна использоваться в клинической практике. В клиническую практику необходимо внедрять Римские критерии IV [13].

Е1b. Диагностические критерии ФРБСО:

- 1) критерий билиарной боли;
- 2) повышение активности ферментов печени или дилатация желчных протоков, но не оба признака;
- 3) отсутствие камней желчных протоков или других структурных аномалий.

Подтверждающие критерии:

- 1) нормальные уровни амилазы/липазы;
- 2) аномальные данные манометрии СО;
- 3) отклонения при гепатобилиарной скантинграфии.

Изменения относительно Римских критериев III. Повышенный уровень ферментов печени или дилатация желчных протоков (но не оба признака) теперь являются обязательными, а не подтверждающими критериями.

Нормальные значения амилазы и/или липазы были перемещены в подтверждающие критерии, потому что они могут возникать во время эпизодов боли.

Отклонения в результатах билиарной манометрии были добавлены в качестве поддерживающих критериев, так как рандомизированные исследования показали, что билиарная манометрия позволяет прогнозировать ответ на билиарную сфинктеротомию [43, 44].

Отклонения при выполнении гепатобилиарной сцинтиграфии также включены в перечень подтверждающих критериев, хотя значение этого исследования и оспаривается.

Имеются классические представления о том, что отклонения от нормального физиологического функционирования билиарных сфинктеров приводят к билиарной боли, повышенному сопротивлению оттоку желчи и последующему увеличению интрабилиарного давления. Но как теоретические, так и экспериментальные данные указывают на наличие более сложных патофизиологических механизмов при билиарных заболеваниях.

Е2. Диагностические критерии ФРПСО:

1) документально подтвержденные повторные эпизоды панкреатита (типичной боли с повышением активности амилазы или липазы > 3 раз выше нормы и/или визуальные доказательства острого панкреатита);

2) другие этиологические факторы панкреатита исключены;

3) отрицательные результаты эндоскопического УЗИ;

4) аномальные данные сфинктерной манометрии.

Последние исследования доказали, что клинический эффект сфинктеротомии не выше, чем результаты мнимого лечения у пациентов с болями после холецистэктомии. При обследовании у них не выявляют объективных отклонений, поэтому старая концепция дисфункции СО III типа отброшена. Использование ЭРХПГ в данной ситуации не оправдано.

Одна из основных проблем, выявляемая при оценке диагностических возможностей по выявлению билиарных дискинезий, — отсутствие идеального метода диагностики, «золотого стандарта». Можно утверждать: единственным доказательством того, что сфинктер является (или был) причиной боли — это удовлетворенность пациента результатами абляции сфинктера, хотя часто пролонгированный эффект плацебо возникает при ЭРХПГ [36].

Существует небольшое количество объективных слепых исследований и еще меньшее количество рандомизированных исследований данной проблемы. Многие тесты оцениваются путем сравнения с результатами манометрии, адекватность которых также является сомнительной. Резкое повышение уровня ферментов печени, пик которого совпадает

с болевым приступом, может быть признаком билиарной обструкции вследствие спазма или прохождения камней.

Другая проблема состоит в том, что большинство пациентов имеют перемежающиеся интермиттирующие боли, так что исследования, проведенные в безболевого период, не дают адекватных ответов.

В настоящее время врачи и пациенты должны относиться к инвазивным процедурам с большой осторожностью, учитывая краткосрочные и долгосрочные риски, а также пограничные доказательства выгоды. Пациенты должны осознавать реальность рисков и неопределенность положительных эффектов вмешательства.

Существуют доказательства, что динамика СО изменяется после холецистэктомии [2]. Исследования на животных показали, что рефлекс ЖП и СО с растяжением и повышением внутрипузырного давления приводит к релаксации СО [1]. Разрушение рефлекторной цепи пузырного рефлекса (устранение ЖП) может повлиять на извращение ответа СО на ХЦК, или из-за повреждения иннервации нарушать прямой мышечный ответ на ХЦК со стороны гладкомышечного аппарата билиарных структур. Патологические изменения и базального билиарного давления, и ответа на ХЦК описаны также у людей после холецистэктомии [4].

Первостепенной задачей у больных с болями после холецистэктомии является исключение органических заболеваний. Возможные причины болевого синдрома: сохранение конкрементов с частичной обтурацией ЖП; послеоперационные осложнения (такие как неконтролируемое истечение желчи или стриктуры желчных протоков); другие интраабдоминальные заболевания, такие как панкреатит, жировая дистрофия печени, язвенная болезнь, функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника; скелетно-мышечные нарушения и другие редкие причины. Небилиарные причины наиболее вероятны, когда симптомы являются нетипичными и продолжительными, полностью аналогичны тем, которые наблюдались в предоперационном периоде и без периода какого-либо облегчения после операции, а также когда ЖП не содержал камней.

Исходные диагностические мероприятия должны включать тщательный сбор анамнеза и глубокое физикальное обследование, затем выполнение стандартных биохимических методов исследования функции печени и поджелудочной железы, эндоскопических методов и доступных методов визуализации органов брюшной полости. Несмотря на первоначальное выполнение УЗИ и КТ, желательно проведение МРХПГ или ЭУС, как более информативных методов исследования. Заключение о «дилатации желчных протоков», полученное при любом из этих исследований, трудно интерпретировать. Широко распространено мнение, что желчные протоки расширяются после холецистэктомии. Тем не менее, в некоторых исследованиях не выявили каких-либо изменений желчевыводящих путей после холецистэктомии, в других — нашли лишь незначительное увеличение в размере; известно

о постепенном увеличении диаметра протоков с возрастом [11, 16].

ФРПСО и хронический панкреатит. Повышение давления в панкреатическом сегменте СО было описано у 50–87% пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии [4, 37]. Играет ли это определенную роль в патогенезе или прогрессировании хронического панкреатита, не известно. Выполнение эндоскопической панкреатической сфинктеротомии улучшает показатели боли в краткосрочных неконтролируемых исследованиях у 60–65% больных хроническим панкреатитом с поджелудочным вариантом СОД, но долгосрочные результаты не известны. Роль эндоскопического лечения (при отсутствии камней или стриктуры) остается неясной.

Не доказана целесообразность выполнения ЭРХПГ с манометрией у пациентов с панкреатическими болями без признаков панкреатита. Пациенты с единственным эпизодом острого панкреатита, не имеющим внятных причин, не должны подвергать себя многочисленным рискам ЭРХПГ, потому что второй эпизод может никогда не повториться, или может повториться очень скоро.

Аналогичным образом в настоящее время не уточнена целесообразность лечения СОД у больных хроническим панкреатитом. Оптимальный подход для пациентов с необъяснимыми эпизодами рецидивирующего острого панкреатита — уточнение ситуации с помощью исследований, к которым есть четкие показания и длительный период наблюдения.

