

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

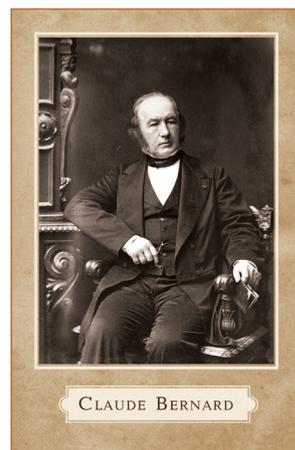
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБЛОЖКЕ



CLAUDE BERNARD

Клод Бернар (Claude Bernard) (1813–1878) — французский медик, исследователь процессов внутренней секреции, основоположник эндокринологии.

Клод Бернар работал почти во всех областях современной ему физиологии. 1843 год оказался особенно плодотворным в научном творчестве Бернара. В этом году тридцатилетний ученый публикует свои первые работы о роли в организме животных поджелудочной железы, о ее значении в переваривании жиров, в процессе усвоения пищи. Проведя классические исследования поджелудочной железы и ее роли в пищеварении, он становится одним из основоположников современной эндокринологии. В том же году Бернар защитил докторскую диссертацию о желудочном соке и его роли в питании.

До работ Клода Бернара по поджелудочной железе считали, что весь процесс пищеварения происходит в желудке. Бернар подчеркивал, что в желудке происходит только подготовка к пищеварению, а основной этап начинается под влиянием панкреатических ферментов. На рисунке представлена иллюстрация из работы Бернара (1864 г.), в которой описывалась роль сока поджелудочной железы в процессе пищеварения, особенно в гидролизе нейтрального жира. В знак признания заслуг ученого, внутренний слой клеток ацинусов поджелудочной железы был назван слоем Бернара.



Клод Бернар ввел понятие о внутренней среде организма. Выяснив значение крови и лимфы как «внутренней среды» для всех клеток, он показал, что она является источником, из которого клетки получают питательные вещества и в которую они отдают продукты своего обмена. Он указал на постоянство состава внутренней среды, что является существенным условием для жизни клеток.

Настоящей революцией в медицине явилось появление в 1864 году знаменитой книги Бернара «Introduction a l'etude de la medecine experimentale» («Введение в экспериментальную медицину»). Огромна роль Бернара в развитии экспериментальной физиологии как науки, которая может «предвидеть и действовать». Он одним из первых ввел в физиологию экспериментальный метод исследования.

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №1 от 31.08.2017 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 периодических изданий Украины «Наукова періодика України» Национальной 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: 07.11.2017

№ заказа: 3518-07

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



СОДЕРЖАНИЕ

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

ОБЗОРЫ

Значимость гормонов жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения <i>Т. Н. Христин</i>	4
---	---

Интеллектуальные медицинские системы в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы (систематический обзор) <i>А. А. Литвин</i>	10
--	----

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Преимущества и терапевтические возможности препаратов пищеварительных ферментов неживотного происхождения <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко</i>	16
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Плейотропні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот у комплексному лікуванні пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та стабільної ішемічної хвороби серця <i>Л. С. Бабінець, Н. А. Мельник</i>	22
--	----

О влиянии способа восстановления желудочно-кишечной непрерывности на функцию поджелудочной железы <i>А. П. Кошель, Н. Э. Куртсеитов, Ю. Ю. Ракина</i>	28
---	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Клиническое наблюдение IgG4-ассоциированной болезни <i>Н. Б. Губергриц, Е. А. Дядык, А. Е. Клочков, Н. В. Беляева, М. Д. Иванова, Е. А. Гинкота, Ю. Э. Чирков</i>	34
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения <i>Я. С. Циммерман</i>	42
--	----

Пробиотики и пребиотики в клинической практике <i>Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова</i>	50
--	----

Стволовые мезенхимальные клетки костного мозга в лечении язвенного колита по данным морфологических и иммунологических исследований (литературный обзор) <i>В. С. Рахметова, А. Б. Оразбаева, А. Е. Амренова</i>	59
--	----

Физиология и патология печени у беременных <i>Ю. В. Линеvский, К. Ю. Линеvская, К. А. Воронин</i>	64
---	----



Дорогие коллеги!

Наступил 2018 год. Мы все связываем с ним надежды на лучшее: на мир в Украине, благополучие в наших семьях, здоровье близких. Желаю вам всем, чтобы эти надежды исполнились.

Как всегда, мы старались подобрать в наш журнал интересные и информативные статьи. Очень актуальным, современным, важным для науки и практики является обзор проф. Т. Н. Христич (Черновцы) о патогенезе сочетания хронического панкреатита и ожирения. Уверена, что изложенная в статье информация даст «отправные точки» для перспективных направлений лечения. Очередным обзором порадовал д. мед. н. А. А. Литвин (Калининград). Этому автору присущ оригинальный взгляд на диагностику и лечение панкреатитов. Тем более, что этот подход основан на глубоком анализе современной литературы.

В разделе «Лекция для врачей» опубликована наша статья о преимуществах ферментных препаратов неживотного происхождения. Эти средства широко применяются в мире, и наши врачи должны понимать их особенности.

Раздел «Оригинальные исследования» включает две статьи: проф. Л. С. Бабинец с соавт. (Тернополь) о лечении пациентов с коморбидным течением хронического панкреатита и ИБС, а также статью проф. А. П. Кошеля с соавт. (Томск) о восстановлении близких к физиологическим условий при операциях

на поджелудочной железе. Обе статьи важны и для исследователей, и для практических врачей.

Важным и поучительным, на наш взгляд, является клиническое наблюдение аутоиммунного панкреатита. В описании проведен скурпулёзный анализ целого ряда диагностических и лечебных ошибок, приведших к тяжёлым последствиям и инвалидизации пациента.

В разделе «Не только панкреатология» опубликованы лекция корифея гастроэнтерологии проф. Я. С. Циммермана (Пермь) о печёночной энцефалопатии, лекция проф. Е. Ю. Плотниковой (Кемерово) о про- и пребиотиках. Обе статьи очень интересны для практики. Чрезвычайно глубокое исследование наших коллег из Казахстана д. мед. н. В. С. Рахметовой с соавт. (Астана) отличается новизной, тщательностью выполнения и интересными результатами. И, наконец, в лекции проф. Ю. В. Линевского с соавт. (Киев) о патологии печени у беременных ещё раз поднимается вопрос о сложных и опасных клинических ситуациях, их дифференциальной диагностике и лечении.

Приближается весенний праздник 8 Марта. Всем нашим женщинам — членам Клуба желаю здоровья, счастья, успехов!

Главный редактор,
Президент Украинского Клуба Панкреатологов,
профессор **Н. Б. Губергриц**

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

Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

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

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

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

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

роли фибринолиза, гиперурикемии, оксида азота, адипокинов и других цитокинов, определяющих общность патогенеза ХП и других заболеваний органов пищеварения, ожирения, МС и СД 2-го типа.

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

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

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

β -клеток ПЖ (эффект глюкозотоксичности), замыкающая порочный круг.

С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани сочетается с МС. Примечательно, что она, в отличие от жировой ткани другой локализации, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно соединяется с портальной системой, открывая возможности для системного воздействия адипоцитокинов на течение хронического системного воспаления в печени и ПЖ [9].

Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Это определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период). К причинам развития абдоминального ожирения можно отнести возраст после 30 лет, когда возрастает активность гипоталамуса, системы АКТГ с выделением кортизола, что приводит к длительной и излишней его секреции. Вследствие этого отмечается характерное распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Параллельно встречается артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе, с возможным развитием СД. Известно, что кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира. Вследствие этого увеличивается откладывание жира, развивается гипертрофия жировых клеток и характерное абдоминальное ожирение [5, 12]. К тому же, вместе с инсулином, глюкагоном, адреналином и гормонами жировой ткани в регуляции эндокринных процессов участвуют мужские и женские половые гормоны, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны.

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

Целью настоящего обзора литературы было рассмотреть роль гормонов жировой ткани в механизмах развития ожирения, в т. ч. при ХП, тем более что в последние годы ожирение стали рассматривать в качестве самостоятельного этиологического фактора в развитии ХП и рака ПЖ [6, 14]. Подтверждением тому может быть наличие специфических трансмембранных рецепторов к лептину, которые

выявляются не только в жировой ткани, печени, почках, но и в ПЖ, сердце и на поверхности тромбоцитов.

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

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

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

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

Апелин — недавно идентифицированный лиганд для APJ-рецепторов тонкого кишечника и гипоталамуса, пропептид, содержащий 77 аминокислотных остатков. Он расщепляется на несколько более коротких пептидов, являющихся лигандами для апелиновых рецепторов. Синтезируется не только в адипоцитах, но и в желудке, сердце, тонкой кишке и гипоталамусе. При введении в желудочки мозга апелин вызывает уменьшение потребления пищи как у сытых, так и у голодных крыс. Эти данные подтверждают возможную роль апелина в контроле пищевого поведения [20]. Комплекс апелин — APJ экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, влияя на внешнесекреторную функцию ПЖ, участвуя в регуляции фибротических процессов в печени, почках

и сердце. Гипотеза о регулирующем эффекте комплекса апелин — APJ на фибротические процессы в ПЖ основана на выявлении высокой экспрессии коллагена $\alpha 1$, коллагена 4 и уровня протеинов у мышей с ХП. В отличие от способности апелина тормозить процессы фиброза в ПЖ, в печени он их стимулирует [22]. Имеются исследования, указывающие, что апелин ингибирует панкреатическую активацию транскрипционного ядерного фактора каппа В в ацинарных и островковых клетках ПЖ [27], что демонстрирует защитный эффект апелина на ткань ПЖ при наличии хронического вялотекущего воспаления. То есть, апелинергическая система является важным компонентом, позволяющим приостановить воспалительные и фибротические изменения при ХП [18], вызванные в т. ч. гипоксией, ишемией органа [17]. Некоторые авторы рассматривают систему апелин — APJ в качестве основного медиатора оксидативного стресса в разных тканях, в т. ч. в эндотелиоцитах, что дает основание предположить, что эндогенный пептид апелин может являться фактором возникновения патологий, связанных с механизмами развития не только неалкогольной болезни печени, стеатоза ПЖ, но и формированием ИР, ожирения, МС, СД 2-го типа. Отмечается его роль в формировании кардиоваскулярной патологии (гипертрофии миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, особенно при СД 2-го типа), что важно для объяснения механизмов, определяющих клиническую картину ХП, ассоциированного с ожирением, СД 2-го типа, МС, с учетом осложнений со стороны сопутствующих заболеваний.

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

гипертриглицеридемия и снижается содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (что представляет собой «атерогенную триаду»). Следовательно, резистин может служить индикатором для определения степени тяжести ИР, ожирения, атеросклероза, интенсивности системного воспаления и при коморбидности с ХП.

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

Резистин был выделен в 2001 г. Он секретируется преимущественно преадипоцитами, в меньшей степени зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации и макрофагами [26]. Именно активированные макрофаги являются источником резистина в сыворотке крови взрослого человека, но при этом непрерывным условием является присутствие цитокинов — ФНО- α и интерлейкина (ИЛ) 6 [19, 21], что свидетельствует в пользу не только локального (в жировой ткани), но и системного характера хронического низкоуровневого воспалительного процесса.

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

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

Исходя из представленных литературных источников, большинство гормонов висцеральной жировой ткани оказывают воздействие на ткань ПЖ через реакцию иммунной системы, поддерживая персистирующее хроническое системное воспаление. Наряду с другими к ним относятся такие гормоны жировой ткани, как лептин, резистин, висфатин, адипонектин, апелин, адиполин. Различные факторы, приводящие к развитию воспалительных изменений с гибелью ацинарных клеток и заменой их адипоцитами, способствуют формированию жировой дистрофии (замене — fatty replacement) с последующим развитием стеатоза ПЖ.

Стеатоз является более широким понятием, которое включает паренхиматозное распределение жира (в ацинарных и островковых клетках), а также липоматоз ПЖ, в т. ч. возникший на фоне воспалительных изменений, происходящих в органе. Развитие таких процессов в итоге может привести к формированию жировой болезни ПЖ. Термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» предопределяет связь данного состояния с ожирением и другими компонентами МС, исключая врожденную патологию. В связи с этим, по-видимому, неалкогольная жировая болезнь ПЖ должна стать наравне с неалкогольной жировой болезнью печени составной частью МС [4, 7, 13]. В пользу данного мнения свидетельствует также достоверный

рост числа пациентов с ИР на фоне стеатоза ПЖ. В данном случае рассматривается сопряженность стеатоза и дисфункции инсулярного аппарата на фоне оказываемого триглицеридами липотоксического воздействия. Рассматривается также возможность оказания паракринного воздействия адипоцитами на инсулярный аппарат ПЖ и формирование дислипидемии, как механизмов сочетанного течения ХП и ожирения. Представленные данные свидетельствуют о достаточной активности и расширении объема научных исследований по ассоциации стеатоза ПЖ, уровня адипоцитокинов и инкреторной функции ПЖ в контексте возможного патогенеза неалкогольной жировой болезни ПЖ и участия ее в прогрессировании МС.

Литература:

1. Бабінець Л. С. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до їх корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 3 (16). — С. 23–25.
2. Бабінець Л. С. Патогенетичні аспекти порушень ліпідного обміну при хронічному панкреатиті, підходи до корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, К. Ю. Кицай // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1. — С. 16–19.
3. Беляева Н. В. Возможности комплексной терапии хронического билиарного панкреатита на фоне ожирения с включением мультинутриентных функциональных комплексов «Grinization» / Н. В. Беляева // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 4 (17). — С. 18–20.
4. Губергриц Н. Б. Жировая болезнь поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христоч, О. А. Бондаренко. — Донецк : ООО «Лебедь», 2013. — 236 с.
5. Кендзерская Т. Б. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т. Б. Кендзерская, Т. Н. Христоч, З. А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
6. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г. / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. — 2016. — № 1 (30). — С. 5–15.
7. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 4. — С. 32–37.
8. Степанова Е. В. Роль ожирения и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе инсулинорезистентности, метаболического синдрома и резистентной гипертензии / Е. В. Степанова, Н. А. Кравченко // Укр. тер. журн. — 2011. — № 4. — С. 105–113.
9. Ткач С. М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 1 (63). — С. 127–130.
10. Фадеенко Г. Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными / Г. Д. Фадеенко, К. А. Пересоленко, К. Ю. Дубров // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 1. — С. 21–25.
11. Христоч Т. Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т. Н. Христоч // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6. — С. 79–84.
12. Христоч Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христоч, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы, 2006. — 280 с.
13. Христоч Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христоч, Т. Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
14. Христоч Т. Н. Роль персистенции хронической воспалительной реакции при хроническом панкреатите в развитии рака поджелудочной железы (обзор литературы и собственные данные) / Т. Н. Христоч // Кримський терапевтичний журнал. — 2013. — № 2. — С. 15–20.
15. Шварц В. Я. Гормон резистин — возможный виновник развития диабета при ожирении / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. — 2009. — № 1. — С. 38–44.
16. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives / M. Dalamaga // Biomark Med. — 2014. — Vol. 8, No 1. — P. 107–118.
17. Han S. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E. W. Englander, G. A. Gomes // Am. J. Physiol. (Gastrointestinal and Liver Physiology). — 2013. — Vol. 305. — P. G139–150.
18. Han S. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation / S. Han, G. Wang, X. Qi // Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol.). — 2008. — Vol. 294. — P. 1832–1839.
19. Hartman H. B. Mechanisms regulating adipocyte expression of resistin / H. B. Hartman, X. Hu, K. X. Tyler // J. Biol. Chemistry. — 2002. — Vol. 277, No 22. — P. 19754–19761.

20. Knauf C. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders / C. Knauf, A. Drougard, A. Fourne // *Horm. Metab. Res.* — 2013. — Vol. 45, No 13. — P. 928–934.
21. Lazar M. A. Resistin and obesity-associated insulin resistance / M. A. Lazar // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13. — P. 18–23.
22. Melgar-Lesmes P. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells / P. Melgar-Lesmes, G. Casals, M. Pauta // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151. — P. 5306–5314.
23. Moschen A. R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, No 3. — P. 1748–1758.
24. Qiao L. SIRT1 regulates adiponectin gene expression through Foxo1-C/enhancer-binding protein alpha transcriptional complex / L. Qiao, J. Shao // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, No 52. — P. 39915–39924.
25. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance / A. Sahu // *Front. Neuroendocrinol.* — 2003. — Vol. 24, No 4. — P. 225–253.
26. Shuldier A. Resistin, obesity and insulin resistance / A. Shuldier, R. Yang, D.-W. Gong // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1345–1346.
27. Thrower E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelic, S. Z. Husain // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 484–489.

УДК 612.018.2:611-018.26]:616.37-002.2-056.527-036

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

Т. Н. Христич

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

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

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

Материалы и методы. Представлен обзор литературных источников, указывающих на значение висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности, дислипидемии, в т. ч. атерогенной, с учетом возможной инфильтрации адипоцитами ткани поджелудочной железы. Освещено участие некоторых адипоцитокиннов жировой ткани в развитии ожирения при хроническом панкреатите. Показано, что в ряде случаев гормоны висцеральной жировой ткани, проникая через воротную вену в печень, а затем в поджелудочную железу, усугубляют течение системного хронического воспаления, присущего хроническому панкреатиту, формируют стеатоз и способствуют развитию жировой болезни поджелудочной железы.

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

УДК 612.018.2:611-018.26]:616.37-002.2-056.527-036

UA **Значущість гормонів жирової тканини у розвитку коморбідності хронічного панкреатиту та ожиріння**

Т. М. Христич

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

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

Матеріали і методи. Представлено огляд літературних джерел, які вказують на значущість висцеральної жирової тканини у розвитку інсулінорезистентності, дисліпідемії, зокрема атерогенної, з урахуванням можливої інфільтрації адипоцитами тканини підшлункової залози.

Висвітлено участь деяких адипокінів жирової тканини у розвитку ожиріння при хронічному панкреатиті. Показано, що у певних випадках гормони висцеральної жирової тканини, проникаючи через ворітну вену у печінку, підшлункову залозу, погіршують перебіг системного запалення, що характерне для хронічного панкреатиту, формують стеатоз та сприяють розвитку жирової хвороби підшлункової залози.

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

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

T. N. Hristich

Bukovina State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

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

Aim is to consider the role of hormones in the adipose tissue of obesity mechanisms of metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2 in chronic pancreatitis.

Materials and methods. Literature review indicates the value of visceral fat in the development of insulin resistance, dyslipidemia, including atherogenic one, taking into account the possible infiltration of pancreatic tissue by adipocytes.

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

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

Интеллектуальные медицинские системы в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы (систематический обзор)

А. А. Литвин

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Ключевые слова: интеллектуальные системы поддержки принятия решений, искусственные нейронные сети, острый и хронический панкреатит, диагностика, лечение

Введение. Воспалительные заболевания поджелудочной железы (ПЖ) занимают первое место в структуре заболеваний ПЖ [29]. Особо остро стоит проблема своевременной диагностики, объективизации степени тяжести, прогнозирования исходов и лечения острого и хронического панкреатита (ОП и ХП). Это связано со сложностью данных заболеваний, высокой заболеваемостью и летальностью от панкреонекроза и осложнений ХП [3, 18].

Использование в клинической практике современных персональных компьютеров позволило расширить возможности прогнозирования течения и исхода ОП и ХП, поскольку стал доступным быстрый анализ относительно больших по составу и числу групп параметров заболевания [10, 22, 27]. Весьма актуальными в настоящее время считаются компьютерные системы поддержки принятия решений на основе алгоритмов, разработанных с использованием методов интеллектуального анализа медицинских данных [5, 12, 20].

Известно, что при принятии медицинских решений проблемами являются недостаточность знаний, ограниченность временных ресурсов, отсутствие возможности привлечения большого количества компетентных экспертов, неполнота информации о состоянии больного и др. [12, 20]. В настоящее время сохраняется немалый процент врачебных ошибок, сопровождаемых дальнейшей потерей здоровья больного или летальным исходом из-за неточности в оценке его состояния, усложнения процесса принятия верных решений ввиду множественности факторов и признаков заболеваний, их взаимодействий. На состояние пациента могут оказывать влияние определенные факторы не только по отдельности, но и в определенных сочетаниях. Обработать большое количество информации и выявить закономерности врачу-клиницисту зачастую не под силу. Справиться с этим может только современная вычислительная техника с соответствующим программным обеспечением [12]. В настоящее время назрела необходимость

более широкого использования различных методов компьютерной поддержки принятия решений [4, 7, 20]. Интеллектуальные системы поддержки принятия решений (СППР) позволяют врачу не только проверить собственные прогностические и диагностические предположения, но и использовать искусственный интеллект в сложных клинических случаях [7]. Одним из примеров СППР являются системы, использующие программные реализации искусственных нейронных сетей (ИНС) [1, 13].

Целью статьи явился систематический обзор литературы об эффективности различных интеллектуальных медицинских СППР на основе ИНС в диагностике и лечении воспалительных заболеваний ПЖ.

Методы. Литературный поиск. Систематический поиск литературы был проведен по онлайн-базам данных PubMed, используя строку поиска: "automatic data processing"[MeSH Terms] OR "computer systems"[MeSH Terms] OR "artificial intelligence"[MeSH Terms] OR "medical informatics"[MeSH Terms] OR "computer security"[MeSH Terms] OR "information storage and retrieval"[MeSH Terms] AND "pancreatitis"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("1990/01/01"[PDAT] : "2017/02/28"[PDAT]), а также eLibrary: «искусственные нейронные сети» И «панкреатит» в эти же сроки публикации. Полученные публикации затем рассматривали на основе predetermined критериев включения и исключения.

Критерии включения и исключения. Были включены все опубликованные в медицинских журналах работы по проблеме использования ИНС при ОП и ХП в человеческой популяции. Были исключены публикации до 1990 года, описания случаев заболевания (case reports), сообщения редколлегии (editorials) и статьи-комментарии (commentaries).

Основные понятия. ИНС являются математическими моделями, позволяющими, как правило, несколько лучше классифицировать объекты, чем стохастические модели [2, 9, 11]. Метод построения ИНС

базируется на некоторых принципах обработки информации в биологических системах. Основу каждой ИНС составляют относительно простые, в большинстве случаев однотипные элементы, имитирующие работу нейронов мозга. Каждый искусственный нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Искусственный нейрон обладает группой «синапсов» — односторонних входных связей, соединенных с выходами других искусственных нейронов, а также имеет аксон — выходную связь данного нейрона, с которой сигнал (возбуждения или торможения) поступает на синапсы следующих искусственных нейронов [2]. Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Сила синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на новых данных (режим исполнения) [9]. Нейронные сети позволяют принимать решения на основании выявляемых ими скрытых закономерностей в многомерных данных.

Нейронные сети нашли применение во многих областях человеческой деятельности, где они используются для решения многочисленных прикладных задач [9, 17]. В связи с бурным ростом технических возможностей современных компьютеров ИНС в настоящее время переживают очередной ренессанс [17]. Примеры использования компьютерного прогнозирования на основании технологии ИНС в медицине также являются достаточно многочисленными, в том числе в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии [6, 14, 15, 21, 26, 28].

Результаты. Поиск. В ходе первоначального поиска были идентифицированы 349 работ по базе данных PubMed и 45 публикаций в базе данных eLibrary, из которых 11 соответствовали нашим критериям включения и исключения (рис. 1).

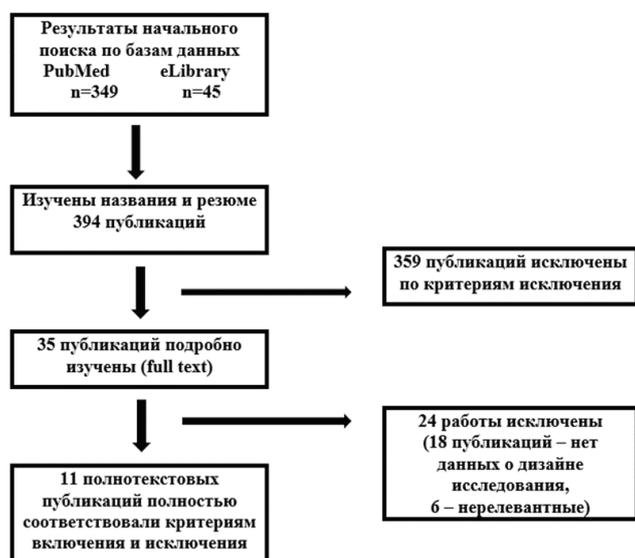


Рис. 1. Процесс отбора публикаций для анализа.

Анализ. Первую попытку прогнозирования степени тяжести ОП и обострения ХП на основе ИНС предприняли S. C. Kazmierczak et al. (1993) путем анализа активности панкреатических ферментов сыворотки крови [23]. Панкреатическая липаза оказалась лучшим прогностическим фактором тяжелого ОП, ее точность составила 82% (95% ДИ: 77–87). Точность прогнозирования при использовании значения амилазы сыворотки крови оказалась достаточно низкой — 76% (71–81), комбинация же таких показателей, как липаза и амилаза, не позволила достоверно увеличить точность созданной ИНС — прогностическая точность составила 84% (79–89).

В исследовании M. T. Keogan et al. (2002) нейросетевая модель была использована для предсказания длительности лечения ОП дольше средней, составившей 8,4 дня [24]. Поскольку большое количество (23) входных переменных относительно небольшого числа больных (n=92) создавало риск так называемого переобучения ИНС, число переменных было сокращено с помощью пошагового дискриминантного анализа с 23 до 6: дефицит жидкости; уровень креатинина в сыворотке крови; наличие тяжелого сопутствующего заболевания; артериальное давление; степень воспаления по данным КТ; уровень кальция сыворотки крови. Вышеперечисленные данные были подвергнуты нейросетевому и линейному дискриминантному анализу. ИНС показала наилучшую прогностическую точность (AUC=0,83±0,05¹) по сравнению со шкалами Ranson (AUC=0,68±0,06; P<0,02) и Balthazar (AUC=0,62±0,06; P<0,003). Однако по сравнению с линейной дискриминантной функцией значимых различий в прогнозировании длительности лечения ОП выявлено не было (AUC=0,82±0,05; P=0,53). Недостатком данной модели ИНС и всего исследования было то, что она была обучена и протестирована на одном и том же наборе данных, поэтому полученные результаты должны быть проверены в других исследованиях.