Литература:

1. Диагностика и возможности коррекции функциональной патологии билиарного тракта / Е. К. Баранская, Е. Ю. Юрьева, Т. Л. Лемина, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 2. — С. 5–8.
2. Лоранская И. Д. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения / И. Д. Лоранская, В. В. Вишневецкая, Е. В. Малахова // РМЖ. — 2009. — № 4.
3. Anatomical and functional characterization of a duodeno-pancreatic neural reflex that can induce acute pancreatitis / С. Li, Y. Zhu, M. Shenoy [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2013. — Vol. 304. — P. G490–G500.
4. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia / K. Bielefeldt // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 37. — P. 98–106.
5. Biliary dyskinesia: a surgical disease rarely found outside the United States / J. F. Preston, B. S. Diggs, J. P. Dolan [et al.] // Am. J. Surg. — 2015. — Vol. 209. — P. 799–803.
6. Biliary sphincter of Oddi dysfunction: response rates after ERCP and sphincterotomy in a 5-year ERCP series and proposal for new practical guidelines / Z. S. Heetun, F. Zeb, G. Cullen [et al.] // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. — 2011. — Vol. 23. — P. 327–333.
7. Can EUS assessment for chronic pancreatitis predict pancreaticobiliary manometry results at ERCP? / D. Rho-

des, V. Appalaneni, P. Cotton [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. AB305.

В настоящее время представляется целесообразным рассматривать вопрос о выполнении ЭРХПГ с сфинктеротомией только при наличии отклонений при манометрии. Только билиарная сфинктеротомия в моноварианте столь же эффективна, как и двойная сфинктеротомия, и снижает как краткосрочные, так и долгосрочные риски.

Различные медикаментозные методы лечения СОД были опробованы и некоторые из них показали эффективность в неконтролируемых исследованиях. Гладкомышечные релаксанты, такие как нитраты и нифедипин, используются с переменным успехом. Антидепрессанты, такие как amitриптилин, используются наиболее часто, доза подбирается методом титрования [28]. Соответственно результатам EPISOD, медикаментозная терапия оправдана. Спазмолитики (гиосциамин) эффективны у пациентов, у которых боль в животе имеет спастический характер. Низкие дозы антидепрессантов, таких как amitриптилин, оптимальны для пациентов с практически постоянной болью. Целесообразно психологическое консультирование, поскольку психиатрические проблемы типичны для пациентов с функциональной болью в животе.

В заключение следует отметить, что в настоящий момент понимание функциональных расстройств ЖП и СО далеко от завершения, и текущие рекомендации по лечению имеют не совсем безупречную доказательную базу.

Проблема верификации и лечения данной патологии продолжает оставаться актуальной.

des, V. Appalaneni, P. Cotton [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. AB305.

8. Challenges in planning and initiating a randomized clinical study of sphincter of Oddi dysfunction / P. B. Cotton, V. Durkalski, K. B. Orrell [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2010. — Vol. 72. — P. 986–991.

9. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel / J. K. DiBaise, B. K. Richmond, H. A. Zieffman [et al.] // Clin. Nucl. Med. — 2012. — Vol. 37. — P. 63–70.

10. Corwin M. T. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? / M. T. Corwin, R. Lamba, J. P. McGahan // J. Magn. Reson. Imaging. — 2013. — Vol. 37. — P. 993–998.

11. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT / S. Senturk, T. C. Miroglu, A. Bilici [et al.] // Eur. J. Radiol. — 2012. — Vol. 81. — P. 39–42.

12. Din S. A. Sphincter of Oddi dysfunction: a perplexing presentation / S. A. Din, I. Naimi, M. Beg // Case Reports in Gastroenterology. — 2016. — Vol. 10, No 3. — P. 714–719.

13. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2016.

14. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman //

Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, No 5. — P. 1377–1390.

15. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial / P. B. Cotton, V. Durkalski, J. Romagnuolo [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — P. 2101–2109.

16. Effects of age and cholecystectomy on common bile duct diameter as measured by endoscopic ultrasonography / F. Benjaminov, G. Leichtman, T. Naftali [et al.] // Surg. Endosc. — 2013. — Vol. 27. — P. 303–307.

17. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes / S. Malik, N. Kaushik, A. Khalid [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52. — P. 508–512.

18. Frequency of sphincter of Oddi dysfunction in patients with previously normal sphincter of Oddi manometry studies / M. A. Khashab, J. L. Watkins, L. McHenry [et al.] // Endoscopy. — 2010. — Vol. 42. — P. 369–374.

19. Functional abdominal pain syndrome / R. E. Clouse, E. A. Mayer, Q. Aziz [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1492–1497.

20. Functional disorders: children and adolescents / J. S. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps [et al.] // Gastroenterology. — 2016.

21. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, No 5. — P. 1498–1509.

22. Grundy D. Neural control of gastrointestinal function / D. Grundy, S. J. Brookes. — San Rafael : Morgan & Claypool, 2011. — 134 p.

23. Haber G. B. Sphincter of Oddi manometry: still a valid gold standard? / G. B. Haber // Endoscopy. — 2010. — Vol. 42. — P. 413–415.

24. Hogan W. J. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis, and treatment / W. J. Hogan, J. E. Geenen, W. J. Dodds // Semin. Liver Dis. — 1987. — Vol. 7. — P. 302–310.

25. Low but significant yield of endosonography in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction type III with normal imaging studies / A. A. Siddiqui, D. Tholey, R. Kedika [et al.] // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2012. — Vol. 21. — P. 271–275.

26. Low yield of significant findings on endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatobiliary pain and no objective findings / T. D. Imler, S. Sherman, L. McHenry [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57. — P. 3252–3257.

27. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry / E. Kalaitzakis, T. Ambrose, J. Phillips-Hughes [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2010. — Vol. 10. — P. 124.

28. Medical treatment for sphincter of Oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? / V. Vitton, S. Ezzedine, J. M. Gonzalez [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18. — P. 1610–1615.

29. Moore R. A. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials / R. A. Moore, S. Derry, P. J. Wiffen // Br. J. Anaesth. — 2013. — Vol. 111. — P. 38–45.

30. Mudombi W. F. Sphincter of Oddi dysfunction on review / W. F. Mudombi, A. D. Mahomed // South African Gastroenterol. Rev. — 2015. — Vol. 13. — P. 7–11.

31. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.

32. Petersen B. T. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with “objective” biliary findings (types I and II) / B. T. Petersen // Gastrointest Endosc. — 2004. — Vol. 59. — P. 525–534.

33. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain / J. L. Fidler, J. M. Knudsen, D. A. Collins [et al.] // AJR. — 2013. — Vol. 201. — P. W271–W282.

34. Psychosocial characteristics and pain burden of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction in the EPISOD multicenter trial / O. Brawman-Mintzer, V. Durkalski, Q. Wu [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 109. — P. 436–442.

35. Redberg R. F. Sham controls in medical device trials / R. F. Redberg // N. Engl. J. Med. — 2014. — Vol. 371. — P. 892–893.

36. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years / P. B. Cotton, D. A. Garrow, J. Gallagher, J. Romagnuolo // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70. — P. 80–88.

37. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis / G. A. Cote, T. F. Imperiale, S. E. Schmidt [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 1502–1509e1.

38. Sleeve sphincter of Oddi (SO) manometry: a new method for characterizing the motility of the sphincter of Oddi / M. Kawamoto, J. Geenen, T. Omari [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2008. — Vol. 15. — P. 391–396.

39. Sphincter of Oddi dysfunction: psychosocial distress correlates with manometric dyskinesia but not stenosis / E. Bennett, P. Evans, J. Dowsett [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15. — P. 6080–6085.

40. Sphincter of Oddi manometry / P. R. Pfau, S. Banerjee, B. A. Barth [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2011. — Vol. 74. — P. 1175–1180.

41. Tanaka M. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi / M. Tanaka // Dig. Surg. — 2010. — Vol. 27. — P. 94–99.

42. Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis / T. Wehrmann // Endoscopy. — 2011. — Vol. 43. — P. 202–207.

43. Wilcox C. M. Exploring the use of the sham design for interventional trials: implications for endoscopic research / C. M. Wilcox // Gastrointest. Endosc. — 2008. — Vol. 67. — P. 123–127.

44. Wilcox C. M. Sphincter of Oddi dysfunction type III: New studies suggest new approaches are needed / C. M. Wilcox // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, No 19. — P. 5755–5761.

45. Wong L. L. Prevention of post-ERCP pancreatitis / L. L. Wong, H. H. Tsai // World J. Gastrointest. Pathophysiol. — 2014. — Vol. 5. — P. 1–10.

УДК 616.366: 616.367-008-07

RU **Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди в Римских критериях IV: диагностические возможности, или в поисках золотого стандарта**

Л. В. Журавлёва, Т. А. Моисеенко, М. В. Филоненко, А. К. Журавлёва

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: желчный пузырь, сфинктер Одди, расстройство желчного пузыря и сфинктера Одди, билиарные боли, лечение функциональных желудочно-кишечных расстройств

Целью работы является изучение и описание современных представлений о функциональных расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди (РЖПСО). Описаны основные методы диагностики РЖПСО, указаны их диагностические возможности и возможные неблагоприятные последствия их применения. Отражены в историческом контексте изменения показаний для использования инвазивных методов диагностики и лечения РЖПСО. Проводился сравнительный анализ классификаций РЖПСО в Римских критериях функциональных желудочно-кишечных расстройств 2006 и 2016 годов. Приведены основные результаты наиболее значимых исследований, посвященных различным вариантам РЖПСО, выполненных в различных странах в течение последнего десятилетия. Описаны новые патогенетические представления о механизме билиарных болей и методах лечения РЖПСО. Интерес для практикующих гастроэнтерологов и терапевтов представляют уточненные диагностические критерии РЖПСО.

УДК 616.366: 616.367-008-07

UA **Розлади жовчного міхура та сфинктера Одді у Римських критеріях IV: діагностичні можливості, або у пошуках «золотого стандарту»**

Л. В. Журавльова, Т. А. Моїсеєнко, М. В. Філоненко, А. К. Журавльова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: жовчний міхур, сфинктер Одді, розлади жовчного міхура і сфинктера Одді, біліарний біль, лікування функціональних шлунково-кишкових розладів

Метою роботи є вивчення та опис сучасних поглядів на функціональні розлади жовчного міхура та сфинктера Одді (РЖМСО). Описані основні методи діагностики РЖМСО, вказані їх діагностичні можливості та можливі несприятливі наслідки їх застосування. Відображені в історичному контексті зміни показань для використання інвазивних методів діагностики та лікування РЖМСО. Проводився порівняльний аналіз класифікацій РЖМСО в Римських критеріях функціональних шлунково-кишкових розладів 2006 і 2016 років. Наведені основні результати найбільш значущих досліджень, які присвячені різноманітним варіантам РЖМСО, що були виконані в різних країнах за останнє десятиріччя. Описано нові патогенетичні уяви про механізми біліарного болю і методи лікування РЖМСО. Інтерес для практикуючих гастроентерологів і терапевтів представляють уточнені діагностичні критерії РЖМСО.

EN **Disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi in the Rome criteria IV: diagnostic capabilities, or searching for a “gold standard”**

L. V. Zhuravlyova, T. A. Moiseyenko, M. V. Filonenko, A. K. Zhuravlyova

Kharkov National Medical University, Ukraine

Key words: gallbladder, sphincter of Oddi, functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders, biliary pain, functional gastrointestinal disorders

The aim of the work is to study and describe modern ideas on the functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders (FGSOD). The main methods of FGSOD diagnosis are described, their diagnostic capabilities and possible adverse consequences are indicated. The changes of indications for the use of invasive methods of FGSOD diagnosis and treatment are reflected through the historical context. A comparative analysis of FGSOD classifications in the Rome criteria for functional gastrointestinal disorders in 2006 and 2016 was conducted. The main results of the most significant studies, devoted to the different variants of FGSOD, carried out in various countries during the last decade, are given. The new pathogenetic concepts about the mechanism of biliary pain and the methods of treatment of FGSOD are described. The refined diagnostic criteria of FGSOD can be of significant interest to practicing gastroenterologists and therapists.

Неинвазивная ультразвуковая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

З. З. Саатов, М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, А. М. Ахматходжаев, М. М. Якубов

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, рефлюкс-эзофагит, нижний пищеводный сфинктер, ультразвуковое исследование

В XXI веке интерес ученых к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не случаен: за последние десятилетия данная проблема стала одной из самых распространенных гастроэнтерологических патологий, значительно влияющей на качество жизни пациентов, снижающей их повседневную активность. Кроме того, прогрессирование ГЭРБ нередко ведет к возникновению тяжелых осложнений, таких как язвы и стриктуры пищевода, кровотечения, метаплазия и дисплазия эпителия, которые, в свою очередь, являются значимыми факторами риска развития аденокарциномы [2, 5, 7]. Современные методы диагностики ГЭРБ — эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДФС), рН-импедансометрия — являются высокоинформативными и чувствительными, но не применимы для рутинного обследования всех пациентов, страдающих изжогой. Чрезвычайно высокая распространенность симптомов ГЭРБ диктует необходимость разработки неинвазивных методов скрининговой диагностики болезни среди лиц, страдающих изжогой [4].

Согласно международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) выделяют эндоскопически позитивную и эндоскопически негативную формы ГЭРБ (шифр K21.0 и K21.9). В первом случае при эндоскопии выявляют признаки эзофагита, во втором — изменения слизистой оболочки пищевода отсутствуют.

Несмотря на отсутствие повреждений пищевода и кажущееся «благополучие», неэрозивная рефлюксная болезнь является значимой проблемой медицины, во-первых, в связи с ее влиянием на качество жизни пациентов, а во-вторых, с высокой распространенностью этой формы заболевания. Действительно, в соответствии с результатами крупных исследований, неэрозивная форма ГЭРБ (определяемая как наличие симптомов заболевания — изжоги и/или отрыжки кислым как минимум 1 раз в неделю в отсутствие повреждений слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования) встречается значительно более часто, чем эрозивный эзофагит (ЭЭ):

среди всех пациентов, соответствующих критериям ГЭРБ, 53–75,9% не имеют признаков эзофагита [10, 11]. В то же время было показано, что тяжесть и интенсивность симптомов, и, соответственно, снижение качества жизни у больных неэрозивной рефлюксной болезнью и ЭЭ сопоставимы [6, 15].