K. I. Halonen et al. (2003) на основании ретроспективного анализа историй болезни 234 пациентов с тяжелым ОП разработали две прогностических модели для предсказания возможного летального исхода при панкреонекрозе [23]. В первой модели, названной «LR4», летальный исход прогнозировался методом логистической регрессии на основании анализа четырех показателей — возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, дыхательной недостаточности и наивысшего уровня креатинина крови в течение 72 часов с момента поступления. Во вторую модель на основе ИНС («ANN8») помимо вышеупомянутых переменных были включены еще четыре: необходимость вазопрессорной поддержки, пол, индекс массы тела и самый низкий уровень гемоглобина в течение первых 72 часов после госпитализации. Прогностическая точность различных моделей была сравнена при помощи ROC-анализа. Наибольшую прогностическую точность показали «LR4» (AUC=0,862) и «ANN8» (AUC=0,847). Остальные шкалы продемонстрировали следующие

¹ Здесь и далее указаны стандартные ошибки оценки AUC.

результаты в прогнозировании летального исхода при тяжелом ОП: шкала Glasgow — $AUC=0,536$, Ranson — $AUC=0,655$, MODS — $AUC=0,781$ и APACHE II — $AUC=0,817$. Причем более простая модель «LR4», в состав которой входят четыре общепринятых показателя, имела самую высокую точность [25].

W. E. Pofahl et al. (1998) использовали ИНС для прогнозирования длительности пребывания больных панкреатитом в стационаре [31]. В своем исследовании они сравнили ИНС с системами Ranson, APACHE II по критериям чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости и точности. Входными признаками нейросети (входными нейронами) послужил 71 показатель клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, оцененный у 156 случайно отобранных больных при поступлении в стационар. Результаты на выходе из ИНС состояли из показателя «длительность пребывания в стационаре» с двумя возможными значениями « ≥ 7 суток» (тяжелый ОП) и « < 7 суток» (нетяжелый ОП). Обученная ИНС была протестирована на 39 пациентах с ОП. Авторы приводят сведения о высокой чувствительности (75%), специфичности (81%) и точности (79%) ИНС в определении степени тяжести ОП, выявляемой по прогнозируемой длительности пребывания больных в стационаре [31].

В 2007 г. R. Mofidi et al. разработали нейросетевую модель для классификации тяжести ОП, прогнозирования органной недостаточности и летального исхода [22]. Для этого авторы провели ретроспективный анализ 664 историй болезни пациентов с ОП, в том числе 181 больного с тяжелым ОП (27,3%). Для разработки ИНС использован многослойный перцептрон (четыре слоя, два из них невидимых промежуточных слоя) с обратным распространением ошибки. 60% данных выделены для обучения ИНС, 15% — тестирования, 25% — валидации. Предварительно была снижена размерность признаков пространства с 29 до 10 признаков. В итоге разработанная ИНС базировалась на 10 клинических параметрах (возраст, наличие артериальной гипотензии, двух и более признаков синдрома системной воспалительной реакции, уровень PaO_2 , лактатдегидрогеназы, глюкозы, мочевины, кальция, гематокрита и число лейкоцитов крови), определенных при госпитализации и через 48 часов. Эта модель показала существенно лучшие результаты, чем системы APACHE II и Glasgow: ИНС была более точной, чем APACHE II и Glasgow при прогнозировании тяжелого ОП ($P<0,05$ и $P<0,01$, соответственно), предсказании развития полиорганной недостаточности ($P<0,05$ и $P<0,01$) и при прогнозировании летального исхода ($P<0,05$). Данная работа отличается от рассмотренных выше включением большого количества больных ($n=664$), а также тем, что обучение и валидация были выполнены на разных группах пациентов. Не менее важным преимуществом является то, что все десять входных переменных являются доступными для дежурного врача в пределах первых 6 часов после госпитализации.

B. Andersson et al. (2011) провели исследование, целью которого явились разработка и проверка эффективности модели ИНС для раннего прогнозирования тяжести ОП [27]. Авторы провели ретроспективный анализ результатов лечения 208 пациентов с ОП (с 2002 по 2005 г., $n=139$, с 2007 по 2009 г., $n=69$). Тяжесть ОП определялась в соответствии с критериями, предложенными на конференции по ОП в Атланте. Из 23 потенциальных показателей тяжести ОП авторы с помощью ИНС отобрали шесть наиболее информативных критериев: продолжительность болевого приступа, уровень креатинина крови, гемоглобин, аланинаминотрансфераза, частота сердечных сокращений и лейкоциты крови. Площадь под ROC-кривой у нейросетевой модели составила 0,92 (95% ДИ: 0,85–0,99), 0,84 (0,76–0,92) — у логистической регрессии ($P=0,030$, χ^2) и 0,63 (0,50–0,76) — при оценке тяжести ОП с помощью APACHE II ($P<0,001$, χ^2). Авторы заключили, что разработанная ими ИНС на основании полученных при поступлении пациента в стационар данных является достаточно точной для прогнозирования тяжести ОП [27].

П. И. Миронов с соавт. (2011) также оценили возможности ИНС в определении тяжести состояния и прогнозировании исходов ОП [10]. В исследование были включены 100 пациентов с тяжелым ОП, находившихся под наблюдением авторов с 2004 по 2010 г. Для построения ИНС были выбраны 33 параметра по 5 категориям (демографические данные, физиологические переменные, лабораторные тесты, временные переменные, исходы заболевания). Впоследствии количество входных данных было уменьшено путем пошагового логистического регрессионного анализа до 6. Использовались стандартные трехслойные перцептроны с соединением каждого из скрытых и выходных нейронов со всеми элементами предыдущего слоя. Нейронные сети были обучены на всех случаях из базы данных с использованием алгоритма обратного распространения ошибки. Авторами заключено, что предиктивная способность ИНС ($AUC=0,83\pm 0,04$) в ранней идентификации группы пациентов, угрожаемых по развитию тяжелого ОП, существенно ($P<0,001$, χ^2) превосходит возможности оценочных систем Ranson ($AUC=0,55\pm 0,06$), Glasgow ($AUC=0,58\pm 0,06$), ТФС ($AUC=0,53\pm 0,06$), APACHE II ($AUC=0,58\pm 0,06$) и критериев УЗИ/КТ ($AUC=0,68\pm 0,06$). При прогнозировании риска развития летального исхода авторами выявлено, что площадь под ROC-кривой для ИНС равнялась $0,83\pm 0,04$, шкалы Ranson — $0,55\pm 0,06$, Glasgow — $0,58\pm 0,06$, ТФС — $0,53\pm 0,06$, APACHE II — $0,58\pm 0,06$, SOFA — $0,72\pm 0,05$ и критериев УЗИ/КТ — $0,68\pm 0,06$. Прогностическая ценность ИНС при определении риска развития летального исхода оказалась выше всех остальных систем ($P<0,001$ для шкал Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II, $P=0,033$ для критериев УЗИ/КТ, $P=0,046$ для шкалы SOFA) [10].

А. А. Литвин с соавт. (2012) разработали систему прогнозирования инфицированного панкреонекроза на основании данных обследования, полученных в первые сутки после поступления больного с ОП в стационар [6]. Для этого использованы

ретроспективные клинические, лабораторные и инструментальные данные 398 больных, находившихся на лечении с 1995 по 2005 г. Выборка из 398 объектов разделена произвольным образом на две группы: объекты первой группы использовались для обучения ИНС (298 примеров); объекты второй группы использовались для тестирования обученной ИНС (100 примеров). В целях определения валидности разработанной системы прогнозирования произведен анализ исходов в экзаменационной выборке из 128 больных с тяжелым ОП, наблюдавшихся в 2006–2008 гг. С помощью генетического алгоритма отбора признаков авторами были выделены 12 наиболее информативных признаков возможного развития инфекционных осложнений панкреонекроза: 1) время от начала заболевания до госпитализации в стационар; 2) «ранние» операции в анамнезе у больных; 3) выраженный болевой синдром (купирующийся наркотическими анальгетиками); 4) индекс массы тела; 5) частота сердечных сокращений; 6) частота дыхания; 7) острые жидкостные скопления (по данным УЗИ и КТ) или пальпируемый инфильтрат; 8) вздутие живота (по клиническим данным); 9) число палочкоядерных форм лейкоцитов крови; 10) уровень глюкозы; 11) уровень мочевины сыворотки крови; 12) эффект от интенсивной комплексной терапии в течение 24 часов госпитализации [6].

Разработанная компьютерная программа показала достаточно высокую прогностическую способность в отношении инфицированного панкреонекроза на выборке больных с тяжелым ОП: чувствительность — 85,5% (95% ДИ: 73,3–93,5), специфичность — 91,8% (83,0–96,9). Данная система явилась более точной, чем сравниваемые шкалы для определения риска инфекционных осложнений тяжелого ОП: различия с М-АРАСНЕ II и шкалой Д. А. Тагановича обнаружены с $P=0,005$, Z-критерий, со шкалой С. И. Третьяка с соавт. — $P=0,003$, Z-критерий [6].

Те же авторы также разработали систему диагностики инфицированного панкреонекроза, использующуюся в процессе динамического наблюдения за пациентами с тяжелым ОП для выявления перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный. С помощью ИНС были выделены 14 признаков, которые при использовании в качестве входных параметров ИНС позволяют с высокой вероятностью провести диагностику инфекционных осложнений панкреонекроза. В число информативных показателей вошли традиционные клинические исследования («время от начала заболевания», «ранние операции в анамнезе», «стационарное лечение ОП в анамнезе», «индекс массы тела», «температура тела», «частота сердечных сокращений», «частота дыхания», «вздутие живота», «эффект от консервативного лечения в течение 24 часов»); лабораторные показатели («лейкоциты крови», «СОЭ», «число палочкоядерных форм лейкоцитов», «глюкоза сыворотки крови») и инструментальные данные («наличие инфильтрата или жидкостных скоплений»). ИНС продемонстрировала очень хорошее

качество диагностической модели в распознавании инфицированного панкреонекроза — площадь под ROC-кривой составила 0,854 (95% ДИ: 0,791–0,917). ИНС в исследуемой выборке больных продемонстрировала чувствительность 81,8% (75,3–88,3), специфичность — 89,0% (83,5–94,5). При сравнительном изучении диагностических возможностей ИНС с М-АРАСНЕ II, Infection Probability Score и ССВР 3–4 выявлены статистически значимые различия — $P=0,03$, $P=0,001$ и $P=0,005$ (Z-критерий) соответственно [6].

Hong Wan-dong et al. (2013) разработали СППР на основе ИНС для прогнозирования персистирующей (более 48 часов) органной недостаточности у пациентов с ОП [32]. Выборка включала 312 пациентов с ОП, в результате факторного анализа были отобраны 13 наиболее информативных в первые сутки от момента поступления в стационар показателей. Конечная трехслойная ИНС (5–5–1) с пятью входными параметрами: возраст, гематокрит, глюкоза крови, мочевины, кальций была обучена на 312 примерах. Чувствительность обученной сети составила 81,3%, специфичность — 98,9%, точность — 96,2%. Прогностическая точность у созданной ИНС ($AUC=0,96\pm 0,02$) была статистически значимо лучше, чем построенной модели на основании логистической регрессии ($AUC=0,88\pm 0,03$, $P<0,001$, χ^2) и АРАСНЕ II ($AUC=0,83\pm 0,03$, $P<0,001$, χ^2). Авторы делают вывод, что созданная ИНС может быть полезной для прогнозирования развития персистирующей органной недостаточности у пациентов с ОП [32].

И. И. Лутфарахманов с соавт. (2016) сравнили дискриминационную способность ИНС с возможностями шкал SOFA, RISSC и АРАСНЕ для прогнозирования случаев абдоминального сепсиса у пациентов с панкреатитом. Площади под кривой операционных характеристик составили для модели нейронной сети — $0,79\pm 0,04$; шкалы SOFA — $0,76\pm 0,05$; $p=0,032$, шкалы АРАСНЕ II — $0,67\pm 0,05$; $p=0,036$, шкалы RISSC — $0,60\pm 0,06$; $p=0,001$. По заключению авторов модель ИНС позволила с высокой эффективностью прогнозировать развитие абдоминального сепсиса у больных с тяжелым ОП [8].

Y. Fei et al. (2017) использовали ИНС для прогнозирования развития тромбоза воротной вены у пациентов с панкреатитом. ИНС оказалась более точной в прогнозировании тромбоза воротной вены по сравнению с методом логистической регрессии. Площадь под ROC-кривой составила 0,849 (95% ДИ: 0,807–0,901) у ИНС, при использовании логистической регрессии — $AUC=0,716$ (95% ДИ: 0,679–0,761) [16].

Обсуждение. ИНС используются для диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями ПЖ почти 25 лет. Сначала была разработана ИНС для определения информативности лабораторных показателей в диагностике ОП и обострения ХП [23]. В последующем, основным направлением исследований явилось прогнозирование в начале заболевания тяжести ОП с выделением больных, у которых в последующем будет диагностирован нетяжелый ОП (mild acute pancreatitis) или

тяжелый ОП (severe acute pancreatitis). При этом определение тяжести ОП сначала проводилось косвенно через длительность нахождения больных в стационаре [24, 31], вероятность летального исхода [25]. В последующем исследователями была использована классификация ОП «Атланта-1992» с прогнозированием, в первую очередь, тяжелого ОП [10, 22, 27]. ИНС были также применены для предсказания возможного развития инфекционных осложнений ОП с целью их своевременной профилактики, а также для диагностики перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный панкреонекроз с целью коррекции лечения [6].

В последние годы произошло улучшение прогностической точности ИНС при ОП и обострении ХП по сравнению с традиционными шкалами (Ranson, Glasgow), шкалами тяжести физиологического состояния пациентов (APACHE II). Если в первых публикациях по использованию ИНС указанные сети не продемонстрировали значимых различий с традиционными шкалами [23–25, 31], то в последующем все авторы отметили прогностическое превосходство ИНС [6, 8, 10, 16, 22, 27, 32].

Вместе с тем все приведенные исследования по использованию ИНС в неотложной панкреатологии имеют определенные недостатки и ограничения. Во-первых, данные всех исследований оценивались

ретроспективно, что могло привести к известным смещениям в результатах. Во-вторых, данные получались в больницах различного уровня, что ставит под сомнение вопрос воспроизводимости методики на основании данных других клиник. В-третьих, размер выборки в большинстве исследований был недостаточным для проведения обучения и тестирования ИНС, не во всех исследованиях обучение и тестирование ИНС осуществлялось на разных выборках пациентов. Наконец, разработка проблемы панкреатита сильно сопряжена с появлением различных вмешивающихся факторов (конфаундеров), связанных в основном с многопричинностью развития воспалительных заболеваний ПЖ, выраженной гетерогенностью выборок пациентов с ОП и ХП. Оценить степень влияния на конечный результат различных вмешивающихся факторов обычно крайне сложно [19, 30].

Заключение. Разработка и внедрение интеллектуальных СППР на основе использования ИНС является перспективным направлением улучшения прогнозирования, диагностики ОП и ХП и их осложнений. Вместе с тем, необходимы дальнейшее совершенствование ИНС с учетом недостатков предыдущих исследований, разработка простых, точных и максимально приближенных к рабочему месту врача-специалиста компьютерных систем поддержки решений в диагностике и лечении заболеваний ПЖ.

Литература:

1. Андрейчиков А. В. Интеллектуальные информационные системы / А. В. Андрейчиков, О. Н. Андрейчикова. — М. : Финансы и статистика, 2006.
2. Боровиков В. П. Нейронные сети. Statistica Neural Networks: методология и технологии современного анализа данных / В. П. Боровиков. — М. : Горячая линия Телеком, 2008.
3. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов, А. А. Гришин. — М. : «ВИДАР», 2013.
4. Кобринский Б. А. Медицинская информатика / Б. А. Кобринский, Т. В. Зарубина. — М. : Академия, 2009.
5. Кобринский Б. А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении / Б. А. Кобринский // Врач и информационные технологии. — 2010. — № 2. — С. 39–45.
6. Литвин А. А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, О. Г. Жариков, В. А. Ковалев // Врач и информационные технологии. — 2012. — № 2. — С. 54–63.
7. Литвин А. А. Системы поддержки принятия решений в хирургии / А. А. Литвин, В. А. Литвин // Новости хирургии. — 2014. — № 1. — С. 96–100.
8. Лutfарахманов И. И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом / И. И. Лutfарахманов, П. И. Миронов // Практическая медицина. — 2016. — № 5/97. — С. 21–24.
9. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации / С. Осовский ; пер. с польск. — М. : Финансы и статистика, 2004.
10. Прогнозирование течения и исходов тяжелого острого панкреатита / П. И. Миронов, О. И. Медведев, И. Х. Ишмухаметов, Р. Д. Булатов // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 10. — С. 319–323.
11. Реброва О. Ю. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта / О. Ю. Реброва, М. Ю. Максимова, М. А. Пирадов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Приложение). — 2004. — № 12. — С. 23–28.
12. Симанков В. С. Системный анализ и современные информационные технологии в медицинских системах поддержки принятия решений / В. С. Симанков, А. А. Халафян. — М. : Бином, 2009.
13. Чубукова И. А. Data Mining / И. А. Чубукова. — М. : БИНОМ, 2008.
14. Applying data mining techniques in the development of a diagnostics questionnaire for GERD / N. Horowitz, M. Moshkowitz, Z. Halpern, M. Leshno // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, No 8. — P. 1871–1878.
15. Artificial neural networks in pancreatic disease / A. Bartosch-Härlid, B. Andersson, U. Aho [et al.] // Br. J. Surg. — 2008. — Vol. 95, No 7. — P. 817–826.
16. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis / Y. Fei, J. Hu, W. Q. Li [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2017. — Vol. 15, No 3. — P. 439–445.
17. Baskin I. I. A renaissance of neural networks in drug discovery / I. I. Baskin, D. Winkler, I. V. Tetko // Expert Opin. Drug Discov. — 2016. — Vol. 11, No 8. — P. 785–795.
18. Beger H. G. Acute pancreatitis: research and clinical management / H. G. Beger, M. Büchler. — Springer Science & Business Media, 2012.
19. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine /

- C. Castaneda, K. Nalley, C. Mannion [et al.] // *J. Clin. Bioinform.* — 2015. — Vol. 5. — P. 4.
20. Greenes R. A. Clinical decision support: the road ahead / R. A. Greenes. — Amsterdam ; Boston : Elsevier, 2007.
21. Grossi E. International experience on the use of artificial neural networks in gastroenterology / E. Grossi, A. Mancini, M. Buscema // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39, No 3. — P. 278–285.
22. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network / R. Mofidi, M. D. Duff, K. K. Madhavan [et al.] // *Surgery.* — 2007. — Vol. 141, No 1. — P. 59–66.
23. Kazmierczak S. C. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis / S. C. Kazmierczak, P. G. Catrou, F. Van Lente // *Clin. Chem.* — 1993. — Vol. 39, No 9. — P. 1960–1965.
24. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network / M. T. Keogan, J. Y. Lo, K. S. Freed [et al.] // *Acad. Radiol.* — 2002. — Vol. 9, No 4. — P. 410–419.
25. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models / K. I. Halonen, A. K. Leppäniemi, J. E. Lundin [et al.] // *Pancreatol.* — 2003. — Vol. 3, No 4. — P. 309–315.
26. Prediction of clinical outcomes using artificial neural networks for patients with acute biliary pancreatitis /

- O. Yoldaş, M. Koç, N. Karaköse [et al.] // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36, No 1. — P. 90–92.
27. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks / B. Andersson, R. Andersson, M. Ohlsson, J. Nilsson // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11, No 3. — P. 328–335.
28. Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery by data mining technologies / Y. C. Lee, W. J. Lee, T. S. Lee [et al.] // *Obesity Surg.* — 2007. — Vol. 17, No 9. — P. 1235–1241.
29. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. — John Wiley and Sons Ltd., 2009.
30. The use of intelligent database systems in acute pancreatitis — a systematic review / M. van den Heever, A. Mittal, M. Haydock, J. Windsor // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14, No 1. — P. 9–16.
31. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis / W. E. Pofahl, S. M. Walczak, E. Rhone, S. D. Izenberg // *Am. Surg.* — 1998. — Vol. 64, No 9. — P. 868–872.
32. Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / W. D. Hong, X. R. Chen, S. Q. Jin [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* — 2013. — Vol. 68, No 1. — P. 27–31.

УДК 616.37-002-07

RU **Интеллектуальные медицинские системы в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы (систематический обзор)**

А. А. Литвин

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

Ключевые слова: интеллектуальные системы поддержки принятия решений, искусственные нейронные сети, острый и хронический панкреатит, диагностика, лечение

Статья является систематическим обзором литературы об использовании интеллектуальных медицинских систем в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы. Автор приводит современные литературные данные об эффективности различных систем поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей для определения степени тяжести, диагностики, прогнозирования исходов панкреатита и его осложнений.

УДК 616.37-002-07

UA **Інтелектуальні медичні системи в діагностиці та лікуванні запальних захворювань підшлункової залози (систематичний огляд)**

А. А. Литвин

Балтійський федеральний університет ім. І. Канта, Калінінград, Росія

Ключові слова: інтелектуальні системи підтримки прийняття рішень, штучні нейронні мережі, гострий і хронічний панкреатит, діагностика, лікування

Стаття є систематичним оглядом літератури про використання інтелектуальних медичних систем в діагностиці та лікуванні запальних захворювань підшлункової залози. Автор наводить сучасні літературні дані про ефективність різних систем підтримки прийняття рішень на основі штучних нейронних мереж для визначення ступеня тяжкості, діагностики, прогнозування наслідків панкреатиту та його ускладнень.

EN **Intelligent medical systems in diagnosing and treating inflammatory diseases of the pancreas (systematic review)**

A. A. Litvin

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Key words: intelligent decision support system, artificial neural networks, acute and chronic pancreatitis, diagnostics, treatment

This paper is a systematic review of the literature on the use of intelligent medical systems in the diagnosis and treatment of acute inflammatory pancreatic diseases. The author provides modern literature data on the efficacy of decision support systems based on artificial neural networks to determine the severity, diagnosis and outcome prognosis of pancreatitis and complications.

Преимущества и терапевтические возможности препаратов пищеварительных ферментов неживотного происхождения

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

Донецкий национальный медицинский университет, Украина.

Ключевые слова: диспепсия, лечение, ферментные препараты неживотного происхождения, преимущества, Дигест 365

*Пища, которую организм не переваривает, съедает того, кто ее съел.
Абу-ль-Фарадж, сирийский поэт XIII века*

Одни из самых частых жалоб на приеме у семейного врача, врача общей практики, гастроэнтеролога — это жалобы на диспептические явления.

В переводе с греческого «диспепсия» означает: «dys» — нарушение, «peptein» — переваривать, т. е. диспепсия — это «несварение». Что же поможет при этом «несварении», как не ферментные препараты (ФП)?! Термин «диспепсия» сложился исторически, практический опыт врачей логически привел их к ФП, т. к. именно они купируют проявления диспепсии различного происхождения [20, 26].

Вообще «несварение», т. е. диспепсия, может развиваться при нарушении полостного пищеварения, мембранного пищеварения, а также при нарушениях всасывания. Если речь идет о расстройстве полостного пищеварения, т. е. нарушении гидролиза в просвете пищеварительного тракта, то это состояние называют мальдигестией, а если о нарушении мембранного пищеварения и всасывания, то — мальабсорбцией. Основной причиной мальдигестии является панкреатическая недостаточность, а в основе мальабсорбции, как правило, лежит поражение слизистой оболочки тонкой кишки. Кроме того, недостаточность мембранного пищеварения возникает также при уменьшении количества панкреатических ферментов, абсорбированных на мембране щеточной каймы энтероцитов, т. е. дефицит панкреатических ферментов участвует в патогенезе и мальдигестии, и мальабсорбции. Более редким механизмом формирования мальабсорбции является нарушение всасывания при повреждении систем активного транспорта, обеспечивающих поступление в кровь аминокислот, углеводов, жирных кислот, витаминов, минеральных веществ, воды, что наблюдается при некоторых заболеваниях, сопровождающихся поражением кровеносных (вакулиты, атеромы) или лимфатических (лимфангиоэктазия) сосудов тонкой кишки [14–16, 26].

Все варианты диспепсии в клиническом отношении делят на желудочную, кишечную и билиарную. К симптомам желудочной диспепсии относят

тяжесть, дискомфорт в эпигастрии, раннее насыщение, отрыжку, изжогу, тошноту, рвоту, снижение аппетита. Проявлениями кишечной диспепсии считают метеоризм, флатуленцию, урчание, диарею, запоры, неустойчивый стул. Синдром билиарной диспепсии характеризуется снижением аппетита, ощущением горечи во рту, нарушениями стула (запорами, поносами или их чередованием), метеоризмом, ощущением дискомфорта, тяжести, распирания в правом подреберье [10, 11, 20].

При переедании наблюдаются все три варианта диспепсии, поэтому, прежде всего, разберемся в патогенезе жалоб, развивающихся при переедании, т. е. как раз в том случае, когда объем и состав принятой пищи значительно превышают возможности собственного пищеварения. Патогенез нарушений, развивающихся при переедании, является идеальной моделью формирования и желудочной, и кишечной, и билиарной диспепсии в их взаимосвязи. Одной из первых патофизиологических реакций на переедание является дуоденостаз. Недостаточно гидролизованный химус, находящийся в двенадцатиперстной кишке (ДПК), задействует целый ряд рефлекторных возможностей для того, чтобы потребовать у поджелудочной железы (ПЖ) дополнительных ферментов. Если же ПЖ не может ответить на эти требования, то химус задерживается в дуоденальном просвете, ожидая дополнительных панкреатических ферментов. Только через некоторое время ПЖ их вновь синтезирует и экскретирует. И тогда, когда компоненты химуса подвергнутся достаточному гидролизу, их пассаж по пищеварительному тракту продолжится. Следовательно, при переедании химус задерживается в ДПК, что приводит к дуоденостазу [28].

Но вернемся к желудку. Что происходит в его полости при переедании? Напомним о дуоденопилорическом запирательном рефлексе, который был описан одним из сотрудников лаборатории И. П. Павлова — С. И. Линтваревым [9]. Рефлекс заключается в том, что при повышении давления в дуоденальном просвете развивается спазм

привратника, препятствующий эвакуации содержимого из желудка в то время, когда в ДПК еще находится определенное количество химуса. Учитывая дуоденостаз, характерный для переедания, логичным является тот факт, что этот дуоденостаз неизбежно сопровождается спазмом привратника и задержкой эвакуации из желудка. Именно дуодено- и гастростаз являются причиной тяжести, распирающего дискомфорта в верхней части живота после приема обильной, жирной пищи. Повышенное давление в полости желудка легко находит направление своего сброса. Внизу — пилороспазм, поэтому повышенное внутрижелудочное давление распространяется в пищевод, что влечет за собой появление отрыжки, изжоги, которые также являются неизменными спутниками переедания [26].

Чтобы предотвратить симптомы переедания или справиться с уже развившимися симптомами, необходимо восстановить баланс между объемом, составом принятой пищи (очень важно количество жиров), с одной стороны, и активностью панкреатических ферментов в дуоденальном просвете, с другой стороны. Если собственная ПЖ задерживает выдачу ферментов для полноценного гидролиза химуса, т. е. не справляется с предъявляемыми к ней требованиями, то необходимо добавить пищеварительные ферменты извне. Совершенно очевидно, что необходимы ФП, но в настоящее время их достаточно большое количество. Какой же выбрать именно в ситуации переедания?

Основной фактор инактивации ферментов — кислая среда желудка. Следует учитывать, что при $\text{pH} < 4,0 - 4,5$ происходит инактивация панкреатических ферментов. Так, при прохождении через кислую среду желудка «незащищенных» ферментов теряется более 80% активности липазы, более половины активности трипсина. Активность амилазы страдает меньше [1, 3, 5, 23]. Существуют следующие способы сохранения активности ферментов, входящих в ФП [5, 20, 21, 24, 28]:

- кислотоустойчивая оболочка;
- параллельное назначение антисекреторных средств (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, алюминий-содержащие антациды);
- ферменты микробного, растительного и фунгального происхождения;
- увеличение соотношения липаза/протеазы;
- соотношение колипаза/липаза не менее 1;
- ингибирование химо tripsина.

Из всех вышеперечисленных возможностей защиты ферментов от инактивации наиболее эффективным вариантом является первый [26].

Параллельное назначение с ФП антисекреторных средств при заместительной терапии до недавнего времени было достаточно популярным. Однако назначение антисекреторных средств должно продолжаться в течение такого же времени, сколько продолжается прием ФП. Если идет речь о заместительной терапии, то часто она является пожизненной. В этих условиях при длительном приеме антисекреторных средств увеличивается вероятность развития их побочных эффектов. Кроме того, длительный прием

мощных антисекреторных препаратов может усугублять метеоризм, послабление стула, имеющиеся у больных вследствие основного заболевания, например из-за хронического панкреатита [18, 19].

Особый интерес представляют ФП, созданные на основе ферментов не животного, а микробного, растительного, фунгального происхождения. Так, в Японии, где впервые были разработаны ФП неживотного происхождения, в настоящее время на фармацевтическом рынке более 80% ФП имеют бактериальную, 10% — фунгальную природу, и лишь небольшая часть ФП имеет животное происхождение [17]. Причинами такого предпочтения являются многочисленные факторы, на которых следует остановиться подробнее [25, 26].

Во-первых, ферменты растительного, бактериального и фунгального происхождения сохраняют свою активность при значительно более широком, чем животные ферменты, диапазоне pH — от 3,0 до 9,0. Следовательно, они не нуждаются в надежной кислотоустойчивой оболочке и/или в параллельном назначении антисекреторных средств [17, 20, 23]. Ферменты неживотного происхождения стабильны и активны как в кислой, так и щелочной среде [23]. Этой особенностью достигается хорошая биодоступность неживотных ФП. Например, кислотоустойчивый ферментный концентрат культуры гриба *Aspergillus oryzae* активно используется как в сочетании с ферментами ПЖ (Комбизим Форте), так и в виде самостоятельных лекарственных форм (Ораза, Луизим). Микробные гидролазы этих препаратов освобождаются из лекарственной формы в желудке, что обеспечивает более ранний и равномерный гидролиз пищевых субстратов. Поэтому, несмотря на сравнительно низкую удельную активность ферментов, энзимный концентрат из *Aspergillus oryzae* оказался эффективнее панкреатина в устранении нарушений пищеварения (по результатам копроскопии) при экспериментальной недостаточности ПЖ у крыс [23]. Особенно важна стабильность в кислой среде липазы микробного, фунгального и растительного происхождения, так как сохранение ее активности принципиально важно для обеспечения эффективности заместительной терапии. Причем, важна не только толерантность неживотной липазы к кислой среде желудка пациента, но и к закислению дуоденального содержимого при снижении продукции бикарбонатов ПЖ в случае выраженной внешнесекреторной панкреатической недостаточности [7, 28].

У нас есть практический опыт лечения ФП неживотного происхождения пациентов с хроническим панкреатитом, причем в ряде случаев в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями [2, 4, 6].

Наличие нейтральной или щелочной среды также является неблагоприятным для реализации действия традиционных ФП животного происхождения. Как правило, микросферы таких препаратов заключены в капсулу, растворяющуюся в кислой среде. Следовательно, при гипоацидности растворение капсулы замедляется, в то время как эвакуация химуса из желудка ускорена. То есть капсула в данном случае препятствует своевременному освобождению

ферментов и смешиванию их с пищевым субстратом [8, 18, 19, 21]. Поэтому у больных с гипоацидным гастритом, у перенесших резекцию желудка энзимные гранулы или микропланкетки следует перед приемом извлекать из капсулы [7]. Ферменты неживотного происхождения не нуждаются в заключении в капсулу, так как активны в широком диапазоне pH. Все же следует отметить и недостаток применяемых фунгальных липаз — угнетение их активности солями желчных кислот в физиологических концентрациях [23, 28].

Второе существенное преимущество липазы микробного происхождения — отсутствие необходимости ее активации желчными кислотами [25].

Для обеспечения липолиза животной липазой необходимо присутствие желчных кислот для активации фермента и эмульсации жиров. Поэтому традиционные ФП могут быть недостаточно эффективны при дефиците желчных кислот в ДПК (гепатогенная панкреатическая недостаточность при холестатических заболеваниях печени, при гипомоторике желчного пузыря, после холецистэктомии; в ряде случаев такой дефицит патогенетически обусловлен низкой желудочной секрецией). Конечно, эту проблему можно решить добавлением желчи или желчегонных компонентов в ФП животного происхождения (куркума и др.). Однако добавление этих компонентов в ФП имеет и негативные стороны («палка о двух концах»). Желчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого, причем в условиях кишечной микробной контаминации происходит деконъюгация желчных кислот с развитием осмотической и секреторной диареи. Желчные кислоты, вступая в энтерогепатическую циркуляцию, увеличивают функциональную нагрузку на печень. Деконъюгированные желчные кислоты оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта [1, 13, 23]. При дуоденопанкреатическом рефлюксе желчные кислоты приводят к усугублению аутолиза ПЖ. Т. е. препараты, содержащие желчь, противопоказаны при гепатитах и циррозах печени, при выраженном обострении хронического панкреатита, при эрозивно-язвенных изменениях слизистой оболочки органов пищеварения [1, 13, 23]. Но такие препараты уместны при гипомоторике желчного пузыря, в ряде случаев после холецистэктомии, при наличии запоров у больного, при низкой желудочной секреции. В последнем случае снижены влияния, стимулирующие сокращение желчного пузыря, и назначение животных ФП, содержащих желчные кислоты, может сгладить эту ситуацию [28].

Безусловно, назначение неживотных ФП, не требующих активации желчными кислотами, имеет преимущества в вышеперечисленных ситуациях. Кроме того, бактериальная (но не фунгальная) липаза не инактивируется желчными кислотами в обычных концентрациях, что важно при наличии у больных недостаточности сфинктера Одди, а также у пациентов после холецистэктомии, когда возможен избыток желчных кислот в просвете ДПК [20, 23].

Третье положительное качество ферментов микробного, фунгального и растительного происхождения — более широкая субстратная специфичность, чем у животных ферментов. Вследствие этого неживотные ФП не нуждаются в обязательном введении дополнительных гидролизующих компонентов (например, целлюлазы/гемицеллюлазы для расщепления полисахаридов растительных оболочек) [23, 28]. Но все же в состав некоторых препаратов (например Дигест 365) целлюлаза введена, чтобы усилить эффект в отношении метеоризма.

Четвертое преимущество неживотных ферментов — устойчивость к протеазам, снижающим активность липазы, и к ингибиторам ферментов ПЖ человека и животных. Таким образом, ФП микробного, растительного и фунгального происхождения удается сохранить свою активность в организме человека, то есть удерживать в нем высокий «КПД». Животные ФП, несмотря на более высокое содержание липазы в некоторых из них, на практике могут оказывать менее выраженный терапевтический эффект из-за снижения активности липазы во внутренней среде организма человека вследствие инактивации этой липазы протеазами, ингибиторами ферментов и кислой средой желудка [23, 25].

Пятое преимущество ФП неживотного происхождения — отсутствие подавления собственной панкреатической секреции пациента и даже стимулирующее влияние на нее (см. ниже). Это связано с тем, что механизмы обратной связи, которые включаются в ДПК в ответ на поступление ферментов животного происхождения, не реагируют на ФП другого происхождения из-за отличий в структуре [26].

Шестое преимущество ФП неживотного происхождения: могут применяться у больных, имеющих гиперчувствительность к панкреатину (наблюдается у 5% больных хроническим панкреатитом) [20, 23].

Среди ФП на основе неживотных ферментов предпочтение отдают микробным и фунгальным ферментам, так как их получают путем ферментации, которая является естественным процессом и осуществляется присутствующими в пище микроорганизмами. К недостаткам использования растений в качестве источников получения ферментов следует отнести трудность возделывания культур, зависимость накопления действующих веществ от климатических условий, зависимость сбора растений от времени года и др. [17]. Кроме того, вероятность аллергических реакций при использовании растительных ферментов выше, чем при назначении ФП микробного или фунгального происхождения [28].

Определенное преимущество неживотных ФП состоит также в сохранении их активности в широком диапазоне температур, что облегчает условия хранения [17, 23].

Таким образом, неживотные ферменты «не боятся» важных факторов инактивации (кислой среды желудка, дефицита желчных кислот в дуоденальном просвете). Препараты на основе ферментов неживотного происхождения не нуждаются в обеспечении таких способов сохранения активности этих ферментов, как кислотоустойчивая оболочка, увеличение

соотношения липаза/протеазы, ингибирование химотрипсина [26].

За рубежом (Япония, Германия) ФП неживотного происхождения представлены достаточно широко. Так, в Японии на основе концентрата из *Aspergillus oryzae* выпускается препарат Санзим, который обладает липо-, амило- и протеолитической активностью, стабилен в кислой и щелочной среде. В Германии выпускаются комплексные препараты на основе концентрата из *Aspergillus oryzae*: Комбизим, Элзим. В США выпускается препарат Милаза-100, обладающий амилолитическим действием, комбинированные препараты Диголаза и Розим СЛ. Во Франции выпускается липолитический препарат Липанкрил [25].

В последние годы ФП неживотного происхождения все шире входят в клиническую практику и применяются даже при заболеваниях, сопровождающихся тяжелой панкреатической недостаточностью, например при муковисцидозе. Примером такого препарата является липротамаза (США).

Первоначально препарат липротамаза был открыт и разработан компанией «Altus Pharmaceuticals», на что было потрачено 25 млн долларов США. В настоящее время липротамаза производится компанией «Anthera» под фирменным названием Sollpura в виде порошка для перорального применения. Липротамаза — биотехнологический продукт, полученный из ферментов бактериального происхождения. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности липротамазы. По результатам фазы III многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования в параллельных группах пациентов с муковисцидозом доказано, что липротамаза достоверно увеличивает индексы абсорбции жира и азота (т. е. улучшает гидролиз и усвоение жира и белка), уменьшает массу стула, хорошо переносится [22].

В 2016 г. опубликованы результаты еще одного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, показавшего эффективность препарата микробной липазы в жидкой форме для перорального применения в лечении муковисцидоза [27].

Вернемся к диспепсии при переедании. В ее патогенезе существенное значение имеет недостаток желчных кислот в дуоденальном просвете. Или их банально не хватает при наличии большого количества жиров, поступающих в ДПК, или желчный пузырь вяло сокращается и подает недостаточное количество желчных кислот для их участия в гидролизе жиров, т. е. имеет место гипомоторно-гипокинетическая дисфункция желчного пузыря. Но при назначении ФП неживотного происхождения количество желчных кислот в дуоденальном просвете не является принципиальным, т. к. ферменты для реализации своего эффекта в них не нуждаются (см. выше).

Избыточное употребление овощей и фруктов тоже вносит свой вклад в симптомы переедания. Следовательно, необходим еще один компонент ФП, который мы назначим при переедании, — целлюлаза и/или гемицеллюлаза [20]. Целлюлаза включена в состав нового препарата фунгального происхождения Дигест 365 (полный состав см. ниже) для облегчения расщепления компонентов растительных оболочек. Ведь недостаточный гидролиз мукополисахаридов клеточных оболочек овощей и фруктов приводит к брожению и метеоризму. Поэтому целлюлаза обеспечивает уменьшение метеоризма при переедании. Этот аспект действия Дигеста 365 обосновывает его эффективность при кишечной диспепсии.

Важно наличие лактазы в составе Дигеста 365. Этот компонент является основанием для лечения препаратом лактазной недостаточности (она встречается в различных странах с частотой 12–93%), которая проявляется именно кишечной диспепсией: метеоризмом, диареей при приеме продуктов, содержащих лактозу (молочный сахар). Пациенты с этой патологией должны исключать из питания молочные продукты или употреблять специальные продукты без лактозы. Но исключить все продукты, содержащие лактозу, сложно, т. к. она является очень распространенным компонентом многих из них. Заместительная терапия ФП на основе лактазы является принципиальным методом лечения гиполактазии [16].

На украинском рынке представлен упоминавшийся выше препарат Дигест 365, который представляет собой пищеварительный ферментный комплекс из продуктов дрожжевого брожения *Aspergillus oryzae* («Санте Натюрель» (А.Г.) ЛТЕЕ, Канада). Дигест 365 — это препарат, содержащий 1200 МЕ амилазы, 300 МЕ протеаз, 200 МЕ лактазы, 50 МЕ липазы, 10 МЕ целлюлазы. По липолитической активности Дигест 365 в несколько раз уступает высокоактивным препаратам панкреатина, однако все вышеперечисленные особенности неживотных ферментов, в том числе липазы, а также значительный «КПД» патогенетически обосновывают терапевтический эффект препарата при диспепсии различного происхождения (при переедании, изменении характера питания в путешествии и т. д.). Препарат может быть назначен в составе комплексной терапии пациентам с легким течением хронического панкреатита при нормальных результатах фекального эластазного теста, при диспепсии у больных сахарным диабетом, для подготовки к рентгенологическому или ультразвуковому исследованию. И, конечно, показанием для назначения препарата Дигест 365 является первичная (врожденная) и вторичная (вследствие заболеваний тонкой кишки) лактазная недостаточность.

Заканчиваем статью словами выдающегося патолога А. И. Полунина: «Врач, узнав, как природа излечивает болезни, только помогает ей» [12].

Литература:

1. Григорьев П. Я. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Леч. врач. — 2001. — № 5–6. — С. 48–50 ; 52.
2. Губергриц Н. Б. Динамика функционального состояния поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в процессе комплексной терапии с включением ферментного препарата фунгального происхождения сомиллазы / Н. Б. Губергриц, М. А. Крюк // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Укр. військ.-мед. акад.). — Київ, 2006. — Вип. 15. — С. 102–106.
3. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
4. Губергриц Н. Б. Опыт патогенетически обоснованной терапии больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением / Н. Б. Губергриц, М. А. Крюк // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 1. — С. 45–54.
5. Губергриц Н. Б. Принципы ферментной терапии в гастроэнтерологии / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 3. — С. 20–26.
6. Губергриц Н. Б. Результаты лечения хронического панкреатита Сомиллазой — ферментным препаратом фунгального происхождения / Н. Б. Губергриц, М. А. Крюк // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5. — С. 52–57.
7. Губергриц Н. Б. Ферментные препараты: от теории к практике / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич. — Донецк : Лебедь, 2002. — 44 с.
8. Ивашкин В. Т. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите / В. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 15–19.
9. Линтварев С. И. О роли жиров в переходе содержимого желудка в кишки / С. И. Линтварев. — СПб. : [Б. и.], 1901. — 86 с.
10. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2008. — Т. 1. — 416 с.
11. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2005. — 504 с.
12. Мудрые мысли о медицине и врачевании / автор композиции Я. С. Циммерман. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
13. Охлобыстин А. В. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике / А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Рус. мед. журн. — 2001. — № 13–14. — С. 598–601.
14. Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 34–38.
15. Парфенов А. И. Полиферментная заместительная терапия в лечении заболеваний кишечника / А. И. Парфенов // Справочник поликлин. врача. — 2008. — № 4. — С. 43–46.
16. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. — М. : Мед. информ. агентство, 2009. — 880 с.
17. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения / В. А. Быков, Н. Б. Демина, Н. Н. Катаева [и др.] // Хим.-фарм. журн. — 2000. — Т. 34, № 3. — С. 3–7.
18. Bruno M. J. Exocrine pancreatic insufficiency: efficacy of enzyme replacement therapy / M. J. Bruno. — Amsterdam : Thesis publishers, 1995. — 160 p.
19. Chronic pancreatitis: novel concepts in biology and therapy / Eds. M. W. Buchler [et al.]. — Berlin ; Wien : Wissenschafts-Verlag ; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 614 p.
20. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : A Blackwell Publishing Company, 2005. — 535 p.
21. Creon / Ed. M. A. Rudmann. — Hannover (Germany) : Solvay Pharmaceuticals GmbH, 2000. — 84 p.
22. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients / D. Borowitz, C. Stevens, L. R. Brettman [et al.] // J. Cyst. Fibros. — 2011. — Vol. 10, No 6. — P. 443–452.
23. Johnson C. D. Pancreatic disease: basic science and clinical management / C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London [et al.] : Springer-Verlag, 2004. — 490 p.
24. Layer P. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency / P. Layer, G. Groger // Digestion. — 1993. — Vol. 54, Suppl. 2. — P. 10–14.
25. 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.
26. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds. D. B. Adams [et al.]. — Chichester : Wiley Blackwell, 2017. — 326 p.
27. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial / J. E. Heubi, D. Schaeffer, R. C. Ahrens [et al.] // J. Pediatr. — 2016. — Vol. 176. — P. 156–161.
28. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.

УДК 577.15.01/06:615.355.036:616.33/37-008.831]036.8

RU Преимущества и терапевтические возможности препаратов пищеварительных ферментов неживотного происхождения

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

Донецкий национальный медицинский университет,
Украина

Ключевые слова: диспепсия, лечение, ферментные препараты неживотного происхождения, преимущества, Дигест 365

В статье представлен обзор литературы об особенностях и преимуществах препаратов пищеварительных ферментов неживотного происхождения, т. е. препаратов, в состав которых входят растительные, микробные или фунгальные ферменты. Патогенетически обоснованы заболевания и состояния, при которых показаны такие препараты. Изложены данные доказательных исследований, по результатам которых сделан вывод об эффективности и безопасности биотехнологического ферментного препарата бактериального происхождения в лечении муковисцидоза. Особое внимание уделено препарату Дигест 365, который включает не только амило-, протео- и липолитический ферменты, но и целлюлозу, и лактазу.

EN Advantages and therapeutic capacities of digestive enzymes preparations of non-animal origin

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Y. Klochkov,
G. M. Lukashevish, P. G. Fomenko**

Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: dyspepsia, treatment, enzyme preparations of non-animal origin, advantages, Digest 365

The article presents a literature review on the features and benefits of digestive enzymes preparations of non-animal origin, i. e. drugs which include plant, microbial or fungal enzymes. Diseases and conditions upon which such drugs are prescribed have been pathogenetically substantiated. The results of evidence studies are presented, the outcomes of which conclude that the biotechnological enzyme preparation of bacterial origin is effective and safe in the treatment of cystic fibrosis. Peculiar attention is paid to Digest 365 that contains not only amylo-, proteo- and lipolytic enzymes, but also cellulose and lactase.

УДК 577.15.01/06:615.355.036:616.33/37-008.831]036.8

UA Переваги і терапевтичні можливості препаратів травних ферментів нетваринного походження

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков,
Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко**

Донецький національний медичний університет,
Україна

Ключові слова: диспепсія, лікування, ферментні препарати нетваринного походження, переваги, Дигест 365

У статті представлений огляд літератури з особливостей та переваг препаратів травних ферментів нетваринного походження, тобто препаратів, до складу яких входять рослинні, мікробні або фунгальні ферменти. Патогенетично обґрунтовані захворювання і стани, при яких показані такі препарати. Викладено дані доказових досліджень, за результатами яких зроблено висновок про ефективність і безпеку біотехнологічного ферментного препарату бактеріального походження в лікуванні муковісцидозу. Особливу увагу приділено препарату Дигест 365, який містить не тільки аміло-, протео- і ліполітичний ферменти, але й целюлозу, і лактазу.

Плейотропні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот у комплексному лікуванні пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та стабільної ішемічної хвороби серця

Л. С. Бабінець, Н. А. Мельник

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, стабільна ішемічна хвороба серця, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, коморбідність, лікування

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) є одним з найбільш поширених, швидко прогресуючих захворювань підшлункової залози (ПЗ) (приріст до 70,0%) із високим рівнем випадків тимчасової непрацездатності й первинної інвалідизації (до 15,0%). ХП характеризується прогресуючим перебігом із наростанням функціональної недостатності ПЗ, розвитком порушень в ліпідному обміні, прооксидантно-антиоксидантній та калікреїн-кініновій (ККС) системах [2, 12]. Такі епідеміологічні дані обумовлені, головним чином, збереженням значимості основних етіологічних факторів ХП (зловживання алкоголем, наявність захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки, гіперліпідемія, що є складовою атеросклерозу, а також посилення впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища) [3, 4, 9].

Відомо про негативну дію ХП на серцево-судинну систему. Встановлено, що у 15,5% хворих із гастроентерологічними патологіями, із панкреатитами включно, має місце стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС) – стенокардія або атеросклеротичний чи постінфарктний кардіосклероз [1, 4]. На сьогодні досить актуальною і одночасно маловивченою причиною виникнення як ХП, так і СІХС є гіперліпідемія, а, точніше, дисліпідемія, яка лежить в основі атеросклерозу [7, 15, 16]. Порушення ліпідного метаболізму досить часто асоціюється з так званою ліпідною тріадою: підвищення рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) або тригліцеридів (ТГ), атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Ця тріада лежить в основі патогенезу атеросклерозу, СІХС та інших захворювань взагалі [8, 14, 20].

Відомо, що ХП у поєднанні із СІХС супроводжується порушеннями ліпідного обміну (гіпер- та дисліпідемією), найбільш вагомою серед яких є

гіпертригліцеридемія. Препарати базисної терапії (статири) пригнічують синтез холестерину, безпосередньо зменшуючи при цьому кількість ЛПНЩ. На фракції ТГ статири діють лише через певний каскад біохімічних перетворень, тобто опосередковано [10]. Було вибрано препарат, який би міг підсилювати ліпідознижувальний ефект статинів та безпосередньо впливати на гіпертригліцеридемію. Наш вибір зупинився на препараті омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК): Омакор, сертифікований FDA. Кожна капсула Омакору (1000 мг) містить 460 мг ейкозапентаєнової, 380 мг докозагексаєнової кислот та 160 мг допоміжних речовин: α -токоферолу, желатину, гліцерину. На відміну від інших препаратів цієї групи, в Омакорі омега-3 ПНЖК містяться в біохімічно активних сполуках – етилових ефірах. Гіполіпідемічна дія Омакору зумовлена здатністю ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот інгібувати активність ферментів, які відповідають за синтез ТГ у клітинах печінки [18, 19]. Також омега-3 ПНЖК мають антикоагуляційну, антиагрегантну, протизапальну, антиоксидантну та імуномодулюючу дію.

Доведено, що у хворих з коморбідним перебігом ХП та СІХС відбувається активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з одночасним розвитком недостатності антиоксидантної системи (АОС). Таким чином, дисбаланс у системі ПОЛ-АОС є пошкоджувальною ланкою в ланцюгу метаболічного контролю, він впливає на формування та прогресування ХП. Також наявність і глибина порушень у ПОЛ-АОС значною мірою визначає тяжкість перебігу захворювання. При оксидативному стресі вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, розплавляють лізосомні гранули та гранули зимогену, окиснюють ліпіди клітинних мембран, внаслідок чого починається запальна реакція із дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів і

комплемента, що, своєю чергою, активує панкреатичні проферменти [5, 13, 17].

Також відомо, що при запальному процесі в організмі активується ККС. Найбільша кількість калікреїну (КК) знаходиться в залозистих структурах, зокрема в ПЗ. Тому при пошкодженні панкреатоцитів відбуваються зміни в ККС, такі як підвищення КК та протеолітичної активності плазми крові (ПРА) та зменшення рівню α_1 -інгібітора протеаз (α_1 -ІП) і кінінази II. Також відомо, що донині ще не до кінця вивчені механізми реалізації впливу запального процесу в ПЗ на розвиток та прогресування СІХС [11]. Поєднання ХП та СІХС призводить до ряду структурних та метаболічних змін, що впливають на перебіг обох захворювань, та зумовлює необхідність розробки системного підходу до вивчення зазначених порушень у цієї групи пацієнтів [6]. Невизначеність цих механізмів залишає відкритим питання медикаментозної терапії такого контингенту хворих, що в цілому знижує ефективність лікування хворих на СІХС. Тому пошук ефективних схем лікування у цьому напрямку є актуальним для сучасної медицини.

Отже, застосування препарату омега-3 ПНЖК у стандартній базисній терапії при коморбідності ХП та СІХС є найбільш доцільним та патогенетично обґрунтованим.