Проблемы диагностики ГЭРБ обусловлены следующими обстоятельствами. Во-первых, наличие типичных симптомов не всегда совпадает с эндоскопическими проявлениями, что предопределило выделение эндоскопически негативной формы ГЭРБ, для подтверждения которой необходимо определение рН пищевода в течение суток. Во-вторых, существующие атипичные клинические проявления, скрывающиеся под маской кардиальной, бронхолегочной патологии, ЛОР-заболеваний, также нередко сочетаются с эндоскопически позитивной или негативной картиной. По наблюдениям некоторых исследователей, у 17% пациентов с ЭЭ имеются внепищеводные проявления ГЭРБ. В-третьих, ГЭРБ посредством инициации висцеро-висцерального взаимодействия может быть триггером уже существующих заболеваний: бронхиальной астмы, хронического бронхита, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии.

В настоящее время трансабдоминальное ультразвуковое исследование является одним из наиболее широко применяемых методов диагностики при различных заболеваниях. Следовательно, проведение ультразвукового скринингового исследования пищевода может быть реально выполнимым и достаточно перспективным. Одним из основных достоинств ультразвукового метода является высокая информативность, неинвазивность, безвредность и необременительность для пациента [1, 3]. Кроме того, исследование можно неоднократно применять для изучения динамики патологического процесса. В последнее десятилетие было доказано, что эхография является эффективным методом, позволяющим диагностировать грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) и даже эзофагит с точностью до 95,5% [12, 13, 14]. Применение транс-

Таблица 1

Динамика клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных

Симптомы	Количество баллов по шкале Лайкерта	Частота встречаемости симптомов
Изжога	4,5 ± 0,3	100,0%
Отрыжка	3,2 ± 0,2	82,8%
Срыгивание	2,4 ± 0,5	53,2%
Загрудинные боли	2,2 ± 0,7	43,6%

абдоминального ультразвукового исследования позволяет уменьшить лучевую нагрузку на организм пациента при комплексном обследовании, что особенно важно в регионах с повышенной радиоактивной обстановкой, а также при обследовании детей, беременных и пациентов, которым противопоказаны традиционные методы исследования [8, 9].

Приведенный в литературе мировой опыт использования трансабдоминального ультразвукового исследования пищевода весьма скромнен, поэтому несомненный интерес представляет определение его роли и места в комплексной диагностике ГЭРБ.

Целью настоящего исследования было обоснование возможностей применения трансабдоминальной ультрасонографии для диагностики ГЭРБ.

Материал и методы исследования. Исследования проводились с участием 250 больных в возрасте от 18 до 60 лет, проходивших обследование и амбулаторное лечение по поводу ГЭРБ. Расспрос жалоб и анамнеза амбулаторных пациентов проводился с заполнением специального опросника с применением шкалы Лайкерта по 5-балльной системе. ЭГДФС проводилась по стандартной методике гибким эндоскопом «Olympus GIF XPE». Трансабдоминальное ультразвуковое исследование проводили на аппарате «Mindray DC-6 Expert» конвексным датчиком (частота излучения 3,5 МГц) в реальном масштабе времени.

Ультразвуковые исследования проводили натощак, при этом сначала выполняли сканирование области эпигастрия в сагиттальной плоскости от срединной линии влево. Затем датчик перемещали в поперечную плоскость, производя последовательные срезы от уровня мечевидного отростка до пупка и обратно. Уточняли топографические особенности дистальной части пищевода и его анатомические ориентиры (печень, аорта, нижняя полая вена, диафрагма). Затем непосредственно изучали дистальную часть пищевода, где измеряли длину абдоминального отдела пищевода, его диаметр, толщину стенки, ширину просвета, диаметр пищеводно-желудочного перехода. После этого проводили ультразвуковое исследование дистальной части пищевода на фоне контрастирования желудка. Для наполнения желудка использовали 200–400 мл жидкости (вода, сок, чай). Средние размеры составили: длина — 37,5 мм, ширина — 9,9 мм, толщина стенки — 2,6 мм, ширина просвета — 4,4 мм. Пищеводно-желудочный переход определялся как небольшое расширение диаметра пищевода в среднем до 10,8 мм у места впадения в желудок.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием пакета прикладных программ SPSS v.15.0 (2007) и MS Excel для Windows XP. С помощью стандартных методов вариационной статистики рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использован t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования. Изучение динамики клинических проявлений ГЭРБ у обследованных больных по шкале Лайкерта (табл. 1) показало, что основным характерным симптомом заболевания в первую очередь остается изжога — 100%. Далее идут такие симптомы, как отрыжка — 82,8%, срыгивание — 53,2% и загрудинные боли — 43,6%.

Проведенные эндоскопические исследования показали (табл. 2), что у 54,8% больных ГЭРБ протекала в виде катарального эзофагита. У оставшихся 38,4% пациентов в слизистой оболочке отмечалось наличие эрозий — ЭЭ. Из них у 61,5% пациентов ГЭРБ протекала с единичными (2–3) эрозиями в слизистой оболочке пищевода. У 38,5% пациентов были отмечены множественные эрозии слизистой оболочки пищевода. Из других органических изменений при эндоскопическом обследовании были отмечены недостаточность кардии у 76,0% больных и наличие грыжи поддиафрагмального отверстия у 18,8% больных.

Для ультразвуковой диагностики ГЭРБ было проведено контрастирование желудка жидкостью в количестве 200–400 мл. В процессе исследования выявляются признаки ГЭР: ретроградный ток жидкости из проксимальных отделов желудка в дистальные отделы пищевода, маятникообразное движение жидкости в желудке и пищеводе, расширение

Таблица 2

Эндоскопическая характеристика ГЭРБ у обследованных больных

Катаральный эзофагит	Эрозивный эзофагит	НФК	ГПОД
54,8%	38,4% Единичные эрозии — 61,5% Множественные эрозии — 38,5%	76,0%	18,8%

Примечание. НФК — недостаточность функции кардии.

абдоминального отдела пищевода. Частота встречаемости ультразвуковых симптомов ГЭР, выявленных в результате исследования, представлена в таблице 3. По продолжительности рефлюкса и степени расширения абдоминального отдела пищевода делают заключение о наличии недостаточности кардии, ГЭР и степени его тяжести.

Проведенные исследования показали, что наиболее четким критерием для диагностики ГЭР служит увеличение диаметра сечения пищевода на 3-й минуте исследования на 0,35 см и более. Таким образом, основными эхографическими критериями диагностики ГЭР являются расширение абдоминального отдела пищевода и увеличение диаметра пищевода на 0,35 см и более. Наличие у больного ультразвуковых признаков недостаточности нижнего пищеводного сфинктера в сочетании с утолщением стенок пищевода до 7–9 мм свидетельствует о развитии эзофагита и подтверждает диагноз ГЭРБ (табл. 4).

Таким образом, характерными ультразвуковыми симптомами желудочно-пищеводного рефлюкса являлись расширение диаметра дистальной части пищевода после приема жидкости, регургитация желудочного содержимого в пищевод, признаки эзофагита в виде симметричного утолщения стенок пищевода.