Метою дослідження було дослідити ефективність курсового лікування препаратом омега-3 ПНЖК (Омакор) на корекцію ліпідних, прооксидантно-антиоксидантних порушень та дисбалансу в ККС у хворих з коморбідним перебігом ХП та СІХС.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети було відібрано 90 хворих на ХП із супутньою СІХС (стенокардія напруги I-II функціональний клас), які лікувалися в денному стаціонарі Тернопільської міської клінічної лікарні № 2. Серед них було 46 (51,2%) чоловіків віком (49,9±8,7) років та 44 жінки (48,8%) віком (52,65±6,2) років. У дослідження не включали пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця в анамнезі, інсулінозалежним цукровим діабетом, нестабільною стенокардією, тяжкою артеріальною гіпертензією, тяжкими порушеннями ритму серця та тяжкими супутніми захворюваннями.

Залежно від програм лікування хворих було поділено на дві групи: I група (45 хворих) отримувала стандартне протокольне лікування (ферментні засоби, інгібітори протонної помпи, спазмолітики, прокінетики, нітрати, блокатори β -адренорецепторів, інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, статини, антиагреганти); II група (45 хворих), окрім стандартного протокольного лікування, додатково отримувала препарат омега-3 ПНЖК (Омакор) по 2 капсули (2000 мг) 1 раз на добу протягом одного місяця. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб віком від 19 до 46 років, середній вік — (32,2±1,8) років. Серед них було 11 (55%) чоловіків та 9 (45%) жінок.

Діагноз ХП верифікували згідно із загальноприйнятими в клініці критеріями. Діагноз СІХС

встановлювали згідно із рекомендаціями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016. Функціональний клас стенокардії напруги — за класифікацією стенокардії Канадської асоціації кардіологів (1976) та за показниками велоергометрії.

Показники ліпідного обміну в сироватці крові досліджуваних хворих визначали за допомогою наборів «Lachema» на аналізаторі за такими методиками: загальний холестерин (ЗХС) — за реакцією ефірів холестерину після окиснення до перекису водню з фенолом і 4-аміноантипірином, ТГ — за реакцією з метилацетоном і амонієвими іонами після омилення гідроксидом калію, загальні ліпіди — в реакції з фосфованіловим реактивом після гідролізу сірчаної кислоти.

За формулою Фридловльда розраховували рівень ЛПНЩ:

$$\text{Холестерин ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - (0,2 \times \text{ЛПДНЩ}) \quad (1.1)$$

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2 \quad (1.2)$$

$$\text{Коефіцієнт атерогенності (КА)} = (\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ} \quad (1.3)$$

Про стан ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) до та після лікування судили за рівнем малонового альдегіду (МА), супероксиддисмутази (СОД), SH-груп, каталази та церулоплазміну (ЦП) крові.

Активність СОД визначали на підставі здатності її конкурувати з нітротетразолом синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми НАДН₂ та феназинметасульфату. Кількість ферменту визначали спектрометричним методом. За норму вважають (62,15±2,82) ум. од.

Рівень каталазної активності визначали за допомогою здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність забарвлення якого залежить від активності каталази в пробі. Норма каталазної активності в крові становить (17,48±0,87)%.

Рівні SH-груп, ЦП та МА визначали за методами Бойера, Х. Д. Равіна та В. Н. Ореховича з тіобарбітуратовою кислотою відповідно. Норма SH-груп крові — (60,5±2,13) ммоль/л, МА — (2,810±0,085) мкмоль/л, а кількість ЦП в нормі не повинна перевищувати 300 мг/л.

Визначення показників ККС проводили за наступними методиками:

– ПРА визначали за гідролізом протамінсульфату. В основі розробленого методу лежить визначення кількості аргініну, який відщеплюється від протамінсульфату під дією протеїнази плазми крові [18];

– активність КК досліджували за допомогою методу, що базується на визначенні кількості пара-нітроаніліну, який відщеплюється під дією КК від синтетичного субстрату хромозиму РК [18];

– прекалікреїн (ПКК) визначали за методом Веремеєнко, що базується на активації коаліном, інкубації з протамінсульфатом, зупинці реакції

трихлороцтовою кислотою і визначенні ПКК за рівнем аргініну [13];

– активність α_1 -ІІ та α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) визначали уніфікованим спектрофотометричним методом за гальмуванням гідролізу N-безол-L-аргінін-етилового ефіру;

– визначення активності кінінази ІІ проводили спектрофотометричним методом Фолька за розщеплюванням гіпурил- β -аргініну [13].

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результати та їх обговорення. Аналізуючи показники ліпідного обміну до та після лікування у пацієнтів двох досліджуваних груп, нами було встановлено статистично значиме покращення всього спектру параметрів ліпідограми ($p < 0,05$). У пацієнтів ІІ групи відсоткові зміни показників ліпідограми були значнішими, ніж у пацієнтів І групи, що доводить властивість омега-3 ПНЖК підсилювати гіполіпідемічну дію статинів (рис. 1).



Рис. 1. Відсоткове зменшення показників ліпідограми після проведеного лікування у хворих на ХП із супутньою СІХС у порівнювальних групах.

Зокрема, під впливом лікування прослідковувалось статистично значиме зниження рівня ТГ як у пацієнтів І групи, так і у пацієнтів ІІ групи стосовно таких показників до лікування, однак у хворих ІІ групи, які додатково приймали препарат омега-3 ПНЖК, рівень ТГ був на 15,70% нижчим, ніж у хворих І групи ($p < 0,05$). В результаті проведеного лікування відмічалось статистично значиме зниження рівню ЛПНЦ та ЛПДНЦ у двох досліджуваних групах порівняно із показниками до лікування ($p < 0,001$). Слід зауважити, що рівень ЛПНЦ і ЛПДНЦ у пацієнтів ІІ групи після лікування був статистично значимо нижчим таких показників І групи ($p < 0,05$), що доводить значний гіполіпідемічний ефект омега-3 ПНЖК. Рівень ЗКС після проведеного лікування також статистично значимо знизився у двох досліджуваних групах порівняно із показниками до лікування, проте у ІІ групі це зниження було більш значним та статистично значимим стосовно таких показників в І групи ($p < 0,05$).

Щодо ЛПВЩ, то їх концентрація під впливом лікування зростала у всіх групах порівняно із вихідним

рівнем ($p < 0,05$), однак у пацієнтів ІІ групи цей приріст був більшим на 27,48% порівняно із хворими І групи. КА після проведення лікування статистично значимо зменшувався у всіх групах порівняно із показниками до лікування ($p < 0,001$). КА після проведеного лікування також статистично більш значимо знижувався в пацієнтів ІІ групи порівняно із хворими І групи ($p > 0,05$), що ще раз доводить безпосередній вплив омега-3 ПНЖК на ліпідний обмін.

При дослідженні стану показників синдрому ПОЛ і АОС до лікування у хворих на ХП в поєднанні із СІХС було виявлено, що рівень МА як маркера інтенсифікації ПОЛ був достовірно вищим у І та ІІ досліджуваних групах порівняно з контролем і становив відповідно ($6,35 \pm 0,07$) мкмоль/л та ($6,39 \pm 0,09$) мкмоль/л. Після проведеного лікування рівень МА в І групі достовірно знизився на 1,40 мкмоль/л (22,05%), тоді як в ІІ групі цей показник достовірно знизився на 2,22 мкмоль/л (34,75%), що вказувало на більш значне пригнічення прооксидантних механізмів під впливом прийому препарату омега-3 ПНЖК (Омакор) порівняно із результатами загальноприйнятого лікування (рис. 2).

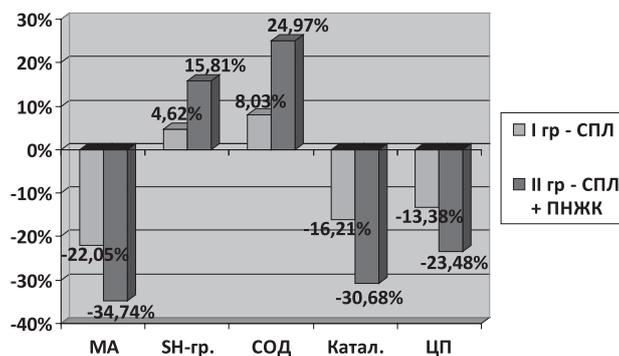


Рис. 2. Динаміка показників системи ПОЛ-АОС після проведеного лікування у хворих на ХП із супутньою СІХС у порівнювальних групах.

Також до лікування відмічалось достовірне зниження активності ферментів АОС за рівнем СОД (І група – ($39,22 \pm 0,47$) ум. од; ІІ група – ($39,52 \pm 0,45$) ум. од.) та SH-груп (І група – ($38,55 \pm 0,47$) ммоль/л; ІІ група – ($38,52 \pm 0,45$) ммоль/л) в обох досліджуваних групах порівняно із контролем. Після проведеного лікування простежувалось більш значне достовірне зростання активності СОД (на 24,98%) та підвищення рівня SH-груп (на 15,81%) у ІІ групі, тоді як у І групі ці показники зростали незначно та недостовірно.

Рівень каталази в плазмі крові до лікування у І та ІІ групах хворих був достовірно вищим порівняно із контролем ($55,72 \pm 1,12$)% та ($55,77 \pm 1,03$)% відповідно). Після проведеного лікування цей показник достовірно знизився на 16,22% у І групі та на 30,68% у ІІ групі, що засвідчило регулювальну здатність препарату ПНЖК (Омакор) щодо АОС. Щодо рівня ЦП крові в І та ІІ групах, то цей показник був підвищеним порівняно з контролем; після лікування рівень ЦП достовірно знизився у двох

досліджуваних групах (на 13,18% у I групі та на 23,48% у II групі), що довело протизапальні і коригувальні властивості ПНЖК при досліджуваній поєднаній патології (рис. 2).

На основі отриманих даних, наведених у табл. 1, можна констатувати вищу ефективність запропонованої схеми лікування, підсиленої використанням препарату омега-3 ПНЖК, порівняно із стандартним протокольним лікуванням. Рівень ПРА знизився на 11,94% у I групі та на 17,63% у II групі, рівень КК знизився на 7,52% у I групі та на 12,95% у II групі, рівень ПКК зріс на 9,56% у I групі та на 16,62% у II групі (табл. 1). Рівні цих показників після лікування в I та II групі були статистично значимо вищими відносно таких до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Стан показників ККС у хворих на ХП із супутньою СІХС до та після лікування у порівнювальних групах

Показник протеолізу	Група порівняння				
	Контроль (n=20)	I група (n=45)		II група (n=45)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ПРА, ммоль/(год·л)	31,83±0,71	55,68±0,93*	49,03±0,63*.#	55,52±0,76*	45,73±0,48*. ** $p < 0,05$
КК, мкмоль/(хв·л)	52,15±1,43	177,51±1,62*	164,16±1,63*.#	177,26±1,59*	154,31±0,84*. ** $p < 0,05$
ПКК, мкмоль/(хв·л)	72,57±1,21	36,91±0,67*	40,44±0,73*.#	36,94±0,67*	43,08±0,80*. ** $p < 0,05$
α_1 -ІП, г/л	1,41±0,02	1,98±0,06*	1,82±0,01*.#	1,98±0,02*	1,71±0,01*. ** $p < 0,05$
α_2 -МГ, г/л	1,50±0,03	0,45±0,02*	0,56±0,01*.#	0,45±0,02*	0,67±0,01*. ** $p < 0,05$
Кініназа II, мкмоль/(хв·л)	269,84±1,74	152,97±2,50*	165,44±1,16*.#	152,84±2,00*	176,10±2,12*. ** $p < 0,05$

Примітки: 1. * — статистична значимість стосовно групи контролю ($p < 0,05$);

2.# — статистична значимість стосовно таких показників після лікування в своїй групі ($p < 0,05$);

3. ** — статистична значимість стосовно I групи після лікування.

Висновки

1. Додавання до комплексної терапії хворих із коморбідним перебігом ХП та СІХС препарату омега-3 ПНЖК привело до більш значного покращення показників ліпідограми ($p < 0,05$), ніж при стандартному протокольному лікуванні.

2. Використання в комплексному лікуванні хворих на ХП в поєднанні із СІХС препарату омега-3 ПНЖК (Омакор) сприяло більш достовірному регресу прооксидантно-антиоксидантних порушень у порівнянні із стандартною загальноприйнятною терапією.

Про більш високу ефективність схеми лікування хворих на ХП в поєднанні із СІХС, підсилену використанням омега-3 ПНЖК, можна судити за рівнями α_1 -ІП та α_2 -МГ. Рівень α_1 -ІП більш значно та статистично значимо знизився у II групі порівняно із I групою на 6,04% ($p < 0,05$). Щодо рівня α_2 -МГ та кінінази II, то їх значення у групі хворих, які додатково приймали препарат омега-3 ПНЖК, статистично значимо зросло на 19,64% і 6,44% відповідно групи хворих, які отримували лише стандартне протокольне лікування ($p < 0,05$), що ще раз підкреслює ефективність і доцільність використання омега-3 ПНЖК у терапії хворих з коморбідним перебігом ХП та СІХС.

3. Додавання до комплексної терапії хворих із коморбідним перебігом ХП та СІХС препарату омега-3 ПНЖК привело до вищого рівня покращення показників ККС за дослідженими параметрами ($p < 0,05$), ніж при стандартній базисній терапії.

У перспективі подальших досліджень планується вивчити вплив омега-3 ПНЖК на показники трофологічного статусу у хворих на ХП із супутньою СІХС.

Література:

- Архій Е. Й. Особливості змін процесів травлення, лабораторних та імунологічних показників при хронічних захворюваннях підшлункової залози, поєднаних з ІХС та захворюваннями гепатобіліарної системи / Е. Й. Архій, Т. В. Мишанич, О. М. Москаль // Гастроентерологія. — 2012. — Вип. 46. — С. 56–62.
- Бабінець Л. С. Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії / Л. С. Бабінець // Вестник клуба панкреатологов. — 2014. — № 3. — С. 24–30.
- Буклис Э. Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э. Р. Буклис, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2012. — № 6. — С. 79–86.
- Буклис Э. Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э. Р. Буклис, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2014. — Т. XVI, № 6. — С. 56–61.
- Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. М. Христинич. — Донецк: ООО «Лебедь», 2013. — С. 236.
- Дієтологія / За ред. Н. В. Харченко, Г. А. Анохіної. — К.: Меридіан, 2013. — 528 с.
- Ліпідний дистрес-синдром: роль у розвитку та прогресуванні хронічного панкреатиту осіб похилого віку / Т. Б. Кендзерська, М. Ю. Коломоєць, І. В. Трефаненко, О. В. Андрусак // Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2005. — С. 93.
- Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. — К.: Четверта хвиля, 2007. — 56 с.
- Свиридюк В. З. Поліморбідність пацієнтів з хворобами органів травлення та шляхи її подолання / В. З. Свиридюк // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 4. — С. 24–29.
- Скібчик В. А. Ефективність омега-3 при лікуванні дисліпідемії у хворих, які перенесли інфаркт міокарда / В. А. Скібчик, Т. М. Соломенчук // Сімейна медицина. — 2014. — № 2. — С. 57–60.
- Суровикина М. С. Калликреин-кининовая система крови и ее активность при атеросклерозе сосудов мозга и сердца / М. С. Суровикина // Клиническая геронтология. — 2004. — № 12. — С. 27–37.
- Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірда, Л. М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. збірник. — Діпропетровськ, 2010. — Вип. 37. — С. 3–9.
- Харченко Н. В. Вільнорадикальне окиснення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н. В. Харченко // Гастроентерологія: міжвід. збірник. — Дніпропетровськ, 2013. — Вип. 32. — С. 504–509.
- Харченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з хронічним панкреатитом / Н. В. Харченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1 (27). — С. 36–39.
- Христинич Т. М. Ліпідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця / Т. М. Христинич // Гастроентерологія. — 2014. — № 3 (53). — С. 56–63.
- Христинич Т. Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т. Н. Христинич, Т. Б. Кендзерская, И. В. Трефаненко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6 (20). — С. 79–84.
- Хронічний панкреатит. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014 // Новини медицини та фармації. — 2014. — № 521. — С. 48–71.
- ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockeng, M. Pertkiewicz [et al.] // Clin. Nutr. — 2013. — Vol. 25. — P. 275–284.
- High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A. S. Tignor, B. U. Wu, T. L. Whitlock [et al.] // J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 80–86.
- The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer [et al.] // J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 42. — P. 101–119.

УДК 616.37-002.2-06:616.12-005.4]-085.27

UA **Плейотропні властивості омега-3 поліненасичених жирних кислот в комплексному лікуванні пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та стабільної ішемічної хвороби серця**

Л. С. Бабінець, Н. А. Мельник

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, стабільна ішемічна хвороба серця, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, коморбідність, лікування

Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) класу омега-3 — це речовини, що мають політропну дію на численні процеси в організмі. Метою роботи було дослідити

ефективність курсового лікування препаратом омега-3 ПНЖК на корекцію ліпідних, прооксидантно-антиоксидантних порушень та дисбалансу в калікреїн-кініновій системі у хворих з коморбідним перебігом хронічного панкреатиту (ХП) та стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС). В дослідження було включено 90 пацієнтів із ХП в поєднанні із СІХС, яких було поділено на дві групи (залежно від програм лікування): I група (45 хворих) отримувала стандартне протокольне лікування; II група (45 хворих) окрім стандартного протокольного лікування додатково отримувала препарат омега-3 ПНЖК (Омакор) по 2 капсули (2000 мг) на добу протягом одного місяця. Було доведено, що додавання до комплексної терапії хворих із коморбідністю ХП та СІХС препарату омега-3 ПНЖК в більшій мірі сприяє покращенню показників ліпідного і прооксидантно-антиоксидантного статусу та калікреїн-кінінової системи, ніж при стандартній базисній терапії.

УДК 616.37-002.2-06:616.12-005.4]-085.27

RU **Плейотропные свойства омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комплексном лечении пациентов с коморбидностью хронического панкреатита и стабильной ишемической болезни сердца**

Л. С. Бабинец, Н. А. Мельник

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, стабильная ишемическая болезнь сердца, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, коморбидность, лечение

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) класса омега-3 — это вещества, имеющие политропный механизм действия на многочисленные процессы в организме. Целью работы было исследовать эффективность курсового лечения омега-3 ПНЖК на коррекцию липидных, прооксидантно-антиоксидантных нарушений и дисбаланса в калликреин-кининовой системе у больных с коморбидным течением хронического панкреатита (ХП) и стабильной ишемической болезни сердца (СИБС). В исследование было включено 90 пациентов с ХП в сочетании с СИБС, которые были разделены на две группы (в зависимости от программ лечения): I группа (45 больных) получала стандартное протокольное лечение, II группа (45 больных) кроме стандартного протокольного лечения дополнительно получала препарат омега-3 ПНЖК (Омакор) по 2 капсулы (2000 мг) в сутки в течение одного месяца. Было доказано, что добавление к комплексной терапии больных с коморбидностью ХП и СИБС препарата омега-3 ПНЖК в большей степени способствует улучшению показателей липидного и прооксидантно-антиоксидантного статуса и калликреин-кининовой системы, чем при стандартной базисной терапии.

EN **Pleiotropic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in complex treatment of patients with comorbidity of chronic pancreatitis and stable coronary artery disease**

L. S. Babinets, N. A. Melnyk

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

Key words: chronic pancreatitis, stable coronary artery disease, omega-3 polyunsaturated fatty acids, comorbidity, treatment

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) of the class omega-3 are the substances that have a polytropic effect on different processes in the human body. The aim is to study the effectiveness of course treatment with omega-3 PUFAs for correction of lipid, prooxidative-antioxidant disorders and imbalance in the kallikrein-kinin system in patients with comorbidity of chronic pancreatitis (CP) and stable coronary artery disease (SCAD). The study included 90 patients with CP combined with SCAD who were divided into two groups (depending on the treatment program): I group (45 patients) received standard protocol treatment; II group (45 patients) additionally to standard protocol treatment received omega-3 PUFAs (Omacor) 2 capsules (2000 mg) per day during one month. It has been shown that the addition of omega-3 PUFAs to the treatment of patients with comorbidity of CP and SCAD is more conducive to improving the lipid and prooxidant-antioxidant states and kallikrein-kinin system indices than the standard basic therapy.

О влиянии способа восстановления желудочно-кишечной непрерывности на функцию поджелудочной железы

А. П. Кошель^{1,2,3}, Н. Э. Куртсеитов³, Ю. Ю. Ракина⁴

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

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

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск

⁴Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

Ключевые слова: болезни оперированного желудка, постгастрорезекционный панкреатит, реконструкция гастро-дуоденоанастомоза, поджелудочная железа, хронический панкреатит

Наблюдения многих клиницистов свидетельствуют, что люди, излеченные от заболевания желудка ценой удаления органа, не чувствуют себя здоровыми. Расстройства, развивающиеся в организме в связи с гастрэктомией, снижают у оперированных больных жизненный тонус, трудоспособность, а иногда приводят к смерти.
Цеханович Т. И. (1976) [13]

Введение. Значительная часть операций на желудке подразумевает выключение двенадцатиперстной кишки (ДПК) из пассажа пищи. При этом роль ДПК в пищеварительном конвейере важна и многофункциональна. Помимо того, что ДПК является «проводником» пищи из желудка в тонкую кишку, именно поступление пищи в ДПК организует слаженную работу поджелудочной железы, гепатобилиарного комплекса, желудка и тонкой кишки, а также других физиологических систем организма. Кроме того, в верхней части ДПК происходит ошелачивание кислого содержимого желудка и подготовка к действию панкреатических и кишечных ферментов, а в нижней части — смешивание его с панкреатическим соком и желчью, продолжение расщепления пищевых частиц, начало действия ферментов, осуществляющих мембранное пищеварение, всасывание продуктов гидролиза [12].

Согласно теории А. М. Уголева, пищеварительно-транспортный конвейер состоит из трех взаимосвязанных последовательных этапов: 1) полостное пищеварение, включающее формирование химуса и гидролиз пищевых компонентов до олиго- и мономеров, в котором ключевую роль играют ферменты поджелудочной железы; 2) мембранное пищеварение, включающее заключительный гидролиз нутриентов, происходящий на наружной мембране энтероцитов с помощью кишечных гидролаз, при этом ферменты поджелудочной железы, адсорбированные на нутриентах, продолжают играть активную роль; 3) всасывание [3].

Таким образом, ведущее значение в этой теории отводится полостному пищеварению, где важную

позицию занимают ферменты поджелудочной железы. Однако нарушение полостного пищеварения может не только быть следствием разных заболеваний поджелудочной железы, но и быть обусловленным другими причинами, в том числе оперативным выключением ДПК из пассажа пищи. В этой связи следует еще раз подчеркнуть большую роль ДПК, в которой объединены все основные пищеварительные пути: желудочный, печеночный, панкреатический и собственно тонкокишечный. Все это позволяет регулировать не только секреторную, но и моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта [9].

Нарушения функции поджелудочной железы после выключения ДПК из пассажа пищи после операции на желудке были достаточно подробно изучены В. С. Маятом, В. И. Рябовым (1969). Среди патогенетических факторов возникновения и развития хронического панкреатита после удаления желудка (части или целого) авторы выделяли: 1) острый панкреатит в послеоперационном периоде; 2) застой в ДПК и заброс ее содержимого в протоки поджелудочной железы; 3) дискинезия желчных путей, воспалительные и дегенеративные процессы в печени и желчных путях; 4) инфицирование содержимого ДПК в результате отсутствия желчного кислотного барьера, дисбактериоза; 5) нарушение обмена белков вследствие сниженного питания, дисбактериоза, приводящее к снижению образования ингибитора трипсина и дистрофическим изменениям поджелудочной железы по типу этиоинового панкреатита; 6) недостаточность секретивной стимуляции поджелудочной железы, приводящая к «загустеванию»

секрета, нарушению его оттока, образованию ретенционных кист; 7) нарушение кровоснабжения железы.

В. А. Голдин (1990) считает, что функция поджелудочной железы и печени у пациентов, перенесших резекцию желудка, претерпевает существенные изменения. Во-первых, в той или иной степени их функция нарушается еще до операции вследствие основного процесса. Во-вторых, в процессе операции, в той или иной степени, происходит травмирование поджелудочной железы. При мобилизации желудка страдает общая система кровоснабжения поджелудочной железы и иннервация, из-за чего в ближайшем и отдаленном периодах в ее тканях возникают воспалительные процессы с соответствующими функциональными нарушениями [4].

Вопросы этиологии постгастрорезекционного панкреатита остаются в центре внимания «желудочных» хирургов и подвергаются детальному изучению. При этом большинство исследователей указывают на роль выключения ДПК из пассажа пищи как главный патогенетический фактор развития панкреатита. Если о существовании других причин развития панкреатита после резекции желудка можно еще спорить, то выключение ДПК из пассажа пищи при этом сомнению не подлежит.

По данным литературы, хронический панкреатит встречается от 25 до 50% случаев у больных с болезнью оперированного желудка [1, 4, 6, 8, 10]. Вместе с тем, диагностика и лечение его являются одной из сложнейших и, к сожалению, пока нерешенных проблем гастроэнтерологии. Сложность проблемы заключается в том, что клиническая картина панкреатита у данной категории больных протекает на фоне манифестации других, более выраженных патологических постгастрорезекционных синдромов. Одним из радикальных методов коррекции данного состояния может стать операция, направленная на восстановление трансдуоденального пассажа пищи. С этой целью проф. Г. К. Жерловым разработан и внедрен в клинику способ хирургического лечения болезни оперированного желудка, заключающийся в резекции зоны гастроэнтероанастомоза и восстановлении трансдуоденального пассажа пищи с формированием арелюксного гастродуодено- или еюнодуоденоанастомоза [5, 6].

Цель исследования — оценить влияние редуоденизации по методикам Г. К. Жерлова на функцию поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне болезни оперированного желудка.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов и лечения 62 пациентов после операции на желудке с признаками болезни оперированного желудка. Показаниями для реконструктивной операции были, как правило, сочетанные постгастрорезекционные синдромы.

Так, у 29 (46,8%) пациентов превалировали признаки **демпинг-синдрома** как единственного заболевания (14) или в сочетании с другими патологическими синдромами — пептическая язва гастроэнтероанастомоза (8) и синдром приводящей петли (7).