Ультразвуковое исследование пищевода благодаря своей неинвазивности, необременительности, высокой информативности, относительной простоте и доступности может быть методом выбора у пациентов, имеющих противопоказания к проведению ЭГДФС. При сочетании ультразвуковых признаков ГЭР и утолщения стенки пищевода можно предположить наличие рефлюкс-эзофагита у пациента. Анализ полученных

Таблица 3
Частота ультразвуковых симптомов ГЭР

УЗИ-симптомы	Частота УЗИ-симпто- мов, %
Регургитация	93,6
Расширение диаметра пищевода после приема жидкости	94,8
Утолщение стенок пищевода	100,0

Литература:

1. Бурков С. Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний дистального отдела пищевода / С. Г. Бурков, А. Г. Арутюнов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 2. — С. 193.
 2. Кайбышева В. О. Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Шанхай, 2013) / В. О. Кайбышева, Ю. А. Кучерявый, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2014. — № 3. — С. 22–27.
 3. Клишина И. Н. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование в диагностике патологии дистального отдела пищевода / И. Н. Клишина, И. Б. Белова, В. М. Китаев // Медицинская визуализация. — 2006. — № 2. — С. 37–43.

Таблица 4
Изменение размеров дистальной части пищевода у больных ГЭРБ

Измеряемые параметры	Значения параметров	
	Min–max	M ± m
Длина	30,2–43,6	37,9 ± 6,8
Длина (после приема жидкости)	33,4–51,4	43,7 ± 8,5
Диаметр	13,2–23,1	18,3 ± 4,9
Диаметр (после приема жидкости)	14,0–27,6	21,4 ± 6,8
Толщина стенок	5,3–9,8	7,6 ± 2,3
Толщина стенок (после приема жидкости)	5,7–9,4	7,8 ± 2,1

данных показал, что в нашем исследовании диагностическая эффективность ультразвукового скрининга в выявлении ГЭР была высокой и составила: точность — 93%, чувствительность — 90%, специфичность — 94%. Кроме того, эхография может использоваться для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой противорефлюксной терапии (метод не связан с лучевой нагрузкой, что допускает его многократное повторение).

Выводы:

1. Разработанная методика трансабдоминального ультразвукового метода исследования ГЭРБ позволяет с высокой вероятностью диагностировать наличие данной патологии у пациентов.
2. ГЭРБ с помощью трансабдоминального ультразвукового метода можно верифицировать по наличию или отсутствию НФК, что при ультрасонографии выражается ГЭР, а также по изменению толщины стенок пищевода.
3. Методика транскутанного трансабдоминального ультразвукового исследования ГЭРБ является неинвазивным, доступным и практически не имеющим противопоказаний диагностическим методом, который можно проводить в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях для верификации диагноза ГЭРБ.
4. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GERD Q для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. О. Кайбышева, Ю. А. Кучерявый, А. С. Трухманов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2013. — № 21 (5). — С. 15–23.
5. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: пособие для врачей / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов [и др.]. — М., 2005.
6. AskMayoExpert. Gastroesophageal reflux disease // Rochester, Minn. : Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2015.

7. Chandrasoma P. T. GERD. Reflux to esophageal adenocarcinoma / P. T. Chandrasoma, T. R. DeMeester. — Academic Press, 2006.

8. Contrast-enhanced colour-Doppler sonography versus pH-metry in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children / R. Farina, F. Pennisi, M. La Rosa [et al.] // Radiol. Med. — 2008. — Vol. 113. — P. 591–598.

9. Diagnosis of gastroesophageal reflux in childhood: comparison of ultrasonography and barium swallow / M. Di Mario, G. Bergami, G. Fariello, A. Vecchioli Scaldazza // Radiol. Med. — 2007. — Vol. 89. — P. 76–81.

10. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study / R. M. Zagari, L. Fuccio, M. A. Wallander [et al.] // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1354–1359.

11. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the

general adult Swedish population: a Kalixanda study report / J. Ronkainen, P. Aro, T. Storskrubb [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40. — P. 275–285.

12. Holloway R. H. Esophageal ultrasonography: a new view on esophageal motility / R. H. Holloway // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 146–148.

13. Madi-Szabo L. Examination of gastroesophageal reflux by transabdominal ultrasound: can a slow, trickling form of reflux be responsible for reflux esophagitis? / L. Madi-Szabo, G. Kocsis // Can. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 14, No 7. — P. 588–592.

14. Sonographic anatomy of the cervical esophagus / S. Y. Zhu, R. C. Liu, L. H. Chen [et al.] // J. Clin. Ultrasound. — 2004. — Vol. 32. — P. 163–171.

15. Yi C. H. Sleep dysfunction in patients with GERD: erosive versus nonerosive reflux disease / C. H. Yi, C. T. Hu, C. L. Chen // Am. J. Med. Sci. — 2007. — No 334. — P. 168–170.

УДК 616.329-008.63-085.242.4:547.932

RU Неинвазивная ультразвуковая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

З. З. Саатов, М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, А. М. Ахматходжаев, М. М. Якубов

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, рефлюкс-эзофагит, нижний пищеводный сфинктер, ультразвуковое исследование

Представлена клиническая эффективность трансабдоминальной ультрасонографии в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обследовано 250 пациентов с клиническими и эндоскопическими признаками гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Исследовали дистальный отдел пищевода, где определяли длину абдоминального отдела пищевода, диаметр пищевода, ширину просвета, толщину и структуру стенок. Наиболее частыми признаками гастроэзофагеального рефлюкса являлись расширение диаметра дистальной части пищевода после приема жидкости, регургитация желудочного содержимого в пищевод, признаки эзофагита в виде симметричного утолщения стенок пищевода.

УДК 616.329-008.63-085.242.4:547.932

UA Неінвазивна ультразвукова діагностика гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби

З. З. Саатов, М. М. Каримов, Г. Н. Собірова, А. М. Ахматходжаєв, М. М. Якубов

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

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, печія, рефлюкс-езофагіт, нижній стравохідний сфінктер, ультразвукове дослідження

Представлена клінічна ефективність трансабдоминальної ультрасонографії в діагностиці гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Обстежено 250 пацієнтів із клінічними та ендоскопічними ознаками гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Досліджували дистальний відділ стравоходу, де визначали довжину абдоминального відділу стравоходу, діаметр стравоходу, ширину просвіту, товщину і структуру стінок. Найбільш частими ознаками рефлюксу були розширення діаметра дистальної частини стравоходу після прийому рідини, регургітація шлункового вмісту в стравохід, ознаки езофагіту в вигляді симетричного потовщення стінок стравоходу.

EN Non-invasive ultrasound diagnosis of gastroesophageal reflux disease

Z. Z. Saatov, M. M. Karimov, G. N. Sobirova, A. M. Akhmatkhodzhaev, M. M. Yakubov

Republican specialized scientific-practical medical center of therapy and medical rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Key words: gastroesophageal reflux disease, heartburn, reflux-esophagitis, lower esophageal sphincter, ultrasound

The clinical efficacy of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease was presented in the article. 250 patients with clinical and endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease were examined. The authors examined the distal esophagus, where they determined length of abdominal esophagus, esophageal diameter, lumen width, thickness and structure of walls. It was revealed that the most common signs of gastroesophageal reflux disease were expansion of the diameter of the distal part of esophagus after ingestion of liquids, regurgitation of gastric contents into the esophagus in the form of a symmetrical thickening of the walls of esophagus.

Генотип *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты

Н. В. Ширинская¹, Е. Г. Поморгайло², Т. В. Васькина³, Н. П. Кириченко³

¹Медицинский информационно-аналитический центр,

²Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ,

³Клинический диагностический центр,

Омск, Россия

Ключевые слова: желудок, *Helicobacter pylori*, штаммы, генотип, нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и инфекция *Helicobacter pylori* являются основными общепризнанными факторами повреждения слизистой оболочки желудка. НПВП являются наиболее важными «симптоматическими» средствами, особенно при лечении ревматических заболеваний [1, 5], что определяется сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, необходимых для купирования основных симптомов, характерных для этой патологии. В то же время около трети населения в странах Европы и Северной Америки и до 90% в развивающихся странах являются хроническими носителями *Helicobacter pylori* [13, 20].

В настоящее время нет общего мнения по оптимальной тактике ведения пациентов, длительно принимающих НПВП и инфицированных *Helicobacter pylori* [6]. И проявляют ли эти факторы синергетический или антагонистический эффект — является спорным моментом [2]. Данные метаанализа J. Q. Huang и соавт. показали, что риск пепсиновых язв приблизительно в 60 раз выше у пациентов с положительными результатами исследований на *Helicobacter pylori*, принимающих НПВП [12]. Но клинические исследования С. J. Hawkey и соавт. продемонстрировали, что после эрадикации *Helicobacter pylori* заживление язвенных поражений слизистой оболочки желудка у принимающих НПВП несколько задерживается после лечения омепразолом, подразумевая, что *Helicobacter pylori* может оказывать протекторное действие в отношении НПВП-индуцированной язвы, возможно каким-либо образом стимулируя простагландины слизистой оболочки и другие защитные факторы [17].

Цель исследования — изучение штаммов *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у взрослых пациентов, принимающих НПВП.

Материалы и методы. В исследование включено 34 пациента (15 мужчин и 19 женщин, средний возраст $(56,70 \pm 1,46)$ года). Исследуемые были разделены на три группы, при этом дополнительным критерием включения в I и II группы было применение

пациентом НПВП в течение не менее 30 календарных дней, предшествовавших исследованию.

I группа — больные, получающие диклофенак в дозе 100 мг в сутки (16 человек, средний возраст $(60,30 \pm 1,28)$ года);

II группа — больные, получающие терапию мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки (11 человек, средний возраст $(58,30 \pm 1,28)$ года);

III группа — контрольная: лица, не принимающие НПВП (7 человек, средний возраст $(46,30 \pm 1,57)$ года).

Всем пациентам проводилась эзофагогастро-дуоденоскопия с взятием биопсии для дальнейшего гистологического исследования на *Helicobacter pylori* и методом полимеразной цепной реакции. Необходимо отметить, что из исследования исключались лица, которым ранее проводилась эрадикация *Helicobacter pylori* и принимавшие ингибиторы протонной помпы в течение полугода, предшествующего исследованию.

Полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки желудка фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по общепринятой методике. Генотипирование *Helicobacter pylori* осуществлялось из биоптатов антрального отдела желудка методом полимеразной цепной реакции (тест-система «Хеликопол-П» НПФ «Литех» (Россия)). Определяли наличие генов *cag A* и *bab A2*, а также полиморфизм генов *vac A* по сигнальному и среднему участку (подтипы s1/s2 и m1/m2, соответственно) и *ice A* (подтипы iceA1/iceA2).

Статистическая разработка информации исследуемого контингента включала в себя изучение штаммов *Helicobacter pylori* на фоне приема НПВП с учетом характера патологии слизистой оболочки желудка (гастриты/эрозивно-язвенные изменения). Для оценки достоверности различия (p) между выборочными долями рассчитывался t -критерий Стьюдента. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 6.0.

Таблица 1

Генотипы штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных из биоптатов слизистой оболочки желудка, по клиническим группам

Генотипы <i>Helicobacter pylori</i>	I группа		II группа		III группа	
	абс	%	абс	%	абс	%
Номер графы	1		2		3	
<i>vac A s1/m1; cag A+</i>	1	6,25	1	9,09	0	
<i>vac A s1/m1; cag A+; ice A1</i>	2	12,50	3	27,27	2	28,57
<i>vac A s1/m2; cag A-; ice A2</i>	0	0	0	0	1	14,29
<i>vac A s2/m2; cag A-; ice A2</i>	1	6,25	1	9,09	2 ^{1, 2}	28,57
<i>vac A s2/m2; cag A-;</i>	1	6,25	2	18,18	2	28,57
<i>vac A s1/m1; cag A-; ice A2</i>	1	6,25	0	0	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A+; ice A1</i>	2 ^{2, 3}	12,50	0	0	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A+; bab A-; ice A2</i>	1	6,25	0	0	0	0
<i>vac A s2/m1; cag A-; ice A1</i>	1	6,25	0	0	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A-;</i>	3 ^{2, 3}	18,75	1	9,09	0	0
<i>vac A s2/m2; cag A-; ice A1</i>	2	12,50	2	18,18	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A+; bab A</i>	1	6,25	1	9,09	0	0

Примечание. В данной таблице верхний индекс обозначает номер графы, с показателем которого имеются статистически достоверные различия.

Результаты собственных исследований. На основе полученных нами результатов были выделены 12 комбинаций генотипов *vac A*, *cag A*, *bab A2*, *ice A Helicobacter pylori* (табл. 1).

В общей структуре исследуемых биоптатов чаще всего был идентифицирован генотип *vac A s1/m1; cag A+; ice A1* (7 случаев из 34 (20,58%), $p < 0,05$). Распределение генотипов по клиническим группам оказалось достаточно гетерогенным (табл. 1).

Были проанализированы сочетания генов по аллелям сигнального и среднего участков *vac A* (*vacuolating-associated cytotoxin* – вакуолизирующего токсина) – подтипы *s1/s2* и *m1/m2* (рис. 1).

Известно, что штаммы *Helicobacter pylori* с подтипами *s1/m1* и *s1/m2* обладают наибольшим уровнем

экспрессии секреции цитотоксина, тогда как подтипам *s2/m2* свойствен меньший уровень токсичности [7]. В общей выборке чаще встречался генотип *vac A s2/m2* (38,24%). В I клинической группе в 43,75% случаев выделен *Helicobacter pylori* с наличием *vac A s1/m2* ($p < 0,05$); во второй и третьей – *vac A s2/m2* (45,46% и 57,14% соответственно; $p < 0,05$).