Изолированная **пептическая язва гастроэнтероанастомоза** выявлена у 7 (11,3%) пациентов, у 8 (12,9%) она сочеталась с демпинг-синдромом, а у 4 (6,5%) — с синдромом приводящей петли. При этом у всех пациентов имели место осложнения пептической язвы. В 14 (73,7%) случаях язва осложнилась пенетрацией, в том числе в брыжейку поперечно-ободочной кишки — у 5 (35,7%) больных, в брыжейку тощей кишки — у 4 (28,6%), в поджелудочную железу — у 4 (28,6%), в поперечно-ободочную кишку — у одного (7,1%). В 4 (21,1%) случаях наблюдалось кровотечение, в двух (10,5%) — выявлена перфорация язвы.

Синдром приводящей петли осложнил течение основного патологического процесса (демпинг-синдрома или пептической язвы) у 14 (22,6%) пациентов. В 11 (78,6%) случаях имело место его сочетание с демпинг-синдромом (7) или пептической язвой анастомоза (4).

У 32 (51,6%) больных выявлены различные сопутствующие заболевания, которые требовали специальной подготовки перед оперативным вмешательством или симультанной операции.

Признаки хронического панкреатита до редуоденизации выявлены у 24 (38,7%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 19 (79,2%) больных, болевая — у 5 (20,8%). Основными жалобами у пациентов были постоянные ноющие боли в эпигастральной области, больше в левом подреберье, иррадиирующие в спину и левое плечо, усиливающиеся после приема пищи. Особое внимание уделялось экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы.

С целью выявления степени нарушения внутрисекреторной функции поджелудочной железы и изучения характера расстройств регуляции ее деятельности проводили исследование с двойной нагрузкой 50% раствором глюкозы (проба Штаубе — Трауготта). Двукратная нагрузка глюкозой представляет собой более специфическую и информативную пробу на функциональную недостаточность β -клеток по сравнению с однократной [2]. Появление у обследуемых патологических типов кривых говорит о различной степени недостаточности. Оценку гликемических кривых проводили с помощью коэффициента Бодуэна.

Качественное копрологическое исследование проводилось до и после реконструкции. Изучение копрограммы проводилось по стандартным методикам [11].

Определение уровня качества жизни оперированных пациентов оценивали с помощью специализированного опросника Gastrointestinal Quality of Life Index (Eypasch E., 1995).

Фактические данные обрабатывали методами математической статистики в среде электронных таблиц Excel. Для каждого вариационного ряда определяли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Значимость различных средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности (P) по таблице процентных точек распределения

Стьюдента в зависимости от коэффициента статистической значимости (t) и числа степеней свободы (n). На основании коэффициента t по таблице Стьюдента определяли вероятность различия (p). Различия считали значимым при $p < 0,05$, т. е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования внутрисекреторной функции поджелудочной железы до и после операции представлены на рис. 1. Как видно из приведенной диаграммы, для большинства пациентов с болезнью оперированного желудка до редуоденизации была характерна патологическая кривая (двухвершинная с равной высотой подъема и двухвершинная с преобладанием второго «пика»), что объективно свидетельствует о нарушении углеводного обмена.

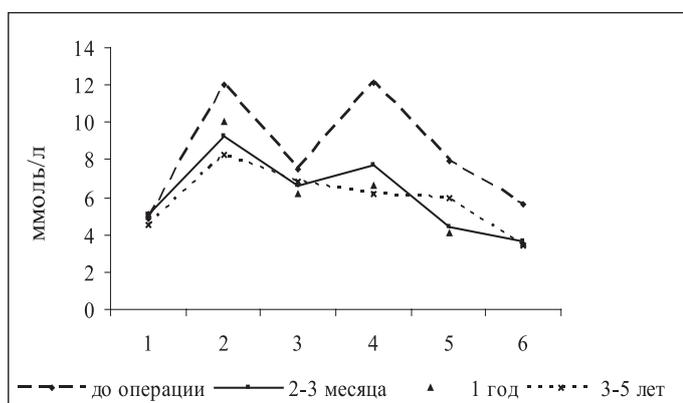


Рис. 1. Гликемические кривые у пациентов до и после операции редуоденизации.

Гипергликемический коэффициент Бодуэна в этой группе был равен ($167,6 \pm 57,2$), что превышает верхнюю границу нормы (норма 35–80%). Наибольшие показатели коэффициента Бодуэна отмечены в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома тяжелой степени, — ($214,1 \pm 13,3$), и наименьшие — у пациентов, оперированных по поводу изолированной пептической язвы и синдрома приводящей петли, — ($114,12 \pm 22,9$).

Одним из наиболее тяжелых и наглядных клинических проявлений проблем пищеварения после операции на желудке, связанных с нарушением усвоения пищи, является диарея. В анализируемой группе больных до операции диарея разной степени выраженности имела место у 28 (45,2%) пациентов. При этом у 15 (53,6%) больных стул в течение суток отмечался 3–4 раза, у 8 (28,6%) стул был жидкий до 5–6 раз в сутки и, наконец, у 5 (17,8%) больных частота стула достигала 8 и более раз. Следует заметить, что основным моментом, определяющим консистенцию и частоту стула, был характер пищи. Чаще всего диарея у больных возникала после приема сладкой, молочной, грубой, раздражающей пищи. Однако у 6 (9,7%) больных характер принимаемой пищи не оказывал влияния на частоту опорожнения кишечника. У 27 (43,5%) пациентов стул чаще был оформленный (кашицеобразный),

1–2 раза в сутки. Склонность к запорам отмечали 6 (9,7%) больных.

Конечно, частота стула демонстрирует проблемы в системе пищеварения, вместе с тем, наиболее достоверным и объективным критерием возникшей мальабсорбции является копрограмма. Подавляющее большинство обследованных имели различные нарушения процессов переваривания.

Наличие нейтрального жира у 50 (80,6%) пациентов, выделяемого с испражнениями, свидетельствует о нарушениях в первой фазе расщепления жиров.

Поступивший с пищей нейтральный жир, если он принят в умеренном количестве (не более 100 г), усваивается почти полностью — на 95–96%. При этом нейтральный жир в копрограммах почти или полностью отсутствует. Остатки жировой пищи обнаруживаются в виде мыл (щелочные и щелочноземельные соли жирных кислот). Так как расщепляющий жиры фермент липаза выделяется преимущественно с соком поджелудочной железы, то заболевания этого органа ведут к нарушению усвоения жира и в копрограмме появляется значительное количество его капель.

Присутствие в значительных количествах в экскрементах клетчатки и крахмала у 46 (74,2%) больных указывает на нарушение утилизации углеводов.

Результаты копрологического исследования пациентов до редуоденизации приведены в табл. 1.

Таблица 1
Копрограмма пациентов до редуоденизации

	–	–/+	+	++
Растительная клетчатка неперевариваемая	4	12	32	14
Растительная клетчатка перевариваемая	21	14	17	10
Мышечные волокна без исчерченности	15	12	24	11
Мышечные волокна с исчерченностью	8	16	19	19
Жир нейтральный	12	7	27	16
Крахмал	16	6	22	18

Проведенное исследование качества жизни пациентов с болезнью оперированного желудка перед операцией показало следующее. Средний гастроинтестинальный индекс до редуоденизации составил ($97,5 \pm 3,4$) балла. При этом самыми низкими были показатели у пациентов после гастрэктомии — ($92,5 \pm 5,3$) балла и в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома, — ($89,2 \pm 5,1$) балла.

Более высоко свое качество жизни оценили пациенты, оперированные по поводу пептической язвы, — ($100,5 \pm 4,8$) балла.

Всем пациентам была выполнена операция по редуоденизации с применением еюногастропластики или с формированием прямого гастродуоденоанастомоза по методикам Г. К. Жерлова (2009).

В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у 9 (14,5%) пациентов. Одним из основных осложнений раннего послеоперационного

периода после редуоденизации были моторно-эвакуаторные расстройства, которые возникли у 6 (9,7%) пациентов.

В раннем послеоперационном периоде (10–14 сут) отмечается некоторое снижение уровня качества жизни, особенно по шкалам психического состояния и физическому состоянию. Общий балл составил $96,8 \pm 6,1$. Такая картина, на наш взгляд, была связана с операционной травмой, сопровождающейся болью, ограничением мобильности и пр.

В послеоперационном периоде проба Штаубе — Трауготта проведена 53 пациентам в разные сроки после операции. Результаты ее представлены на рис. 1. На приведенной выше диаграмме видно, что большинство пациентов, обследованных в отдаленные сроки после операции, имеют правильную гликемическую кривую.

Вместе с тем следует заметить, что гипергликемический коэффициент Бодуэна в течение года после операции оставался повышенным. Так, через 3 мес. после операции он составил $(98,1 \pm 18,5)\%$, через 1 год — $(89,1 \pm 21,2)\%$ (при норме 35–80%).

У 7 (13,2%) пациентов в сроки до одного года сохранялась патологическая кривая с преобладанием второго пика. Через 3–5 лет после операции патологических типов гликемической кривой не отмечено, а коэффициент Бодуэна в эти сроки равнялся $(77,6 \pm 6,4)\%$, что соответствует нормальным показателям.

Данные копрограммы практически не отличались от дооперационных.

Через 3 мес. после операции у 35 (66%) из 53 пациентов стул был оформленный (реже кашицеобразный), 1–2 раза в сутки. У 8 (15,1%) сохранялись явления диареи, которая хорошо купировалась ограничениями в диете и приемом ферментов. Склонность к запорам прослеживалась у 8 (15,1%) пациентов. У двух больных (3,8%) сохранялись явления диареи до 3–4 раз в сутки, плохо поддававшиеся терапии. Следует заметить, что у данных пациентов перед операцией частота стула достигала 8 и более раз в сутки.

Результаты копрологического исследования пациентов через три месяца после операции приведены в табл. 2.

Таблица 2
Копрограмма пациентов через 3 мес. после редуоденизации

	-	-/+	+	++
Растительная клетчатка неперевариваемая	8	12	24	9
Растительная клетчатка перевариваемая	23	15	9	6
Мышечные волокна без исчерченности	19	12	15	7
Мышечные волокна с исчерченностью	15	15	14	9
Жир нейтральный	19	10	17	7
Крахмал	21	11	14	7

Как видно из табл. 2, уже через 3 мес. после редуоденизации отмечается положительная динамика в плане улучшения переваривания жиров и углеводов.

Таким образом, в ближайшие сроки после проведенной операции происходит постепенная нормализация кишечного пищеварения: значительно уменьшается количество непереваренных углеводов и жира, улучшается процесс переваривания белковых продуктов и растительной клетчатки, сокращается количество больных с диареей за счет нормализации пищеварения, восстанавливается консистенция стула.

Через 1 год после редуоденизации у 44 (84,6%) из 52 пациентов характер стула соответствовал физиологической норме: 1–2 раза в сутки, оформленный (реже кашицеобразный); учащенный (2–3 раза в сутки) — у одного пациента (1,9%) с выраженной диареей до операции. Сам больной отмечал значительное улучшение своего состояния. Склонность к запорам имела место у 7 (13,5%) пациентов.

Спустя один год после восстановления трансдуоденального пассажа нарушения переваривания основных ингредиентов пищи значительно уменьшились. Особенно наглядно свидетельствует об этом «нормальное» переваривание жиров и углеводов — отсутствие в копрограммах крахмала и незначительное присутствие нейтрального жира (табл. 3).

Таблица 3
Копрограмма пациентов через 1 год после редуоденизации

	-	-/+	+	++
Растительная клетчатка неперевариваемая	24	16	9	3
Растительная клетчатка перевариваемая	33	17	2	0
Мышечные волокна без исчерченности	39	12	1	0
Мышечные волокна с исчерченностью	23	29	0	0
Жир нейтральный	31	14	7	0
Крахмал	28	24	0	0

Масса тела (до 3 кг) увеличилась у 19 (36,5%) пациентов, а у 10 (19,2%) больных масса тела возросла более чем на 7 кг. Ни один из пациентов не отметил после операции снижения массы тела. Количество приемов пищи составляло 4–5 раз в сутки. Ограничивали прием сладкой пищи 3 (8,3%) пациента, которые были оперированы по поводу тяжелого демпинг-синдрома. Следует отметить, что прием умеренного количества углеводов не вызывал у них выраженных патологических симптомов.

Общий уровень качества жизни у пациентов увеличился в среднем на 7,5% и составил $(112,6 \pm 5,1)$ балла.

В сроки более 5 лет после операции редуоденизации у 39 (88,6%) из 44 обследованных пациентов стул был оформлен, 1–2 раза в сутки. У 5 (11,4%) пациентов был кашицеобразный стул, 1–2 раза, реже до 3–4 раз в сутки. На фоне приема ферментов стул у

этих пациентов нормализовался и не превышал 1–2 раза в сутки.

Характерным для копрограммы данного срока является относительное уменьшение содержания в испражнениях растительной клетчатки и мышечных волокон, что свидетельствует о нормализации панкреатического пищеварения (табл. 4).

Гастроинтестинальный индекс в эти сроки составил $(119,9 \pm 3,2)$ балла.

Заключение. Таким образом, выполнение операции редуоденизации с формированием арефлюксного гастродуоденоанастомоза, предусматривающей восстановление естественного пассажа пищи через ДПК, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита. Спустя пять лет после операции редуоденизации уровень качества жизни остается стабильно высоким и практически не отличается от показателей, достигнутых к

исходу первого года после операции. В сроки более 5 лет у 6 (25%) пациентов сохранялись признаки хронического панкреатита.

Таблица 4

Копрограмма пациентов через 1 год после редуоденизации

	-	-/+	+	++
Растительная клетчатка неперевариваемая	25	11	6	2
Растительная клетчатка перевариваемая	24	19	1	0
Мышечные волокна без исчерченности	29	12	2	1
Мышечные волокна с исчерченностью	20	22	2	0
Жир нейтральный	28	11	5	0
Крахмал	32	11	1	0

Литература:

1. Аскерханов Г. Р. Болезни оперированного желудка / Г. Р. Аскерханов, У. З. Загиров, А. С. Гаджиев. — М.: Медпрактика, 1999. — 152 с.
2. Вусик А. Н. Восстановительное лечение больных после резекции желудка по поводу язвенной болезни: автореф. дис. ... канд мед. наук / А. Н. Вусик. — Томск, 1986. — 14 с.
3. Гастроэнтерология и гепатология, диагностика и лечение / Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. — М., 2007. — С. 325–335.
4. Голдин В. А. Первичная и реконструктивная резекция желудка: монография / В. А. Голдин. — М.: Изд-во УДН, 1990. — 172 с.
5. Жерлов Г. К. Основы функциональной хирургической гастроэнтерологии: практическое руководство для врачей / Г. К. Жерлов. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009. — 274 с.
6. Жерлов Г. К. Способ лечения болезни оперированного желудка / Г. К. Жерлов, Н. Э. Куртсеитов, В. С. Агаджанов // Патент РФ №2173094. — 2003. — Бюл. № 32. — С. 18–21.
7. Зурнаджянц В. А. Некоторые изменения углеводного обмена у больных с демпинг-синдромом и у лиц, предрасположенных к нему / В. А. Зурнаджянц, В. В. Антонян, С. В. Антонян // Вестник ВолГМУ. — 2006. — Т. 2 (14). — С. 77–79.
8. Новый взгляд на патогенез демпинг-синдрома / В. П. Акимов, Л. Г. Дваладзе, А. В. Шубин [и др.] // Вестник хирургии. — 2008. — Т. 167 (6). — С. 22–25.
9. Пахомова И. Г. Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы / И. Г. Пахомова. — Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.) — 2012. — № 1. — С. 51–55.
10. Первичная еюногастропластика с концево-петлевым гастродуоденоанастомозом и включением двенадцатиперстной кишки при дистальной резекции желудка (хирургическая технология и функциональные результаты) / И. Б. Уваров, С. Р. Генрих, Д. А. Лютов [и др.] // Вестник хирургии. — 2008. — Т. 167 (1). — С. 37–42.
11. Плетнева Н. Г. Диагностические возможности копрограммы / Н. Г. Плетнева, В. И. Лещенко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 6. — С. 26–30.
12. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных с осложненным хроническим панкреатитом, сочетающимся с нарушениями моторной функции двенадцатиперстной кишки / М. Л. Рогаль, Н. В. Корочанская, Т. М. Семенихина, Л. М. Кадырова // Справочник поликлинического врача. — 2009. — № 8. — С. 63–66.
13. Цеханович Т. И. Профилактика и лечение последствий гастрэктомии / Т. И. Цеханович. — М., 1976. — 198 с.

УДК 616.33/34-089.844:616.37]-06

RU О влиянии способа восстановления желудочно-кишечной непрерывности на функцию поджелудочной железы

А. П. Кошель^{1,2,3}, Н. Э. Куртсеитов³, Ю. Ю. Ракина⁴

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

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

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск

⁴Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

Ключевые слова: болезни оперированного желудка, постгастрорезекционный панкреатит, реконструкция гастродуоденоанастомоза, поджелудочная железа, хронический панкреатит

Представлен анализ результатов хирургического лечения 62 пациентов с болезнью оперированного желудка: 41 (66,1%) мужчины и 21 (33,9%) женщины в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст $48,2 \pm 13,1$ года). Признаки хронического панкреатита выявлены у 24 (38,7%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 19 (79,2%) больных, болевая — у 5 (20,8%). Выполнение реконструктивных операций, предусматривающих восстановление естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита у 6 (25%) больных.

EN About the influence of the way of restoration of the gastrointestinal continuity on function of the pancreas

А. П. Кoшель^{1,2,3}, Н. Е. Куртсеитов³, Ю. Ю. Ракина⁴

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

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

³Siberian State Medical University, Tomsk

⁴Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

Key words: postgastrectomy syndrome, postgastrectomy pancreatitis, esophageal-intestinal anastomosis reconstruction, pancreas, chronic pancreatitis

The analysis of results of surgical treatment of 62 patients with postgastrectomy syndrome: 41 (66.1%) men and 21 (33.9%) women aged from 35 to 69 years (middle age 48.2 ± 13.1 years) has been presented. The signs of chronic pancreatitis have been revealed in 24 (38.7%) patients. Relapsing form was observed in 19 (79.2%) patients, painful — in 5 (20.8%) cases. Performance of the reconstructive operations, providing restoration of natural passage of food through duodenal gut, promoted restoration of indicators of the content of carbohydrates in blood, eliminating the basis of a variety of postgastrectomy damages, including chronic pancreatitis in 6 (25%) patients.

УДК 616.33/34-089.844:616.37]-06

UA Про вплив способу відновлення шлунково-кишкової безперервності на функцію підшлункової залози

А. П. Кошель^{1,2,3}, Н. Е. Куртсеітов³, Ю. Ю. Ракіна⁴

¹Міська клінічна лікарня № 3 ім. Б. І. Альперовича, Томськ

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

³Сибірський державний медичний університет, Томськ

⁴Сибірський федеральний науково-клінічний центр Федерального медико-біологічного агентства, Сєвєрськ, Росія

Ключові слова: хвороби оперованого шлунка, постгастрорезекційний панкреатит, реконструкція гастродуоденоанастомоза, підшлункова залоза, хронічний панкреатит

Представлений аналіз результатів хірургічного лікування 62 пацієнтів із хворобою оперованого шлунка: 41 (66,1%) чоловіка і 21 (33,9%) жінки у віці від 35 до 69 років (середній вік $48,2 \pm 13,1$ років). Ознаки хронічного панкреатиту виявлено у 24 (38,7%) пацієнтів. Рецидивуюча форма спостерігалася у 19 (79,2%) хворих, больова — у 5 (20,8%). Виконання реконструктивних операцій, що передбачають відновлення природного пасажу їжі через дванадцятипалу кишку, сприяє відновленню показників вмісту вуглеводів крові, ліквідуючи основу низки постгастрорезекційних порушень, зокрема хронічного панкреатиту у 6 (25%) хворих.

Клиническое наблюдение IgG4-ассоциированной болезни

Н. Б. Губергриц¹, Е. А. Дядык², А. Е. Клочков¹, Н. В. Беяева¹,
М. Д. Иванова², Е. А. Гинкота³, Ю. Э. Чирков⁴

¹Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)

²Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика (г. Киев)

³Одесский национальный медицинский университет

⁴Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей (г. Киев)

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит I типа, IgG4, диагностика, иммуногистохимия, лечение

Мы считаем анализ трудных клинических случаев весьма полезным, ибо именно в подобных случаях особенно ярко демонстрируется значение правильного мышления у постели больного, и, вместе с тем, это побуждает врача к активной самостоятельной мысли.

А. С. Воронов, выдающийся терапевт

IgG4-ассоциированная болезнь — это самостоятельная нозологическая единица с неизвестной этиологией и мультиорганным вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом. Описано поражение следующих органов и структур: поджелудочной железы (ПЖ); желчевыводящих путей и желчного пузыря; печени; пищевода, желудка и кишечника; забрюшинного пространства; слезных и слюнных желез; щитовидной железы; легких; почек и мочеточников; предстательной железы; молочных желез; полости носа; центральной нервной системы; миокарда, артерий и вен; лимфатических узлов; кожи; костей [1–3, 5].

Для стандартизации верификации IgG4-ассоциированной болезни приняты международные гистологические критерии (табл. 1), включающие 3 главных гистологических признака и дополнительные (малые) признаки. Иммуногистохимическое исследование выявляет вариабельную инфильтрацию IgG4-позитивными плазматическими клетками, число которых изменяется в зависимости от вовлеченного органа (рис. 1).

Органом, который наиболее часто поражается при IgG4-ассоциированной болезни, является ПЖ.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — панкреатит, который клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией и сториоформным фиброзом, терапевтически — быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды.

Выделяют 2 типа АИП: лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (ЛПСП) — АИП I типа; идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ИПКП) — АИП II типа.

Таблица 1

Главные и дополнительные гистопатологические критерии IgG4-ассоциированной болезни, минимальные диагностические критерии поражения других органов при IgG4-ассоциированной болезни. Данные международного консенсуса патологоанатомов (по Deshpande V. et al., 2012 [2], Буеверову А. О. с соавт., 2014 [1])

Три главных гистологических критерия IgG4-ассоциированной болезни
Выраженная («плотная») лимфоплазматическая инфильтрация
Фиброз, имеющий строение сториоформного, по крайней мере в центральной зоне
Облитерирующий флебит
Дополнительные гистологические особенности IgG4-ассоциированной болезни
Флебит без облитерации просвета сосуда
Увеличенное число эозинофилов в воспалительном инфильтрате
Минимальные диагностические критерии множественности поражения (вовлечения других органов) в рамках IgG4-ассоциированной болезни
Характерные гистопатологические признаки в сочетании с повышением количества IgG4-позитивных плазматических клеток в крови и соотношения уровней IgG4/IgG-общий >40%

Для ЛПСП характерны следующие признаки:

- пациенты старше 50 лет;
- преимущественно мужчины;
- равномерное распределение частоты во всем мире;

- повышенные уровни иммуноглобулинов G, G4 в сыворотке крови;
- определяются аутоантитела;
- сохранен протоковый эпителий;
- экстрапанкреатические проявления: чаще склерозирующий холангит, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз;
- позитивный ответ на кортикостероиды;
- частые рецидивы;
- ЛПСП составляет примерно 60% случаев АИП.

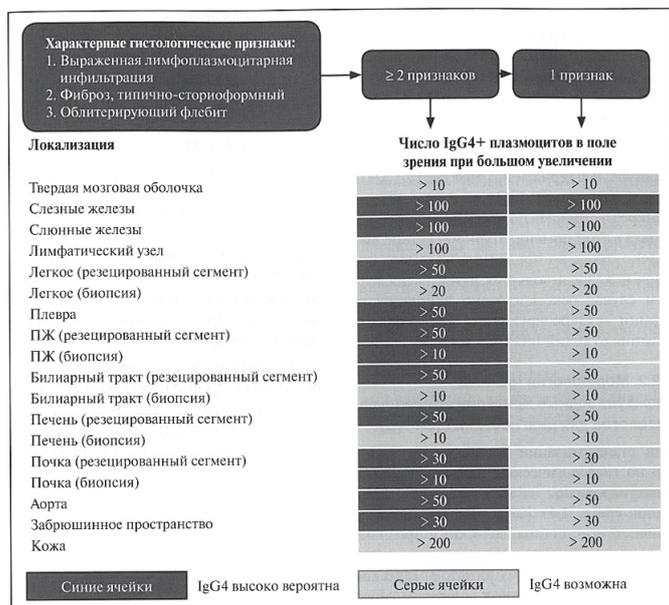


Рис. 1. Схема диагностики IgG4-ассоциированной болезни с использованием гистологических критериев (по V. Deshpande et al., 2012 [2] с изменениями А. О. Буеверова с соавт., 2014 [1]).

Частота экстрапанкреатических проявлений, по данным Японской ассоциации панкреатологов, следующая: склерозирующий холангит — 60%, склерозирующий сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, интерстициальный нефрит — 9%, лимфоаденопатия — 9%, тиреоидит — 7%, интерстициальная пневмония — 7%, псевдоопухоли — 2%.

Кроме того, для ЛПСП характерны определенные гистологические изменения: инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмодцитами, сториоформный фиброз, облитерирующий флебит.

Для ИПКП характерны следующие признаки:

- более молодые пациенты;
- чаще болеют женщины;
- преимущественно встречается в Европе и США;
- чаще нормальные уровни иммуноглобулинов G и G4 в сыворотке крови;
- аутоантитела не выявляются;
- гранулоцитарная деструкция протокового эпителия;
- часто неспецифический язвенный колит;
- позитивный ответ на кортикостероидную терапию;
- характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он выражен меньше, чем при I типе;

- типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами;
- редкость рецидивов;
- ИПКП составляет примерно 40% случаев АИП. Отличия и общие характеристики ЛПСП и ИПКП: I. Принципиальные отличия — нет. II. Меньше выражены при I типе: диффузные опухолеподобные изменения; стеноз общего желчного протока; сужение панкреатического протока; вовлечение головки ПЖ по сравнению с хвостом. III. Общее для обоих типов: стеноз общего желчного протока.

Диагностические критерии АИП меняются по мере получения новых знаний об этом заболевании; предлагаются различные схемы лечения, в основе которых неизменно находятся кортикостероиды. Консервативное лечение в большинстве случаев приводит к значительному улучшению, даже к выздоровлению, но возможны рецидивы. Международный консенсус по диагностике АИП был принят на встрече Международной ассоциации панкреатологов в Японии в 2010 г. и опубликован в 2011 г. [4].

Приводим наше клиническое наблюдение.

Больной К., 33 года, специалист ветеринарной медицины. В настоящее время с животными не контактирует (около трех лет), занимается торговлей зоотоварами, в т. ч. кормами, пищевыми добавками, ветеринарными препаратами.

Жалобы на периодическую тяжесть, дискомфорт в правой половине живота, не связанные с приемом пищи. Диспептических явлений нет. Умеренная общая слабость, адекватная физической нагрузке. Стул регулярный, 1 раз в день, оформленный, без крови, слизи, непереваренной пищи (на фоне приема Креона). Температура нормальная. Appetit сохранен.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с июня 2016 г., когда появился зуд кожных покровов, приводящий к ухудшению сна. В начале июля отметил потемнение мочи. Обратился за медицинской помощью по месту жительства. При обследовании выявлено повышение уровня билирубина, трансминаз, в моче — желчные пигменты (со слов больного). Вирусные маркеры гепатитов В и С — отрицательные. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (ОБП) выявлены признаки билиарной гипертензии.

Ультразвуковое исследование ОБП 07.07.2016: общий желчный проток не расширен. Внутривенечные желчные протоки умеренно расширены, желчный пузырь значительно увеличен — 92×56 мм, ПЖ — очаговые изменения и образования не определяются (головка — 35 мм, тело — 19 мм, хвост — 30 мм).

Фиброгастродуоденоскопия 11.07.2016: поверхностный бульбит, умеренный дуоденогастральный рефлюкс.

Компьютерная томография ОБП 14.07.2016: размеры ПЖ: головка — 2,9 см, тело — 1,2 см, хвост — 1,0 см (тело и хвост уменьшены), паренхима истончена, вирсунгианов проток расширен до 0,6 см. Диаметр холедоха — 0,9–1,0 см. Неоднородное накопление контраста на уровне головки ПЖ в виде участка

1,1×1,2 см плотностью +48...+52 ЕН (остальная паренхима +62...+110 ЕН). Лимфатические узлы не увеличены, выпота в брюшной полости нет. Заключение: билиарная гипертензия, хронический панкреатит? образование головки ПЖ?

Назначен Реосорбиллакт, Глутаргин. Лечение без значительного эффекта.

В конце июля 2016 г. появились боли в правом подреберье.

Биохимический анализ крови 20.07.2016: билирубин общий — 45,9 мкмоль/л, прямой — 15,1 мкмоль/л, глюкоза — 6,1 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 4,33 ммоль/(ч-л) (норма 0,10–0,68 ммоль/(ч-л)), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 1,33 ммоль/(ч-л) (норма 0,10–0,45 ммоль/(ч-л)).

Назначено исследование: ANA (антинуклеарные антитела), AMA (антимитохондриальные антитела), медь крови и мочи, α-фетопротеин, СЕА, СА 19-9 (в пределах нормы).

Получал Гептрал внутривенно, Лиолив внутривенно. На фоне лечения стал отмечать улучшение состояния: уменьшилась боль в правом подреберье, зуд кожных покровов.

В связи с тем, что за август 2016 г. похудел на 20 кг, было рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП.

МРТ ОБП 24.08.2016 без контраста: очаговых изменений печени, ПЖ не выявлено (рис. 2–5).

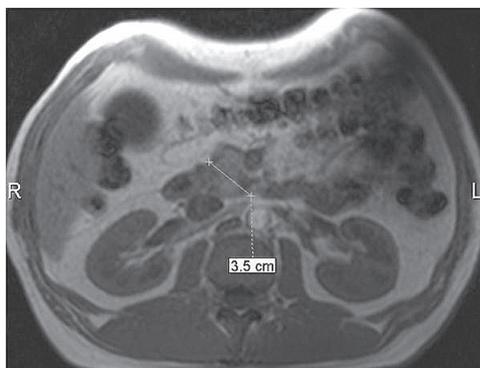


Рис. 2. МРТ больного К. 24.08.2016. Увеличение головки ПЖ. МР-последовательность Т1ВИ, аксиальная плоскость сканирования.

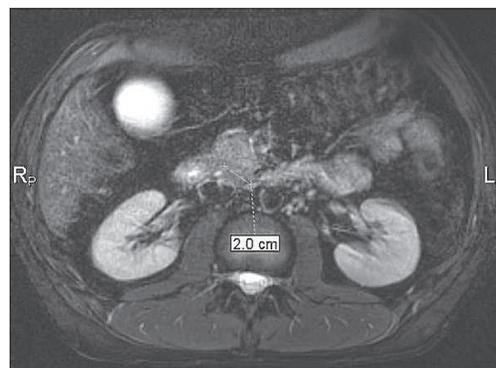


Рис. 4. МРТ больного К. 24.08.2016. МР-последовательность Т2ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Гипоинтенсивный псевдоочаг в головке ПЖ.

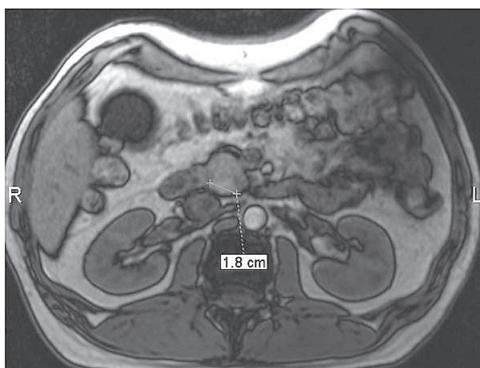


Рис. 3. МРТ больного К. 24.08.2016. МР-последовательность Т1ВИ, аксиальная плоскость сканирования. Псевдоочаг в головке ПЖ повышенной интенсивности.

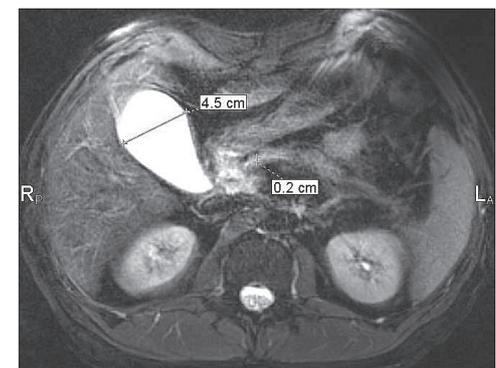


Рис. 5. МРТ больного К. 24.08.2016. МР-последовательность Т2ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Желчный пузырь и вирсунгианов проток (до 2 мм).

расширен до 1,7 см. Холедох расширен, диаметром 1,2 см, в интрапанкреатической части конусовидно сужен, просвет свободный. ПЖ: головка — 3,0×2,5 см, тело — 1,4 см, хвост — 0,8 см. Структура диффузно неоднородная, контур мелковолнистый, вирсунгианов проток на всем протяжении неравномерно расширен до 0,3 см. Сужение проксимальной части протока. После введения контраста определяется участок снижения МР-сигнала в головке ПЖ размером 2,1×2,2 см на фоне диффузно контрастируемой паренхимы. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Заключение: МР-картина объемного образования головки ПЖ, с частичной обструкцией вирсунгианова протока. Билиарная гипертензия. Нельзя исключить склерозирующий холангит.

Эксперт, который анализировал в июне 2017 г. результаты МРТ от 19.01.2017, дал более полноценное заключение: согласно описанию было

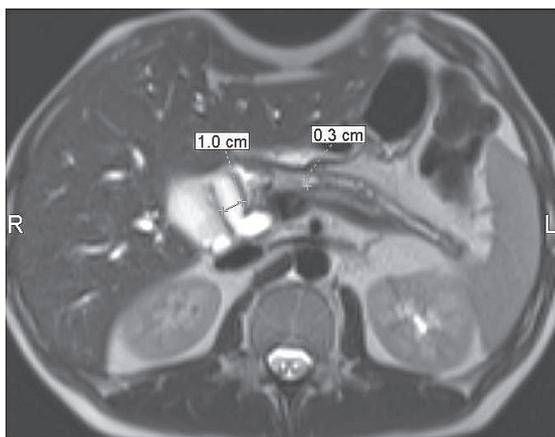


Рис. 6. МРТ больного К. 19.01.2017. МР-последовательность Т2ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Расширение гепатикохоледоха и вирсунгианова протока.

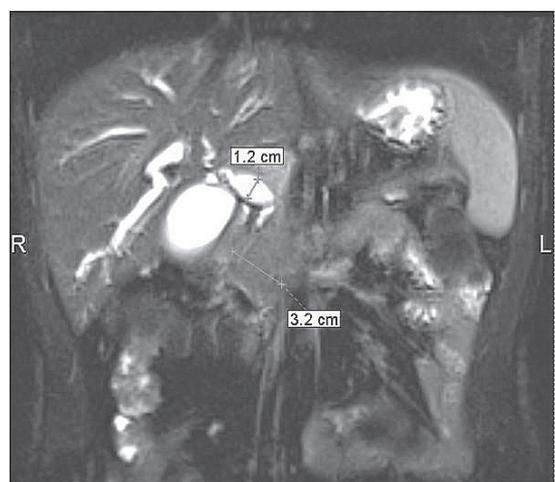


Рис. 7. МРТ больного К. 19.01.2017. МР-последовательность Т2ВИ, корональная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Расширение гепатикохоледоха, увеличение головки ПЖ.

проведено DWI и контрастирование, толщина среза уже 5 мм (хотя согласно стандартам необходимо не более 3 мм), но самих томограмм на представленном диске нет. Есть только корональные и аксиальные Т2ВИ. Оценить соответствие описания МРТ от 19.01.2017 истине не представляется возможным (нет томограмм). Хотя есть небольшая зацепка: в описании после контрастирования очаг в головке описан как гипоинтенсивный (а значит гиповаскулярный) по сравнению с окружающей паренхимой железы. А при неопластическом процессе очаг должен накапливать контраст (следствие неоваскуляризации). Следовательно, имеет место ошибочная трактовка постконтрастных томограмм (очаг есть, но он не носит неопластический характер). Хотя это только анализ текста, без визуализации.

В связи с наличием билиарной гипертензии 19 января 2017 г. была произведена чрескожная холангиостомия, холангиография, а затем через несколько дней (24 января 2017 г.) была выполнена панкреатодуоденальная резекция по Уипплу.

Интраоперационная гистология — муцинозная карцинома.

Через 2 недели выписан с улучшением: желтуха исчезла, боли уменьшились.

Послеоперационная гистология 01.02.2017 — муцинозная карцинома из эпителия протоков ПЖ. В лимфатических узлах опухолевый рост не выявлен.

Консультация гистологического материала 17.02.2017 в Киевском городском онкодиспансере: хронический индуративный панкреатит с очагами склерозирующего холангита и гипертрофии муцинозных клеток.

Похудел сразу после операции на 10–12 кг (до 60 кг). Беспокоило вздутие живота, урчание. Стул неоформленный, жирный, пенистый, до 5 раз в сутки, с остатками непереваренной пищи. После операции назначен Креон 10 000 3 раза в сутки + панкреатин, ограничение жирной пищи на 2 недели. Лечение без эффекта.

В марте 2017 г. обратился в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса). По назначению проф. Губергриц Н. Б. стал принимать Креон 50 000 с основным приемом пищи (3 раза в сутки) и 20 000 с промежуточным приемом пищи (2 раза в сутки). На фоне лечения нормализовался стул, набрал 4 кг за месяц. Каждый день прибавляет примерно 100–150 г.

Анамнез жизни. Часто болел простудными заболеваниями. В детстве перенес пневмонию. В 1993 г. оперирован по поводу парапроктита.

Примерно 10 лет назад возникли изменения правого глаза (косоглазие). Хламидиоз, генитальный кандидоз в 2012 г. Для лечения которых, в том числе, самостоятельно применял Альфарекин. Периодически, при начинающемся остром респираторном вирусном заболевании, самостоятельно принимал иммуномодуляторы (эпизодические однократные инъекции Циклоферона, Лаферобиона). Наследственный и аллергологический анамнезы не отягощены.

Объективно. Рост — 187 см. Масса тела — 68 кг. Индекс массы тела — 19,45 кг/м². Астеник.

Общее состояние относительно удовлетвори- тельное. Пониженного питания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кожные по- кровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Выраженное косоглазие (косит правый глаз).

Перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, деятельность сердца ритмичная, частота сердеч- ных сокращений — 76 в минуту, артериальное дав- ление — 130/85 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. На передней брюшной стенке послеоперационный рубец. Живот мягкий, уме- ренно вздут. Определяется чувствительность в проекции тела и хвоста ПЖ. Отрезки толстой киш- ки обычных свойств. Печень на 2 см ниже края ре- берной дуги, уплотнена, безболезненна, край острый, неровный, поверхность неровная. Селе-зенка четко не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицатель- ный с обеих сторон.

Данные дополнительных методов обследо- вания. Общие анализы крови, мочи (13.03.2017) — в пределах нормы.

Биохимический анализ крови от 13.03.2017: билирубин общий — 10,3 мкмоль/л, прямой — 3,3 мк- моль/л, АлАТ — 48 Ед/л (норма <40 Ед/л), АсАТ — 97 Ед/л (норма <45 Ед/л), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) — 20 Ед/л (норма <56 Ед/л), щелочная фосфа- таза — 194 Ед/л (норма <115 Ед/л), глюкоза — 6,6 ммоль/л, холестерин — 2,2 ммоль/л, общий бе- лок — норма, γ -глобулины — 34,8%, амилаза — норма.

15–30.03.2017: кальций общий и ионизирован- ный, магний, гликозилированный гемоглобин — в пределах нормы. Панкреатическая эластаза — 0,98 мкг/г (повторно — 4 мкг/г).

Копрограмма 21.04.2017 (на адекватной дозе Кре- она): нейтральный жир +, зерна крахмала +, мышеч- ные волокна +.

Липаза 21.04.2017 — 11,2 Ед/л (норма — выше 13 Ед/л).

Панкреатическая амилаза 21.04.2017 — 6 Ед/л (норма — выше 13 Ед/л).

Биохимический анализ крови от 25.05.2017: билирубин общий — 9,9 мкмоль/л, прямой — 4,4 мкмоль/л, АлАТ — 30 Ед/л (норма <40 Ед/л), АсАТ — 21 Ед/л (норма <45 Ед/л), ГГТП — 14 Ед/л (норма <56 Ед/л), щелочная фосфатаза — 129 Ед/л (норма <115 Ед/л), глюкоза 8,43 ммоль/л, холе- стерин — 2,2 ммоль/л, общий белок, альбумины, амилаза, мочевины, креатинин, триглицериды в пределах нормы.

Общий анализ крови (7.08.2017) — эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ — норма, нейтрофи- лы — 46,3% (норма 47,0–72,0%), моноциты — 12,6% (норма 3,0–10,0%), эозинофилы — 5,8% (норма 0,5–5,0%).

Общий анализ мочи (7.08.2017) — норма.

Биохимический анализ крови от 7.08.2017: билиру- бин общий — 13,7 мкмоль/л, прямой — 5,4 мкмоль/л, АлАТ — 16 Ед/л (норма <40 Ед/л), АсАТ — 15 Ед/л

(норма <45 Ед/л), ГГТП — 12 Ед/л (норма <56 Ед/л), щелочная фосфатаза — 133 Ед/л (норма <115 Ед/л), липопротеиды высокой плотности — 1,18 ммоль/л (норма >1,45 ммоль/л), общий белок, альбумины, амилаза, мочевины, креатинин, холестерин, триглице- риды, кальций общий — в пределах нормы.

Протеинограмма (26.08.2017): общий белок — 69,7 г/л, альбумин — 70,7% (норма 55,0–69,0%), аль- бумин — 49,28 г/л, α_1 -глобулины — 1,9% (1,32 г/л), α_2 -глобулины — 7,4% (5,16 г/л), β -глобулины — 8,7% (6,06 г/л), γ -глобулины — 11,3% (7,88 г/л (норма 8,0–13,0 г/л)), А/Г — 2,41 (норма — 1,0–2,0).

Уровень жирорастворимых витаминов в крови (7.08.2017): витамин Е — 4,7 мг/л (норма 5,0– 18,0 мг/л), витамин А — 0,42 мг/л (норма 0,3– 0,8 мг/л), витамин D общий (D₂+D₃) — 20,76 нг/мл (норма 30,0–50,0 нг/мл).

СА 19-9 (7.08.2017) — 5,54 Ед/мл (норма <34,0 Ед/мл).

Аутоантитела (7.08.2017): АМА — 1:100 (норма <1:100), ANA — 1:100 (норма <1:100), LKM (анти- тела к микросомам печени и почек) — 1:100 (норма <1:100), антитела IgG к миелопероксидазе (индекс антител) — <0,2 (норма <1,0), антитела IgG к про- теиназе 3 (PR3) (индекс антител) — <0,2 (норма <1,0), антитела IgG к базальной мембране гломе- рулярного аппарата (GBM) (индекс антител) — <0,2 (норма <1,0).

IgG4 (13.03.2017) — 3,3 г/л (норма 0,1–1,2 г/л).

IgG4 (12.05.2017) — 1340 мг/л (норма 52– 1250 мг/л).

МРТ ОБП с холангиографией (3.04.2017): состоя- ние после оперативного лечения. МР-признаков объемных образований не выявлено. Лимфатиче- ские узлы брюшной полости и забрюшинного про- странства не увеличены. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется.

Послеоперационный материал консультирован зав. кафедрой патологической и топографической анатомии НМАПО им. П. Л. Шупика проф. Е. А. Дя- дык в мае 2017 г. (рис. 8–13).

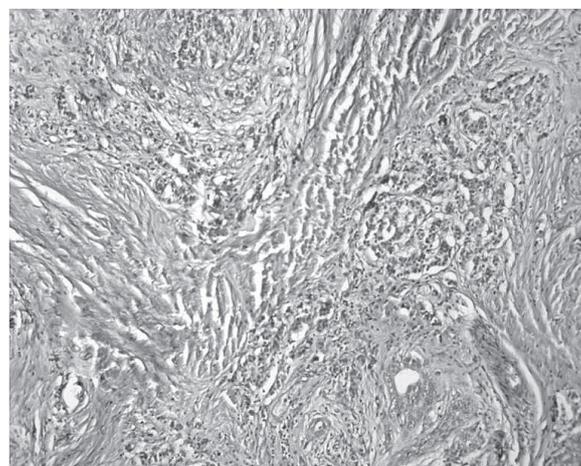


Рис. 8. Пациент К. ПЖ с нарушением архитектоники за счет значительного разрастания соединительной ткани, склерозирование с замещением паренхимы, единич- ные железы деформированы, сдавлены железы прото- ков. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

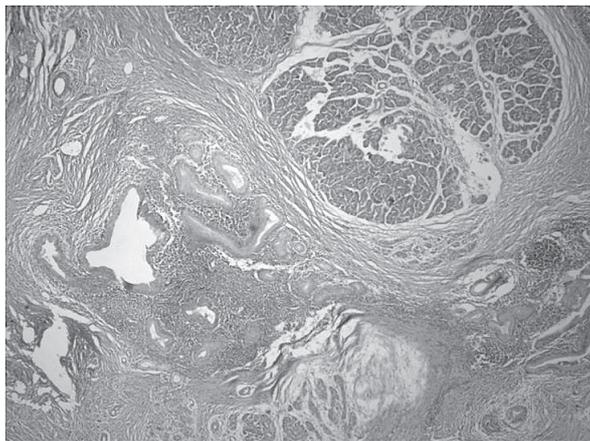


Рис. 9. Пациент К. ПЖ с перестройкой структуры за счет выраженного склерозирования, расширение отдельных протоков, гиперплазия и гипертрофия их, в части — признаки дисплазии эпителия, очаговая лимфогистиоплазмочитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

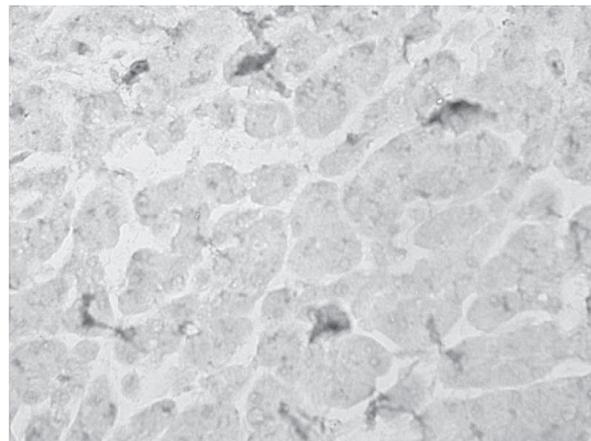


Рис. 12. Пациент К. В середине дольки ПЖ отчетливая положительная экспрессия (депозиты) в отдельных клетках паренхимы, между клетками от ++ до +++ . Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к IgG4, ув. $\times 400$.

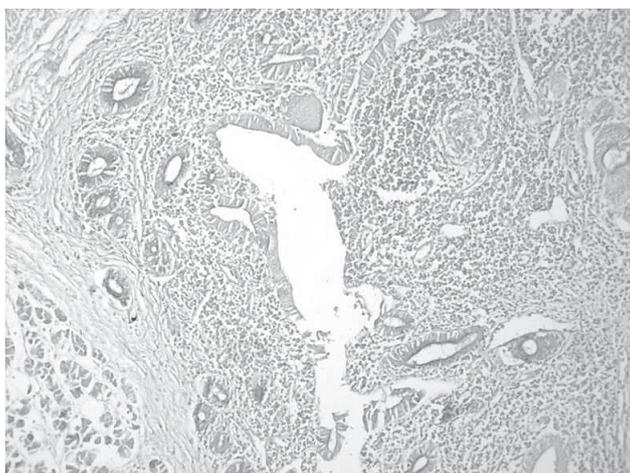


Рис. 10. Пациент К. В ПЖ часть желез протоков с признаками дисплазии и гипертрофии, в них резко снижена и/или отсутствует секреция слизи. PAS-реакция, ув. $\times 100$.

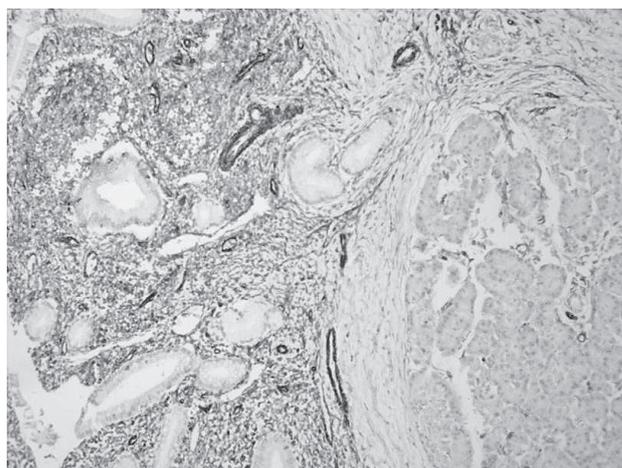


Рис. 13. Пациент К. Положительная экспрессия в участках склероза, клеточных инфильтратах, в стенке протоков и очагово между клетками паренхимы в дольках. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к виментину, ув. $\times 100$.

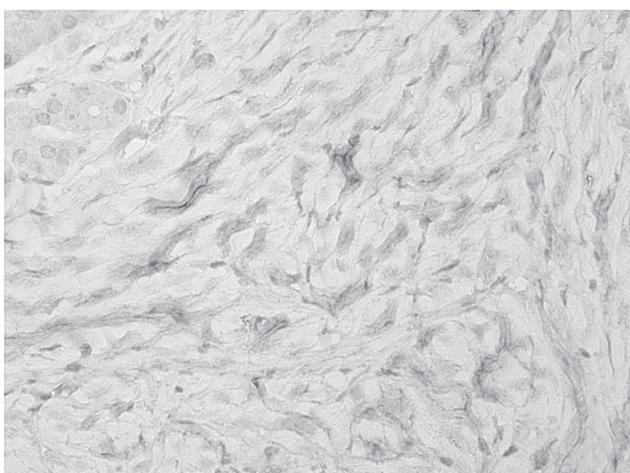


Рис. 11. Пациент К. В участках склероза между железами положительная цитоплазматическая экспрессия (депозиты) IgG4 от ++ до +++ . Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к IgG4, ув. $\times 400$.

Патоморфологическое заключение. В ПЖ картина хронического панкреатита с выраженным склерозированием, лимфоплазмочитарной инфильтрацией, гиперплазией и гипертрофией желез протоков, в отдельных железах признаки дисплазии эпителия, очаговое снижение продукции слизи. Хронический склерозирующий холангит.

Иммуногистохимическое заключение. IgG4. В участках склероза между железами цитоплазматическая экспрессия до ++, в части клеток до +++ , позитивная экспрессия в части клеток в железах. Виментин. Позитивная выраженная экспрессия в участках склероза, между клетками в дольках. СК7, СК18, СК 19. Позитивная цитоплазматическая экспрессия в железах.

Выводы: учитывая данные патоморфологического, гистохимического, иммуногистохимического исследований, клинико-лабораторные данные, изменения в ПЖ свидетельствуют в пользу IgG4-ассоциированного заболевания с поражением ПЖ.

В связи с наличием косоглазия выполнена МРТ головного мозга (22.04.2017) — патологии не выявлено. Консультации окулиста, невролога (май 2017 г.) — в специальном лечении и обследовании не нуждается.

Денситометрия (30.05.2017) — минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости не снижена и соответствует нормальным показателям для пола и возраста.

Обследование в отношении состояния эндокринной функции ПЖ (7.08.2017): глюкоза крови — 8,21 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 6,53% (норма — до 5,9%), С-пептид — 0,81 нг/мл (норма — 0,9–7,1 нг/мл), инсулин — 6,1 мкЕд/мл (норма — 2,6–24,9 мкЕд/мл), антитела IgG к глютаминоокислой декарбоксилазе (GADA) — <5 Ед/л (норма — <10 Ед/л).

Консультация ревматолога д-ра мед. наук Т. В. Анисеевой (27.07.2017). Четких данных за системное заболевание соединительной ткани в настоящее время нет.