Ген *cag A* (*cytotoxin-associated gene*) является одним из важнейших факторов цитотоксичности, кодирует белки IV секреторной системы *Helicobacter pylori*, необходимой для транспортировки эффекторных молекул бактерии к эукариотическим клеткам [19], которые позволяют *Helicobacter pylori* модулировать метаболизм эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, включая экспрессию протоонкогенов [8]. Инфицирование *cag A*-позитивными штаммами *Helicobacter pylori* повышает риск развития воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [18].

Распределение *cag A+* по исследуемым группам представлено на рисунке 2. В группах пациентов, принимавших мелоксикам и диклофенак, *cag A+* выделялась с примерно равной частотой – 43,75% и 45,45% соответственно ($p > 0,05$), при этом в общей выборке исследуемого контингента также чаще обнаруживались штаммы *cag A-* (58%, $p > 0,05$).

Особый интерес вызывает распределение серотипов у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка и без таковых. Прежде всего, необходимо отметить, что в I клинической группе эрозивно-язвенные изменения были диагностированы в 50% случаев, во II – в 54,5%, в III – в 14,3%.

Если в общей выборке пациентов (без учета приема НПВП) эрозивно-язвенные поражения в 31,25%

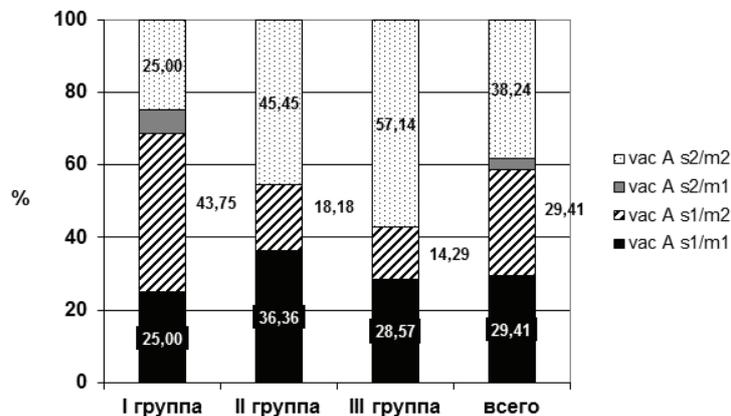


Рис. 1. Распределение вариантов генотипа *vac A Helicobacter pylori* по клиническим группам.

Таблица 2

Генотипы штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных из биоптатов слизистой оболочки желудка, в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений

Генотипы <i>Helicobacter pylori</i>	Гастрит		Эрозии	
	абс	%	абс	%
Номер графы	1		2	
<i>vac A s1/m1; cag A+</i>	1	5,56	1	6,25
<i>cac A s1/m1; cag A+; ice A1</i>	2	11,11	5 ¹	31,25
<i>vac A s1/m2; cag A-; ice A2</i>	1	5,56	0	0
<i>vac A s2/m2; cag A-; ice A2</i>	2	11,11	2	12,50
<i>vac A s2/m2; cag A-</i>	3	16,67	2	12,50
<i>vac A s1/m1; cag A-; ice A2</i>	1	5,56	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A+; ice A1</i>	0		2 ¹	12,50
<i>vac A s1/m2; cag A+; bab A; ice A2</i>	1	5,56	0	0
<i>vac A s2/m1; cag A-; ice A1</i>	1	5,56	0	0
<i>vac A s1/m2; cag A-</i>	4 ²	22,22	0	0
<i>vac A s2/m2; cag A-; ice A1</i>	1	5,56	3 ¹	18,75
<i>vac A s1/m2; cag A+; bab A</i>	1	5,56	1	6,25

Примечание. В данной таблице верхний индекс обозначает номер графы, с показателем которого имеются статистически достоверные различия.

были сопряжены с генотипом *vacA s1/m1; cagA+; ice A1* (табл. 2), то в группах, сформированных в зависимости от приема НПВП, соотношение было другим. Среди наблюдаемых I клинической группы, принимавших диклофенак, эрозивно-язвенные изменения были связаны с *cag A+* в 55,56% и *cag A-* 44,44%, во II группе, принимавших мелоксикам — 66,67% и 33,33% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Еще более интересным было распределение серотипов *vac A*. В группе принимавших диклофенак среди лиц с эрозивно-язвенными изменениями были выделены только серотипы *vac A s1/m1, vac A s1/m2*

и *vac A s2/m2* с распределением 22,2%, 33,3% и 44,4% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

А во второй группе, где пациенты принимали мелоксикам, были выделены только серотипы *vac A s1/m1* и *vac A s2/m2* с распределением 66,67% и 33,33% соответственно ($p < 0,05$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии определенных статистически значимых различий в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений и фактора приема НПВП. Отмечено достоверное влияние фактора приема НПВП на наличие определенных штаммов

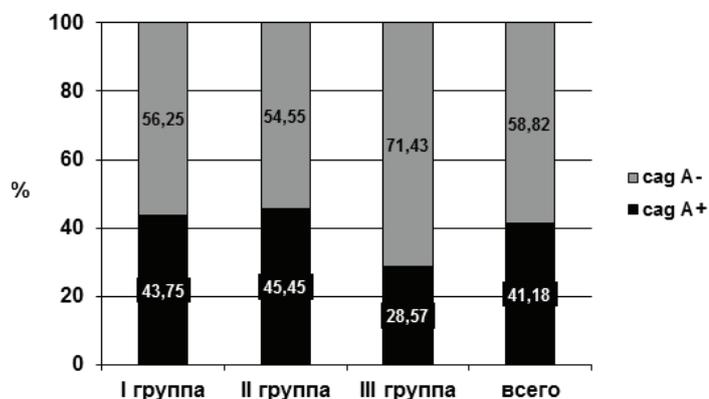


Рис. 2. Распределение вариантов генотипа *cag A Helicobacter pylori* по клиническим группам.

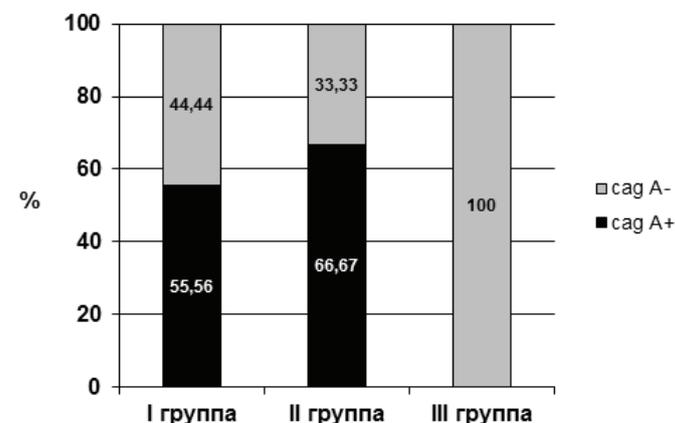


Рис. 3. Распределение вариантов генотипа *cag A Helicobacter pylori* по клиническим группам в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений.