При повышении уровня IgG4 в крови более чем на 30% показано дальнейшее обследование в отношении системного заболевания. Как правило, при системной патологии появляются и антинуклеарный фактор, и антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов. Однако при панкреатите в период обострения эти показатели неспецифичны. Основными клиническими проявлениями системного IgG4-васкулита являются нефрит, коронарит, синдром Микулича (отек и уплотнение слезных и слюнных желез). До манифестации этих проявлений с уверенностью сказать о системном процессе не представляется возможным, т. к. критерий подтверждения — только биопсия.

Имеет место недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани, вероятно ассоциированный с генетически обусловленной энзимопатией. Однако обследование для установления конкретного синдрома дисплазии соединительной ткани не имеет практического значения.

Консультация эндокринолога д-ра мед. наук Н. Д. Халангота. У больного панкреатогенный сахарный диабет. Рекомендовано начать пероральное лечение — метформин с 250 мг/сут. При хорошей переносимости (отсутствие диареи) дозу увеличить до 500 мг/сут.

Клинический диагноз. Основной. IgG4-ассоциированная болезнь: хронический аутоиммунный панкреатит I типа в стадии неполной ремиссии (минимальное повышение уровня IgG4 сыворотки крови от 12.05.2017). Панкреатодуоденальная резекция по Уипплу в январе 2017 г. Тяжелая внешне-секреторная недостаточность ПЖ (адекватная

заместительная терапия Креоном). Панкреатогенный сахарный диабет.

Сопутствующий. IgG4-склерозирующий холангит, субклиническое течение.

Лечение

Креон 50 000 с основным приемом пищи (3 раза в день) и 20 000 с промежуточным приемом пищи (2 раза в день) длительно. С учетом лабораторных признаков гиповитаминозов D и E доза Креона будет увеличена до 75 000–100 000 с основным приемом пищи (3 раза в день) и 25 000–50 000 с промежуточным приемом пищи (2 раза в день) под контролем биохимических показателей и, при возможности, результатов ¹³C-триглицеридного дыхательного теста.

Урсофальк по 1 капсуле 3 раза в день длительно.

Метформин 250 мг/сут под контролем гликемии (при необходимости увеличение дозы до 500 мг/сут).

Уроки, которые, на наш взгляд, нужно извлечь из нашего клинического наблюдения:

- IgG4-ассоциированная болезнь — это реальность, о которой нужно знать и помнить всем, кто занимается пациентами с патологией ПЖ, печени;
- в каждом деле нужен профессионал, а в медицине особенно; врачебные ошибки могут повлечь за собой тяжелые последствия и превратить в инвалида молодого работоспособного человека («семь раз отмерь, один раз отрежь»);
- «Перед господином Рентгеном (дополнительными методами) нужно снимать шляпу, но не голову» (академик М. М. Губергриц) — см. ошибки выполнения и описания МРТ;
- консервативное лечение действительно может быть «острее скальпеля хирурга» (академик Б. Е. Вотчал), например, лечение кортикостероидами при АИП;
- иммуномодуляторы следует назначать по строгим показаниям;
- на практике необходимо руководствоваться принципами доказательной медицины и не использовать препараты (в частности, иммуномодуляторы), не имеющие надежной доказательной базы;
- нужно быть «на передовом крае», по крайней мере, в той сфере медицины, которой занимаешься.

В заключение приводим слова выдающегося терапевта, академика Е. М. Тареева: «Изучение редких болезней, как древних, так и особенно новых, представляет большой смысл и интерес». На самом деле, возможно, IgG4-ассоциированная болезнь не такая уж редкая. Нам нужно подробнее изучить ее патогенез и внимательнее присмотреться к пациентам с «индуративными» панкреатитами. Кто знает, не исключено, что мы стоим на пороге нового этапа не только панкреатологии, но и ревматологии, и внутренней медицины в целом.

Литература:

1. Буеверов А. О. IgG4-ассоциированная болезнь / А. О. Буеверов, Ю. А. Кучерявый. — М. : Форте Принт, 2014. — 128 с.
2. Consensus statement on the pathology of the IgG4-related disease / V. Deshpande, Y. Zen, J. K. Chan [et al.] // *Mod. Pathol.* — 2012. — Vol. 25, No 9. — P. 1181–1192.
3. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bili-pancreatic system / K. Okazaki, K. Ushida, T. Ikeura, M. Takaoka // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48, No 3. — P. 303–314.

4. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40, No 3. — P. 352–358.
5. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders / E. Masaki, L. Dong, N. Kurose [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1310–1315.

УДК 616-097-06:616.37-002]-036

**RU Клиническое наблюдение
IgG4-ассоциированной болезни****Н. Б. Губергриц¹, Е. А. Дядык², А. Е. Клочков¹,
Н. В. Беляева¹, М. Д. Иванова², Е. А. Гинкота³,
Ю. Э. Чирков⁴**¹Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман)²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика (г. Киев)³Одесский национальный медицинский университет⁴Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей (г. Киев)**Ключевые слова:** аутоиммунный панкреатит I типа, IgG4, диагностика, иммуногистохимия, лечение

В статье приведены общие представления об IgG4-ассоциированной болезни, двух типах аутоиммунного панкреатита, главные и дополнительные гистопатологические критерии, схема диагностики IgG4-ассоциированной болезни с использованием гистологических критериев. Авторы описали клинический случай заболевания с вовлечением поджелудочной железы и желчных путей. Сформулированы уроки клинического наблюдения.

УДК 616-097-06:616.37-002]-036

**UA Клінічне спостереження
IgG4-асоційованої хвороби****Н. Б. Губергриц¹, О. О. Дядик², О. Є. Клочков¹,
Н. В. Беляєва¹, М. Д. Іванова², К. О. Гінкота³,
Ю. Е. Чирков⁴**¹Донецький національний медичний університет (м. Лиман)²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (м. Київ)³Одеський національний медичний університет⁴Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин (м. Київ)**Ключові слова:** аутоімунний панкреатит I типу, IgG4, діагностика, імуногістохімія, лікування

У статті наведені загальні уявлення про IgG4-асоційовану хворобу, два типи аутоімунного панкреатиту, головні та додаткові гістопатологічні критерії, схема діагностики IgG4-асоційованої хвороби з використанням гістологічних критеріїв. Автори описали клінічний випадок захворювання із залученням підшлункової залози і жовчних шляхів. Сформульовано уроки клінічного спостереження.

**EN Clinical observation
of IgG4-associated disease****N. B. Gubergrits¹, Y. A. Dyadyk², A. Ye. Klochkov¹,
N. V. Byelyayeva¹, M. D. Ivanova², Y. A. Ginkota³,
Y. E. Chirkov⁴**¹Donetsk National Medical University (Lyman)²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kiev)³Odessa National Medical University⁴Ukrainian Scientific & Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues (Kiev)**Key words:** autoimmune pancreatitis of type I, IgG4, diagnostics, immunohistochemistry, treatment

The article presents general ideas on IgG4-associated disease, two types of autoimmune pancreatitis, major and additional histopathological criteria, a diagnostic scheme for IgG4-associated disease using histological criteria. The authors described a clinical case of disease involving the pancreas and biliary tract. Lessons of clinical observation are drawn.

Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Определение. Имеется множество определений синдрома печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Приведем два, по нашему мнению, наиболее удачные из них.

1. *Печеночная энцефалопатия* (hepatic encephalopathy) — это потенциально обратимое нарушение функций головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования крови, протекающее с обратимой метаболической энцефалопатией, отеком мозга, а также с хроническими структурными изменениями мозга, психическими, нервно-мышечными расстройствами и изменениями электроэнцефалограммы [18].

2. *Печеночная энцефалопатия* — это комплекс потенциально обратимых нервно-психических расстройств функций головного мозга, возникающих при печеночноклеточной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени, с фульминантным (некротизирующим) острым гепатитом и портосистемным шунтированием крови, характеризующихся снижением интеллектуальных функций головного мозга, личностными расстройствами, нарушением сознания и изменениями α -ритма на электроэнцефалограмме [23].

Синонимы. Помимо термина «печеночная энцефалопатия», иногда используют термин «гепатаргия» (hepatargia) и «портосистемная энцефалопатия» (encephalopathia portosystemica).

Типы ПЭ. Предлагается различать несколько типов ПЭ.

Тип А. Острая форма ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью.

Тип В. ПЭ, обусловленная портосистемным шунтированием крови (в отсутствие заболеваний печени).

Тип С. Хроническая форма ПЭ, развивающаяся при циррозе печени, протекающем с портальной гипертензией и портосистемным шунтированием крови [4].

Этиология. Одним из этиологических факторов ПЭ является острая печеночная недостаточность, которая развивается при острым

фульминантном гепатите вследствие массивного некроза гепатоцитов, сопровождающегося внезапным тяжелым нарушением функций печени, паренхиматозной недостаточностью с исходом в эндогенную печеночную кому.

Еще одной причиной ПЭ является *цирроз печени* (ЦП) различной этиологии, при котором наблюдается сочетание хронической печеночной недостаточности и *портосистемного шунтирования крови* — портосистемная ПЭ, имеющая более благоприятное течение и прогноз, которая в части случаев тоже может завершаться эндогенной комой.

Смешанная кома возникает в тех случаях, когда у больных с ЦП и выраженным коллатеральным кровообращением развиваются массивные некрозы в ткани печени [15, 18].

Патогенез. Патогенез ПЭ еще недостаточно изучен, существует ряд спорных положений и противоречий.

Основной научной гипотезой (теорией) патогенеза ПЭ является «теория глии», в основе которой лежит нарушение гомеостаза астроцитов.

При развитии гепатоцеллюлярной недостаточности и портосистемного шунтирования крови образуются *нейротоксины*, развивается аминокислотный дисбаланс, наблюдаются функциональные расстройства и отек астроглии, в связи с чем *повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ), нарушаются процессы *нейротрансмиссии*, повышается активность ионных каналов и снижается обеспечение нейронов головного мозга АТФ и другими макроэнергетическими соединениями [15].

Наиболее обоснованными теориями патогенеза ПЭ являются: 1) токсическая теория; 2) теория ложных нейротрансмиттеров и 3) теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [28, 37, 42, 50].

I. Из *эндогенных нейротоксинов* ведущая роль в патогенезе ПЭ принадлежит *аммиаку*, который образуется главным образом в толстой кишке, почках и мышечной ткани (при физических нагрузках) и по воротной вене поступает в печень, включаясь в орнитинный цикл синтеза мочевины. Примерно

50% аммиака образуется в печени при расщеплении белковых субстанций. В норме связывание (обезвреживание) аммиака происходит в печени *при синтезе мочевины и образовании глутамина*. В печеночной ткани аммиак частично захватывается популяцией перивенозных гепатоцитов, где под воздействием фермента *глутаматсинтетазы* из аминокислот (глутамат, кетоглутамат) с участием аммиака *образуется глутамин* [18], препятствуя тем самым его проникновению в общий кровоток. Кроме того, глутамин синтезируется в мышцах и в астроцитах головного мозга [4, 15, 18, 28, 42].

При различных острых и хронических заболеваниях печени синтез мочевины и глутамина из аммиака снижается и *развивается гипераммониемия*. Аналогичные изменения происходят и при портосистемном шунтировании крови [4].

В связи с повышенной проницаемостью ГЭБ аммиак легко проникает в головной мозг, вызывая нарушение процессов нейротрансмиссии, повышение активности ионных каналов и снижение синтеза и обеспечения нейронов АТФ.

Вместе с тем, необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения при ПЭ обнаруживают не в нейронах, а в астроцитах (в астроглии), что сопровождается их пролиферацией с появлением аномальных клеток с крупным ядром, маргинацией хроматина и накоплением гликогена [28]. Установлена прямая зависимость клинической выраженности ПЭ от концентрации аммиака в крови (гипераммониемии) [4, 15, 28, 30, 31, 42].

II. Помимо аммиака, в качестве нейрогенных эндотоксинов выступают также *меркаптаны* (метилмеркаптан), образующиеся из метионина, а также *короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК)* и *фенолы*, которые обезвреживаются в печени, а при ЦП принимают участие в торможении Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нервных клеток. При ПЭ процессы их обезвреживания нарушаются, в связи с чем происходит торможение синтеза фермента Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нервных клеток [31, 51].

Меркаптаны образуются в толстой кишке в результате бактериального гидролиза серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина и др.) и в норме обезвреживаются в печени. При повышении содержания меркаптанов в крови у больных ПЭ появляется *характерный «печеночный запах» (foetor hepatica)* изо рта. Токсическое действие меркаптанов обусловлено не только торможением фермента Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нейронов головного мозга, но и повышением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг [4, 15, 18, 28].

Повышение концентрации КЖК, образующихся в кишечнике из пищевых жиров под воздействием толстокишечных бактерий и/или в результате неполного распада жирных кислот при печеночной недостаточности, вызывает нейротоксический эффект в связи со снижением синтеза мочевины в печени и торможением нейрональной Na^+/K^+ -АТФазы [1, 4, 31, 38, 51].

Фенолы, являющиеся дериватами тирозина и фенилаланина, также образуются в кишечнике под

воздействием кишечной микробиоты, а их повышенная концентрация в крови способствует развитию печеночной комы [4, 15].

III. Важную роль в патогенезе ПЭ выполняет *аминокислотный дисбаланс*, проявляющийся возрастанием уровня ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана), являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, и снижением содержания аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) [3, 4, 15, 19].

При хронических заболеваниях печени, особенно протекающих с портокавальными анастомозами, уровень ароматических аминокислот существенно повышается, а содержание аминокислот с разветвленной сетью, напротив, снижается, что приводит к снижению коэффициента Фишера.

Коэффициент Фишера = валин + лейцин + изолейцин/тирозин + фенилаланин + триптофан = <1,0 (при норме 3–4,5) [4]. В этих условиях происходит избыточное поступление в головной мозг ароматических аминокислот, которые служат исходным продуктом для синтеза ложных нейротрансмиттеров (α -фенилэтаноламин и октапамин), отличающихся существенно меньшей активностью. Кроме того, эти сдвиги в составе аминокислот обуславливают снижение синтеза фермента *допамина*, также способствующего образованию ложных нейротрансмиттеров [1, 22, 37, 50].

При хронических прогрессирующих заболеваниях печени возрастает содержание триптофана в крови и в головном мозге и снижается плотность постсинаптических серотониновых рецепторов и уровень серотонина.

IV. Еще одной гипотезой патогенеза ПЭ может служить *ГАМК-ергическая теория*, согласно которой в развитии ПЭ участвует ГАМК, выступающая в качестве ингибиторной нейротрансмиттерной системы. Ее концентрация у больных с ПЭ повышается в связи со снижением активности печеночной *ГАМК-трансаминазы*, являющейся основным ферментом реакции обезвреживания ГАМК.

Образуясь в кишечнике, ГАМК поступает в общий кровоток и через ГЭБ проникает в головной мозг, где в связи с отеком астроглии оказывает токсическое воздействие на мозговую ткань, вызывая уменьшение содержания истинных нейротрансмиттеров и их рецепторов и снижение уровня серотонина и его 5-НТ₁-рецепторов, регулирующих сон и поведенческие реакции.

Одновременно повышается содержание тормозного нейротрансмиттера — ГАМК и ГАМК-ергических рецепторов, способных активировать эндогенно образующиеся или поступающие извне *бензодиазепины*, которые способствуют повышению клинических проявлений ПЭ, особенно при применении транквилизаторов [3, 4, 15].

Таким образом, в патогенезе ПЭ участвует комплекс патологических факторов, воздействующих на головной мозг: эндогенные нейротоксины, прежде всего аммиак; аминокислотный дисбаланс; расстройство функций нейротрансмиттеров и их рецепторов и нарушение обмена ГАМК, а также повышенная концентрация КЖК.

Клиника. При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, в связи с чем в ее клинической картине наблюдаются разнообразные психоневрологические расстройства [19, 24].

I. Со стороны психической сферы отмечаются:

- 1) *расстройства сна (сонливость)*; нарушения нормального ритма сна и бодрствования;
- 2) *нарушения сознания*: симптомы, напоминающие делирий; потеря ориентации во времени и пространстве; параноидно-галлюцинаторное и сопорозное расстройства сознания; общая заторможенность, апатия; спутанность сознания. При печеночной коме сознание полностью отсутствует;
- 3) *личностные расстройства*: ребячливость, эйфория, акцентуация личности; раздражительность, потеря интересов; деградация личности;
- 4) *расстройства интеллекта*: снижение внимания; нарушение письма (изменение почерка); утрата способности к счету; неспособность нарисовать пятиконечную звезду; нарушение оптико-пространственной ориентации; удлинение времени выполнения теста Рейтана на соединение чисел;
- 5) *расстройства речи*: замедленная, невнятная, смазанная речь; монотонность голоса;
- 6) *изменение поведения*: его неадекватность [9, 24, 29, 47, 49, 52].

Разработана «Шкала оценки нарушения сознания» Глазго (GCS), представленная ниже [23].

Шкала оценки нарушения сознания Глазго (GCS)

Симптом	Выраженность симптома	Балл
Сознание	Ориентирован	5
	Спутанность/заторможенность	4
Словесная реакция	Ответ невопад	3
	Невнятные звуки	2
	Ответа нет	1
	Выполняет команды	6
	Целенаправленная реакция на боль	5
	Ненаправленная реакция на боль	4
Двигательная реакция	Сгибательная реакция на боль	3
	Разгибательная реакция на боль	2
	Нет реакции	1
	Спонтанная	4
Реакция глаз	На голос	3
	На боль	2
	Нет	1

Оценка: суммарный показатель 10–15 баллов — сопор; 5–10 баллов — прекома; 0–5 баллов — кома.

I. Нейромышечные расстройства:

- 1) «хлопающий» тремор (астериксис); повышение глубоких сухожильных рефлексов и мышечно-го тонуса; склонность к спастичности;

- 2) смена первоначального повышения рефлексов на арефлексию; нервно-мышечные нарушения по типу гепатоцеребральной дегенерации.

II. Появление неприятного «печеночного» запаха изо рта; гипервентиляция респираторного происхождения (за счет респираторной стимуляции).

Необходимо разъяснить, что астериксис — это «хлопающий» тремор согнутой в дорсальном положении кисти при попытке удержать кисть. В основе механизма астериксиса лежат нарушения афферентных импульсов от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию мозга [6, 33, 35, 36, 40, 41, 45].

Классификация. Предлагается *разграничение течения ПЭ по стадиям* (шкала West Haven):

I. Субклиническая (латентная) стадия, при которой отчетливая клиническая симптоматика отсутствует, но отмечается нарушение стандартизированных психомоторных тестов (теста связи чисел; теста линии).

II. Первая стадия: апатия, возбуждение, раздражительность; беспокойство, эйфория; быстрая утомляемость; нарушения ритма сна и бодрствования; легкий тремор; нарушение координации движений; астериксис.

III. Вторая стадия: сонливость; летаргия; дезориентация во времени и пространстве; неадекватность поведения; астериксис; дизартрия; атаксия.

IV. Третья стадия: сопор; выраженная дезориентация; нечеткая речь; гиперрефлексия; наличие патологических рефлексов (Гордона, Жуковского); миоклония; гипервентиляция.

V. Четвертая стадия: печеночная кома; децеребрационная ригидность; окулоцефалический феномен; отсутствие ответа на любые раздражители.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), изданной ВОЗ в 1995 году, упоминания о ПЭ нет, но имеются рубрики: «печеночная недостаточность острая и подострая» (шифр K72 и K72.0) и «хроническая печеночная недостаточность» (шифр K72,1) [23].

Диагностика. На ранней (субклинической) стадии ПЭ не существует надежных (специфических) методов ее диагностики.

Среди диагностических методов важная роль отводится клинической симптоматике ПЭ, детально изложенной выше.

В начальной стадии ПЭ могут быть использованы с диагностической целью *психометрические методы* (тесты) [29, 47, 52], чувствительность которых достигает 70–80%.

Можно условно выделить 2 группы психометрических тестов:

- 1) тест связи чисел;
- 2) тест линии и тест обведения пунктирных фигур [4, 15].

1. Тест связи чисел проводят путем соединения между собой в возможно короткие сроки группы чисел от 1 до 25 (у здоровых людей этот процесс занимает менее 30 секунд, а при ПЭ существенно удлиняется).

2. *Тест линии*: необходимо провести линию в ограниченном с двух сторон «коридоре», не касаясь внешних линий.

3. *Тест обведения пунктирных фигур* состоит в том, что нужно точно обвести сплошной линией различные фигуры, обозначенные пунктиром.

Тест связи чисел отражает быстроту познавательной деятельности головного мозга, а тест линии и тест обведения пунктирных фигур — точность тонкой моторики [4, 6, 15, 29, 41, 47].

II. *Лабораторно-инструментальные методы диагностики ПЭ*:

1. Целесообразно исследовать биохимические диагностические тесты, отражающие функции печени, в которых определяются: снижение уровня альбуминов и холинэстеразы; факторов свертывания крови (протромбина, проакцелерина, проконвертина) — в 3–4 раза; повышение активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), указывающие на некрозы в печеночной ткани, и ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы).

2. Установить наличие повышенного содержания аммиака в крови (гипераммониемии), которое определяется у 80–90% больных ПЭ.

3. Исследовать спинномозговую жидкость (люмбальная пункция); при ПЭ выявляют высокое содержание в ней глутамина (более точная методика).

4. Разработан простой способ определения в кале и сыворотке крови КЖК — метаболитов кишечной микрофлоры (М. Д. Ардатская) с помощью газожидкостной хроматографии у больных с ЦП, протекающим с синдромом ПЭ [1, 10, 11]. Установлено, что абсолютное и относительное содержание КЖК в различных биологических жидкостях (кал, кровь, церебральная жидкость) при ПЭ существенно повышается, особенно КЖК с длинной цепью, содержащей более трех атомов углерода, причем этот показатель достаточно точно коррелирует со стадией ПЭ [31]. Метод достаточно прост, а его проведение занимает немного времени.

5. *Метод электроэнцефалографии* при ПЭ позволяет установить характерное замедление частоты и повышение амплитуды α -ритма уже в начальной стадии — до 0,5–3 колебаний в секунду, а также появление δ -активности, начиная со II стадии ПЭ.

6. *Магнитно-резонансную спектроскопию* можно считать наиболее достоверным методом инструментальной диагностики ПЭ, но он далеко не всем доступен. Для ПЭ характерно повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга; снижение соотношения миоинозитол/креатин; повышение пика глутамин в сером и белом веществах мозга (чувствительность метода 95–100% [4, 15]).

7. Отдельные авторы считают оправданным использование в диагностике ПЭ *компьютерной томографии* и *магнитно-резонансной томографии*, которые позволяют определить наличие очага атрофии в головном мозге [4].

Дифференциальную диагностику при ПЭ следует проводить прежде всего с алкогольным

делирием, субдуральной гематомой и синдромом Вернике — Корсакова.

Лечение. Терапевтические возможности при синдроме ПЭ, осложняющем различные хронические заболевания печени, прежде всего ЦП, и острую печеночную недостаточность, например, при остром фульминантном гепатите, еще весьма ограничены и несовершенны.

Среди факторов, провоцирующих развитие ПЭ при заболеваниях печени, необходимо назвать: 1) кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; 2) портокавальное шунтирование; 3) массивная терапия диуретиками; 4) злоупотребление алкоголем; 5) прием транквилизирующих средств; 6) различные инфекционные процессы.

Лечебное питание. Основным принципом диетотерапии при ПЭ является ограничение белков в пищевом рационе. Количество белков не должно превышать 1–1,5 г/кг массы тела. Общая калорийность пищи — 1500–1800 ккал/сут, преимущественно за счет употребления жиров (70–140 г/сут) и углеводов (280–325 г/сут).

Фармакотерапия при хронической печеночной недостаточности, протекающей с синдромом ПЭ. Основная направленность лечебных мероприятий — максимальное снижение выработки эндогенных нейротоксинов, прежде всего аммиака, бактериальной микрофлорой кишечника. С этой целью используют фармакопрепараты с различным механизмом действия.

1. *Лактулоза* (Дюфалак, Порталак) — синтетический дисахарид, который в тонкой (подвздошной) кишке оказывает тормозящее действие на выработку фермента *глутаминазы* в энтероцитах и участвует в блокировании ими захвата глутамин, препятствуя тем самым образованию аммиака.

В толстой кишке лактулоза тормозит продукцию аммиака бактериями, а аммиак, уже проникший из кишечника в кровяное русло, возвращается обратно в просвет кишки за счет диффузии и выделяется с калом.

Кроме того, лактулоза обуславливает ацидофикацию толстой кишки, снижая уровень pH с 7 до 5, что вызывает торможение роста протеолитических бактерий (*Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и др.) и стимулирует рост эндосимбионтных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*).

Под влиянием лактулозы сокращается время пассажа кишечного содержимого по кишечнику за счет ее послабляющего осмотического действия, что способствует элиминации аммиака в составе мочевины.

Важным эффектом лактулозы является тот факт, что она служит источником углеводов и энергии сахаролитических (полезных) бактерий кишечника, расщепляющих углеводы.

Доза лактулозы варьирует от 30 до 120 мл/сут. В тяжелых случаях ПЭ ее назначают в клизмах в дозе 300 мл в 700 мл воды. При печеночной коме лактулозу вводят через назодуоденальный зонд [4, 7, 12, 15, 17, 18, 20, 32].

Вместо лактулозы может быть назначен *Лакти-тил*, представляющий собой β -галактозидсорбитол,

который в меньшей степени вызывает диарею и метеоризм. Его доза — 30 г/сут.

2. *Рифаксимин (Альфа-нормикс)* — невсасывающийся антибиотик, который угнетает аммониегенную протеолитическую бактериальную микрофлору кишечника. Его назначают в дозе 200–400 мг 2–3 раза в сутки (1200 мг/сут) в течение 5–7 (до 14) дней [4, 15, 17, 34, 43]. По показаниям могут быть назначены и другие антибиотики общерезорбтивного действия, предпочтительнее из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, 5–7 дней) для подавления патогенной микрофлоры толстой кишки.