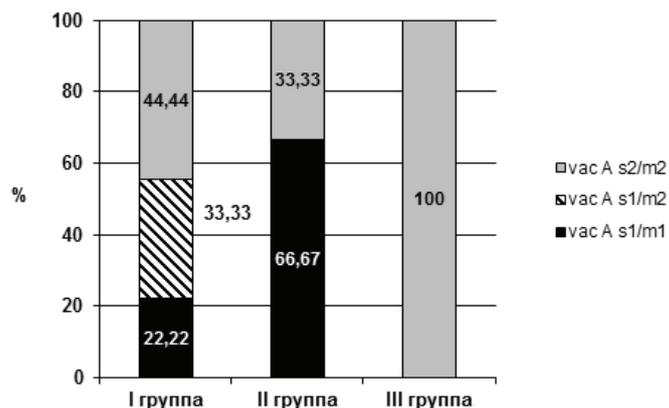


Рис. 4. Распределение вариантов генотипов *vac A Helicobacter pylori* по клиническим группам в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений.

Литература:

1. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов. — М.: Анко, 2000. — 142 с.
2. Ширинская Н. В. НПВП-гастропатия и *Helicobacter pylori*: больше вопросов, чем ответов / Н. В. Ширинская, В. А. Ахмедов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 9. — С. 116–120.
3. Aspirin inhibits the growth of *Helicobacter pylori* and enhances its susceptibility to antimicrobial agents / W. H. Wang, W. M. Wong, D. Dailidienne [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 490–495.
4. Barkin J. The relation between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. Barkin // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105, No 5A. — P. 22–27.
5. Brooks P. M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities / P. M. Brooks, R. O. Day // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 324. — P. 1716–1725.
6. Chan F. K. L. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection / F. K. L. Chan // Drug Safety. — 2005. — No 28. — P. 287–300.
7. Cover T. L. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori* / T. L. Cover, M. J. Blaser // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 10570–10575.
8. Cover T. L. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* / T. L. Cover // Mol. Microbiol. — 1996. — Vol. 20. — P. 241–246.
9. Effect of aspirin and celecoxib on *Helicobacter pylori* in vitro / H. X. Ma, W. H. Wang, W. H. Hu [et al.] // Shijie Huaren Xiaohua Zazhi. — 2006. — Vol. 14. — P. 2747–2752.
10. Effect of cyclo-oxygenase inhibitors on *Helicobacter pylori* susceptibility to metronidazole and clarithromycin / Q. Gu, H. H. Xia, W. H. Wang [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 675–681.
11. Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs / N. Hudson, M. Bal-

Helicobacter pylori при эрозивно-язвенных изменениях слизистой оболочки желудка ($p < 0,01$).

Несмотря на то, что ряд исследований *in vitro* показали, что ацетилсалициловая кислота и целекоксиб (как селективный ингибитор циклооксигеназы 2) тормозили рост *Helicobacter pylori* и уменьшали активность уреазы и вакуолизирующего токсина дозозависимым способом, тем самым указывая, что НПВП может противодействовать повреждениям слизистой оболочки желудка, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori* [3, 9, 10, 14, 15], вследствие сложных механизмов, вовлеченных в каскад цитокинов [4, 7, 11, 16], молекулярный механизм взаимодействия между *Helicobacter pylori* и НПВП во многом остается неясным и требует дальнейшего изучения на больших контингентах пациентов.

sitis, F. Filipowicz [et al.] // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P. 748–751.

12. Huang J. Q. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis / J. Q. Huang, S. Sridhar, R. H. Hunt // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 14–22.

13. Immunobiology of *Helicobacter pylori* infection / J. L. Telford, A. Covacci, R. Rappuoli [et al.] // Curr. Opin. Immunol. — 1997. — Vol. 9. — P. 498–503.

14. Inhibitory effects of aspirin and indometacin on the growth of *Helicobacter pylori* in vitro / W. H. Wang, F. L. Hu, B. C. Y. Wong [et al.] // Chin. J. Dig. Dis. — 2002. — Vol. 3. — P. 172–177.

15. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against *Helicobacter pylori* / H. Shirin, S. F. Moss, S. Kancharla [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21. — P. 1388–1393.

16. Proença-Modena J. L. *Helicobacter pylori*: phenotypes, genotypes and virulence genes / J. L. Proença-Modena, G. O. Acrani, M. Brocchi // Future Microbiol. — 2009. — Vol. 4, No 2. — P. 223–240.

17. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention / C. J. Hawkey, Z. Tulassay, L. Szczepanski [et al.] // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 1016–1021.

18. Suzuki R. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori* / R. Suzuki, S. Shiota, Y. Yamaoka // Infect. Genet. Evol. — 2012. — Vol. 12, No 2. — P. 203–213.

19. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion / S. Odenbreit, J. Puls, B. Sedlmaier [et al.] // Science. — 2000. — Vol. 287. — P. 1497–1500.

20. Walker M. M. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration / M. M. Walker, J. E. Crabtree // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 859. — P. 96–111.

RU **Генотип *Helicobacter pylori* и нестероидные противовоспалительные препараты**

Н. В. Ширинская¹, Е. Г. Поморгайло², Т. В. Васькина³, Н. П. Кириченко³

¹Медицинский информационно-аналитический центр,
²Омский государственный медицинский университет,
³Клинический диагностический центр,
Омск, Россия

Ключевые слова: желудок, *Helicobacter pylori*, штаммы, генотип, нестероидные противовоспалительные препараты

Изучали штаммы *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка у взрослых пациентов, принимающих различные нестероидные противовоспалительные препараты. Генотипирование *Helicobacter pylori* осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Результаты проведенного исследования, несмотря на некоторую гетерогенность, свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в зависимости от наличия эрозивно-язвенных изменений и фактора приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

EN **Genotype of *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs**

N. V. Shirinskaya¹, Y. G. Pomorgaylo², T. V. Vas'kina³, N. P. Kirichenko³

¹Omsk State Medical Information-Analytical Centre,
²Omsk State Medical University,
³Omsk State Medical Diagnostic Center,
Omsk, Russia

Key words: stomach, *Helicobacter pylori*, strains, genotype, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Studying strains of *Helicobacter pylori* in a mucous membrane of a stomach in adult patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs was carried out. *Helicobacter pylori* genotyping was performed by technique of polymerase chain reaction. Results of the conducted research, despite some heterogeneity, show existence of statistically significant differences depending on existence of erosive and ulcer changes and a factor of non-steroidal anti-inflammatory drugs intake.

UA **Генотип *Helicobacter pylori* і нестероїдні протизапальні препарати**

Н. В. Ширинська¹, Є. Г. Поморгайло², Т. В. Васькіна³, Н. П. Кириченко³

¹Медичний інформаційно-аналітичний центр,
²Омський державний медичний університет,
³Клінічний діагностичний центр,
Омськ, Росія

Ключові слова: шлунок, *Helicobacter pylori*, штами, генотип, нестероїдні протизапальні препарати

Вивчали штами *Helicobacter pylori* в слизовій оболонці шлунка у дорослих пацієнтів, що приймали різні нестероїдні протизапальні препарати. Генотипування *Helicobacter pylori* здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції. Результати проведеного дослідження, незважаючи на деяку гетерогенність, свідчать про наявність статистично значущих відмінностей залежно від наявності ерозивно-виразкових змін і фактора прийому нестероїдних протизапальних препаратів.