3. Наиболее эффективным из существующих современных средств лечения ПЭ и обезвреживания аммиака является *L-орнитин-L-аспартат (препарат Гепа-Мерц)*. Гепа-Мерц принимает участие в активации ключевого фермента орнитинового цикла — карбамоилфосфатсинтетазы, обеспечивающей синтез мочевины в перипортальных гепатоцитах в качестве субстрата в орнитиновом цикле. Аспартат стимулирует фермент *глутамилсинтетазу* в печени, мышцах и головном мозге и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, в мышцах и головном мозге, обеспечивая его утилизацию [2, 13, 15, 16, 26, 39, 44, 46, 53].

Кроме того, Гепа-Мерц снижает активность ферментов цитолиза — аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы); обладает антикатаболическим эффектом; повышает толерантность к пищевым белкам. Клинически отмечается нормализация психометрических тестов и уровня аммиака в крови.

При ПЭ Гепа-Мерц назначают последовательно: сначала внутривенно капельно по 20–40 г/сут в 500 мл изотонического раствора (7 дней); затем принимают внутрь по 9–18 г/сут (еще 7 дней). В дальнейшем лечение этим фармакопрепаратом может быть продлено до 6 месяцев в дозе 9 г/сут [4, 15, 16, 39].

Клиническая эффективность препарата Гепа-Мерц при лечении ПЭ достоверно доказана в контролируемых исследованиях [13, 15].

4. В ряде случаев вместо Гепа-Мерц может быть назначен *Орнитетил* (α -кетоглутарат орнитина) в дозе 3–6 г/сут внутрь после еды или внутривенно капельно по 10–50 г/сут, но он менее эффективен.

5. Еще один фармакопрепарат, близкий по механизму действия к Гепа-Мерц, — *Глутаргин* (L-аспартат-L-глутамат), связывающий аммиак за счет образования мочевины и глутамина; кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов [4].

6. Препарат *флумазенил* является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов; уменьшает выраженность тормозных процессов в головном мозге при ПЭ. Назначается внутривенно капельно в дозе 0,4–1 мг в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе хлорида натрия. Под влиянием флумазенила симптоматика ПЭ на 2–3 часа снижается, однако на частоту побочных эффектов и выживаемость больных он не влияет [4, 9, 26].

7. *Глутаминовая кислота* повышает устойчивость макроорганизма к гипоксии, снижает активность процессов свободнорадикального окисления липидов в гепатоцитах; стимулирует передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы. Доза: по 150 мл 1% раствора в виде внутривенных капельных инъекций.

8. *Гепасол-А* — фармакопрепарат, состоящий из аминокислот; обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектом; способствует регрессии клинических проявлений ПЭ, прежде всего исчезновению неврологической симптоматики. Назначается внутривенно капельно со скоростью 30–35 капель в минуту, что соответствует 0,08–0,1 г аминокислот на кг массы тела в час [2, 21, 26].

9. *Бензоат натрия* — связывает аммиак в кровеносном русле с образованием гиппуровой кислоты; активизирует обмен *глутамат — бензоат* в перивенозных гепатоцитах. Доза: 10 г/сут.

Вспомогательные средства для лечения ПЭ. Применение цинка в качестве пищевой добавки обеспечивает антиоксидантный эффект при ПЭ; цинк является кофактором синтеза мочевины, однако его терапевтическое значение невелико [48].

Что касается назначения гепатопротекторов (адemetионин — Гептрал) при ПЭ, рекомендуемое некоторыми авторами [8, 27], как и кортикостероидов, то мы считаем их применение недостаточно обоснованным.

При острой печеночной недостаточности с развитием печеночной комы и отека мозга лечение проводят в отделении интенсивной терапии с использованием тех же фармакопрепаратов, что и при хронической печеночной недостаточности, но в более высоких дозах.

Дополнительно могут быть рекомендованы перечисленные ниже лечебные мероприятия.

1. Внутривенные капельные введения 5% раствора глюкозы с витаминами (аскорбиновая кислота) и электролитами (хлорид калия, глюконат кальция).

2. Внутривенное введение лиофилизата орнитола в дозе 15–25 г/сут в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

3. Высокие очистительные клизмы для очищения толстой кишки.

4. Для коррекции ацидоза используют внутривенное введение 5% гидрокарбоната натрия, а для борьбы с алкалозом — внутривенные инъекции *желатиноля* (250–500 мл коллоидного 8% раствора) и аскорбиновой кислоты.

5. Другие средства (по показаниям: маннитол; полиризующая смесь).

6. Единственным эффективным методом лечения острой печеночной недостаточности является *трансплантация печени* [5, 14, 25, 48].

Успешная терапия ПЭ при различных заболеваниях печени требует непрерывного и длительного применения эффективных и безопасных терапевтических средств.

Литература:

1. Ардатская М. Д. Печеночная энцефалопатия: определение, вопросы патогенеза, клиника, методы диагностики и принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская, Л. В. Баркалова, О. Н. Минушкин // Фарматека. — 2011. — № 12. — С. 23–28.
2. Буеверов А. О. Рациональное ведение больных с печеночной энцефалопатией / А. О. Буеверов // Русск. мед. журн. — 2003. — № 14 — С. 7–12.
3. Гастроэнтерология. Гепатология / Под ред. Н. А. Бука, Н. Р. Коледжа, Б. В. Уолкера ; пер. с англ. — М., 2009.
4. Губергриц Н. Б. Основы практической гепатологии / Н. Б. Губергриц. — М., 2015. — С. 161–189.
5. Иванов А. Г. Оптимизация терапии больных циррозом печени с энцефалопатией / А. Г. Иванов, В. В. Трусов // Клин. мед. — 2008. — № 6. — С. 62–66.
6. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени / Л. Ю. Ильченко, О. Н. Топчиева, Е. В. Винницкая [и др.] // Consilium medicum (Гастроэнтерология). — 2005. — № 1. — С. 23–28.
7. Лактулоза в лечении печеночной энцефалопатии / И. С. Шулятьев, Л. Ю. Ильченко, Е. В. Винницкая [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С. 38–41.
8. Маев И. В. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами / И. В. Маев, К. Г. Гуревич // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 41–45.
9. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер ; пер. с нем. — М., 1999. — С. 341–353.
10. Минушкин О. Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в диагностике печеночной энцефалопатии и оценке эффективности препарата лактулозы (дюфалака) / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. А. Елизарова // Клинич. фармакол. и тер. — 2001. — № 10 (5). — С. 9–12.
11. Минушкин О. Н. Метаболиты кишечной микрофлоры и печеночная энцефалопатия: использование в диагностике, прогнозировании течения и оценке лечения / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. С. Иконников // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 33–40.
12. Минушкин О. Н. Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. А. Елизарова // Клин. перспективы гастроэнтер., гепатол. — 2004. — № 4. — С. 22–26.
13. Надинская М. Ю. Гепатин-Мерц (орнитин-аспарат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени / М. Ю. Надинская, С. Д. Подымова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 53–58.
14. Надинская М. Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени с позиции доказательной медицины: мифы и реальность / М. Ю. Надинская // Consilium medicum (Гастроэнтерология). — 2007. — № 1. — С. 17–28.
15. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия / М. Ю. Надинская // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002. — С. 177–189.
16. Опыт применения препарата «Гепатин-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии / И. С. Шульпекова, Л. Ю. Ильченко, Е. В. Винницкая [и др.] // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 6. — С. 17–23.
17. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Лебедева [и др.] // Клин. мед. — 2002. — № 5. — С. 42–45.
18. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М., 2005. — С. 109–127.
19. Подымова С. Д. Гепатогенная энцефалопатия / С. Д. Подымова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 1. — С. 88–92.
20. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности. Диагностика. Лечение / С. Д. Подымова // Consilium medicum (Хирургия). — 2001. — С. 19–22.
21. Родченко В. Г. Гепасол-А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной печеночной энцефалопатии / В. Г. Родченко, О. Н. Родченко // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 73–76.
22. Родченко В. Г. Печеночная энцефалопатия / В. Г. Родченко, О. Н. Родченко. — СПб. ; М., 2005.
23. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — 5-е изд. — Пермь, 2016. — С. 127–131.
24. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. — М, 1999.
25. Шульпекова Ю. О. Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии / Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // Русск. мед. журн. — 2005. — № 7 (2). — С. 77–81.
26. Шульпекова Ю. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции / Ю. О. Шульпекова // Consilium medicum. — 2005. — № 1. — С. 26–31.
27. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии / О. В. Любшина, В. Е. Гречко, Ф. Л. Вертнин, И. В. Маев // Клин. мед. — 1999. — № 10. — С. 17–20.
28. Albert N. Ammonia-induced depolarization of cultured cortical astrocytes / N. Albert, H. Koller, M. Siebler // Brain. Res. — 1998. — Vol. 782, No 1–2. — P. 261–270.
29. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy / K. Weissenborn, S. Heidenreich, J. Ennen [et al.] // Metab. Brain Dis. — 2001. — Vol. 16, No 1–2. — P. 13–19.
30. Butterworth R. E. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking / R. E. Butterworth // Dev. Neurosci. — 1993. — Vol. 15. — P. 313–315.
31. Clausen M. R. Serum levels of short chain fatty acids in cirrhosis and hepatic coma / M. R. Clausen, P. B. Mortensen, F. Bendtsen // Hepatology. — 1991. — Vol. 14. — P. 1040–1045.

32. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study / Y. H. Paik, K. S. Lee, K. N. Han [et al.] // *Yonsei Med. J.* — 2005. — Vol. 46, No 3. — P. 399–407.

33. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis / Eds. M. Carol, S. Levi [et al.]. — N. Y. : Raven Press, 1994. — 205 p.

34. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding study, multi-centre study / R. Williams, O. F. James, T. F. Warnes [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 203–206.

35. Ferenci P. Hepatic encephalopathy / P. Ferenci // Abstracts. New trends in Hepatology. Falk symposium No 92. — St.-Peterburg, Russia, 1996. — P. 46–47.

36. Fight R. D. The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases / R. D. Fight // *Liver Intern.* — 2004. — Vol. 12. — P. 23–24.

37. Fischer J. E. Falsche neurotransmitter and hepatic failure / J. E. Fischer, R. J. Baldessarini // *Lancet.* — 1971. — Vol. 11. — P. 75–80.

38. Geroc W. Ammonia detoxication by the liver: new concepts of glutamin and urea synthesis / W. Geroc, D. Haussinger // Eds. H. Brunner, H. Thaler // *Hepatology.* — N. Y., 1985. — P. 211–221.

39. Grundreiff K. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease / K. Grundreiff, J. Lambert-Baumann // *Med. Welt.* — 2001. — Vol. 52. — P. 2019–2026.

40. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — P. 716–721.

41. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies / Eds. H. O. Conn, J. Bircher. — Bloomington, Illionis : Medi-Ed. Press. — 1994. — 243 p.

42. Hindfelt B. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts / B. Hindfelt, F. Plum, T. Duffy // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 386–396.

43. Levy C. Hospitalization during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy / C. Levy, J. Phillips // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 737–741.

44. L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data / A. Delker, R. Jalan, M. Schumacher, G. Comes // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, No 2. — P. 310A.

45. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment / M. Ortiz, J. Cordoba, C. J. Jacas [et al.] // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 104–110.

46. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study / S. Stauch, G. Kircheis, G. Adler [et al.] // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 856–864.

47. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills / J. S. Bajaj, K. Salian, M. Hafeezullah [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1135–1139.

48. Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: comparison with somatosensory-evoked potentials / S. S. Yang, Y. C. Lai, T. R. Chiang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 375–379.

49. Sandhir S. Portal-systemic encephalopathy / S. Sandhir, F. L. Weber // *Cur. Pract. Med.* — 1999. — Vol. 2. — P. 103–108.

50. Schafer D. F. Hepatic encephalopathy and the γ -aminobutyric acid neurotransmitter system / D. F. Schafer, E. A. Jones // *Lancet.* — 1982. — Vol. 16. — P. 18–20.

51. Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma implications for hepatic coma / F. J. Zieve, L. Zieve, W. M. Doizaki [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1974. — Vol. 191. — P. 10–16.

52. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning / M. Groeneweg, J. Quero, I. Buijn [et al.] // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28, No 1. — P. 45–49.

53. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study / G. Kircheis, R. Nillius, K. Held [et al.] // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 25, No 6. — P. 1351–1360.

УДК 616.37

RU Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, этиология, патогенез, диагностика, лечение

В обзорной статье представлены современные сведения об актуальной клинической проблеме — синдроме печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности: ее определение, этиология, подробное изложение факторов патогенеза, клинические особенности, классификация, диагностические методы (клинические и лабораторно-инструментальные). Всесторонне освещены возможности лечения: диетотерапия и фармакотерапия печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности.

УДК 616.37

UA **Печінкова енцефалопатія:
дефініція, етіологія, фактори пато-
генезу, клініка, методи діагностики
і лікування**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: печінкова енцефалопатія, етіологія,
патогенез, діагностика, лікування

В оглядовій статті наведені сучасні відомості про актуальну клінічну проблему — синдром печінкової енцефалопатії при гострій і хронічній печінковій недостатності: її визначення, етіологія, докладне викладення чинників патогенезу, клінічні особливості, класифікація, діагностичні методи (клінічні та лабораторно-інструментальні). Всебічно висвітлено можливості лікування: дієтотерапія та фармакотерапія печінкової енцефалопатії при гострій і хронічній печінковій недостатності.

EN **Hepatic encephalopathy:
definition, etiology, pathogenesis
factors, clinical picture, diagnostic
and treatment methods**

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: hepatic encephalopathy, etiology, patho-
genesis, diagnosis, treatment

The review presents modern information on such an actual clinical problem as hepatic encephalopathy syndrome upon acute and chronic hepatic insufficiency: its definition, etiology, detailed description of pathogenesis factors, clinical features, classification, diagnostic methods (clinical and laboratory-instrumental). The possibilities of treatment are fully highlighted: diet therapy and pharmacotherapy of hepatic encephalopathy upon acute and chronic hepatic insufficiency.

Пробиотики и пребиотики в клинической практике

Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии, пребиотики, лактулоза

Пробиотики

Впервые термин «пробиотики» был введен в 1954 г. F. Vergio, который в своей монографии «Anti- und Probiotika» проводил сравнение различных соединений, обладающих как антимикробными, так и позитивными эффектами на кишечную микрофлору. В последующем D. M. Lilly и R. H. Stilvell (1965) под термином «пробиотики» предложили понимать «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других» [26], однако сейчас используется более точное определение: «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [57]. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их положительных действиях для пациентов.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые добавки. Наиболее часто используются как пробиотики штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки. Бактерии молочной кислоты, включая штаммы лактобактерий, которые использовались в течение тысячелетий для ферментации пищи, обладают двойным действием как ферментативные агенты и, дополнительно, потенциальным оздоравливающим эффектом. Термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека. На международном конгрессе гастроэнтерологов (Монреаль, 2005) было дано определение пробиотиков как препаратов на основе кишечных комменсалов, способных осуществлять биологический контроль в организме и обладающих регуляторными, триггерными свойствами [50].

Основные пробиотики — микроорганизмы-продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии — облигатными анаэробами. В отношении дрожжевых грибов *Saccharomyces*

boulardii, применяющихся в производстве пива и вина, не обладают активностью антибактериальные препараты, что может использоваться как преимущество при создании пробиотиков [43]. Также к пробиотикам относятся *Bacillus subtilis* и *Bacillus cereus* — сапрофитные спорообразующие анаэробы, пробиотическая активность при применении спор которых точно не установлена [57].

Основные штаммы пробиотиков:

Lactobacillus — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatum*, *L. delbrueckii* подтип *bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*.

Bifidobacterium — *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis*.

Другие микроорганизмы — *Escherichia coli* Nissle, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus**, *S. salivarius*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*, *Bacillus subtilis**, *Bacillus cereus**, *Propionibacterium acnes*, *Lactococcus spp. cremoris*, *L. lactis spp. lactis*, *Clostridium butyricum* [1].

Исследования пробиотиков дают возможность предположить наличие у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе пробиотиков. Смысл штамм-специфичности эффектов состоит в следующем [50]:

1. На каждый специфический штамм, перед поступлением продуктов в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.

2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.

3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.

Пробиотический штамм классифицируется классом, видом и альфа-номерологическим названием. В научном сообществе существует согласованная

* Пробиотическая активность микроорганизма точно не установлена.

номенклатура микроорганизмов — например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Пробиотики представляют собой гетерогенную группу непатогенных бактерий. В соответствии с определением рабочей группы ВОЗ к ним относят живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина. Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [17]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [14, 31].

Принципиальные требования предъявляются и к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики. Они должны:

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не угнетать нормальный микробиоценоз;
- быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;
- производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Классификации пробиотиков основываются на количестве микроорганизмов, входящих в препарат, их родовой принадлежности или наличии дополнительных компонентов в составе препарата. Пробиотики подразделяют на монокомпонентные (монопробиотики), монокомпонентные сорбированные, поликомпонентные (полипробиотики), комбинированные (синбиотики); по составу — на бифидосодержащие, лактосодержащие, колисодержащие и состоящие из споровых бактерий и сахаромикет (самоэлиминирующиеся антагонисты) [11].

В настоящее время все пробиотики делятся на 3 группы:

- препараты;
- БАДы (парафармацевтики или нутрицевтики);
- продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические микробы.

В России зарегистрированы (справочник лекарств «Российские лекарственные средства», 2011) как лекарственные препараты 34 про- и синбиотических средства, а также 16 пребиотических средств. В разделе «БАДы — пробиотики и пребиотики» зарегистрированы 229 средств, имеющих 127 торговых наименований. Наиболее распространенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, используемые в России для производства пробиотиков и продуктов функционального питания:

Lactobacillus acidophilus 100аш; NK1; K3И24; Ep317/402

Lactobacillus fermentum 90-TC-4

Lactobacillus plantarum 8RA-3

Bifidobacterium bifidum 1; 791; ЛВА-3

Bifidobacterium longum B379M

Bifidobacterium breve 79119; 79-88

Bifidobacterium infantis Г 73-15; 79-43

Bifidobacterium adolescentis 7513; MC-42; G013

Существуют 4 поколения пробиотиков [9]. К I поколению относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин), содержащие один штамм бактерий.

Препараты II поколения (Бактисубтил, Биоспорин и Споробактерин) основаны на неспецифических для человека микроорганизмах и являются самоэлиминирующимися антагонистами. Они могут применяться для лечения тяжелых форм дисбактериоза, но обязательно в сочетании с бифидо- и лактосодержащими пробиотиками, необходимыми для нормализации микробиоценоза кишечника.

Препараты III поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол) или разных видов (Линекс, Бифиформ), с взаимосоиливающим действием. От препаратов I поколения они отличаются более сбалансированным составом и являются новой вехой в лечении дисбактериозов. Особенно преимущества препаратов III поколения проявляются у больных с суб- и декомпенсированным дисбактериозом кишечника [9].

К IV поколению относятся препараты иммобилизованных на сорбенте бифидосодержащих пробиотиков (Бифидумбактерин форте, Пробифор). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протекторное действие, чем не сорбированные аналоги.

Различают метаболические пробиотики (Хилак-форте) [10].

В связи с более сбалансированным действием в настоящее время преимущество рекомендуется отдавать комбинированным пробиотикам III поколения. Среди них наиболее широкое применение получил Линекс®, удовлетворяющий практически всем перечисленным выше критериям [13].

Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами. Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную экосистему с помощью пробиотиков.

Иммунологические эффекты пробиотиков:

- активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А местно и системно;
- модулирование цитокиновых профилей;
- вызов гиперответа на пищевые аллергены.

Неиммунологические эффекты пробиотиков:

- переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами;
- изменение локальной рН для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;
- производство бактериоцинов для подавления патогенов;
- устранение супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиального муцина;
- усиление барьерной функции кишечника;
- конкуренция с патогенами за адгезию;
- модификация патогенных токсинов.

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многопланово. Это конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой; адгезия к слизистой оболочке кишечника и взаимодействие с эпителиоцитами; иммуномодулирующий эффект [8].

Механизм действия пробиотиков на молекулярном уровне активно изучается. Практически все микроорганизмы взаимодействуют с клетками макроорганизма через так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR) — семейство мембранных гликопротеинов, присутствующих на макрофагах, нейтрофилах и дендритных клетках. Насчитывается 10 типов TLR. Структура TLR достаточно проста: существует цитоплазматический домен и домен, который находится на наружной мембране клетки и непосредственно взаимодействует с антигенами. Цитоплазматический TLR-домен состоит из 200 аминокислот, гомологичные участки которых составляют 3 отдельных региона, необходимых для передачи сигнала внутрь клетки (сигнальная трансдукция).

Считается, что все пробиотики взаимодействуют с TLR, расположенными на мембране. Происходит активация TLR, а затем через сложную систему различных внутриклеточных факторов (белок 88 миелоидной дифференцировки — MyD88, семейство интерлейкин (ИЛ) 1 рецептор-ассоциированных киназ — IRAK, ассоциированный с рецепторами фактор 6 — TRAF6) активируется нуклеарный фактор каппа В (NF-κB), который и индуцирует гены, обуславливающие противомикробный и провоспалительный ответ, в частности продукцию

провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8). Пробиотики «разблокируют» функцию TLR-4, что на фоне активации рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-g) приводит к прекращению эффектов NF-κB и, соответственно, отсутствию синтеза провоспалительных цитокинов [12].

Важнейшим свойством пробиотиков является их способность адгезироваться к кишечному эпителию. Они присоединяются к эпителию посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. На культуре колоноцитов Ca-co-2 [27] было показано, что живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюзина); снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений); повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3); стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF); увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия. Все эти механизмы в итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту. Способность к адгезии *in vitro* отличается у разных представителей пробиотиков, она доказана у *L. acidophilus* и *Bifidobacteriae* [37].

Доказано, что пробиотики принимают участие в процессах образования свободных аминокислот, органических кислот, олигосахаридов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), биоактивных пептидов, бактериоцина, способствуют снижению уровня холестерина, конкурентно взаимодействуют с молекулами адгезии для патогенных бактерий, оказывают антиоксидантное, иммуностимулирующее действие, нейтрализуют пищевые канцерогены, влияют на синтез витаминов (биотина, витамина К и др.). Кроме того, активно изучается целый ряд вероятных положительных эффектов пробиотиков: антиканцерогенный (снижение риска рака кишечника, молочной железы и др.), антидиабетический, антиаллергический, противовоспалительный (при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите) и др. [54].

Заключение о безопасности пробиотиков основывается на соответствующих условиях производства, результатах клинических исследований и применения в реальной практике. Вероятность того, что они могут вызвать инфекционные осложнения, неблагоприятную метаболическую активность, чрезмерную стимуляцию иммунитета, передачу генов, весьма мала. Приводятся несколько случаев системных инфекций при их применении, хотя эта связь оспаривается [56].

Показания к назначению пробиотиков достаточно обширны [17]: заболевания, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (HP), хронические диффузные заболевания печени, синдром раздраженного кишечника, синдром диареи, синдром запора, лечение и профилактика антибиотико-ассоциированной

диареи, гельминтозы, вагиноз, кольпит, эндоцервицит и другие урогенитальные заболевания, дерматоаллергозы, недоношенные и новорожденные дети групп риска.

Тема применения пробиотиков в клинической практике в настоящее время столь актуальна, прежде всего, потому что количество посвященных различным аспектам этой проблемы научных работ стремительно увеличивается. При этом проводится все больше исследований, соответствующих высоким требованиям доказательной медицины, — рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и систематических обзоров. Так, если в период с 1996 по 2005 г. в базе данных MEDLINE насчитывалось 2748 работ, направленных на изучение пробиотиков (De Moraes M. B., Abe Jacob C. M., 2006), за два года (2006–2008) их количество уже превысило 2 тыс., а за 2010 г. — более 1,5 тыс. И эти научные изыскания приносят свои ощутимые результаты: на сегодня известно уже более 15 доказанных эффектов пробиотиков. Клиницисту следует помнить, что ряд средств, влияющих на микробиоценоз, являются в России лекарственными препаратами, и их назначение должно быть обосновано конкретными показаниями, разработанными в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах. Анализ эффективности пробиотиков [29], в котором использованы уровни доказательств в области терапии/профилактики, разработанные Оксфордским центром доказательной медицины, определил современное состояние знаний по применению пробиотиков результатами клинических исследований:

Уровень доказанности 1a:

Лечение острой инфекционной диареи у детей.

Профилактика внутрибольничной и внебольничной диареи у детей.

Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи.

Лечение лактозной мальабсорбции.

Уровень доказанности 1b:

Профилактика паучита (воспаление созданного хирургическим путем тонкокишечного резервуара после резекции толстой кишки) и поддержание ремиссии.

Профилактика послеоперационных инфекций.

Профилактика и лечение атопических заболеваний у детей.

Уровень доказанности 2b:

Профилактика диареи путешественников.

Профилактика септических состояний при остром панкреатите.

Поддержание ремиссии язвенного колита.

Заболевания, ассоциированные с инфекцией НР.

Снижение уровня холестерина крови.

В целом ряде исследований было показано, что добавление пробиотиков к стандартным схемам антихеликобактерной терапии незначительно улучшало частоту эрадикации НР, но, помимо этого, существенно снижало частоту побочных эффектов и повышало приверженность пациентов к лечению. Помимо протекторного действия в отношении развития синдрома кишечной диспепсии, пробиотики

обладают и аддитивным действием с препаратами эрадикационной схемы. Культура или препараты, изготовленные из культур лактобацилл и ряда других микроорганизмов, населяющих пищеварительный тракт человека, могут подавлять жизнедеятельность НР, пробиотики могут предупреждать адгезию НР к мембранам клеток и размножение НР [15, 33, 53].

При выборе пробиотического препарата возникает несколько проблемных вопросов, первый из которых — выживаемость. Как указывалось выше, пробиотическими свойствами обладают только живые микробы. Более того, целым рядом работ было показано, что минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие, может считаться доза не менее 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) [55].

Выживаемость бактерий зависит от технологии производства и условий хранения препарата. Например, добавление бифидобактерий в кефир не гарантирует их сохранности и способности к вегетации; жизнеспособность микрофлоры как в жидких, так и в простых сухих формах препаратов может быть утрачена ранее официального срока. Для большинства пробиотиков, особенно для жидких лекарственных форм, требуются особые условия хранения, например, температура. Следует учитывать разрушительное действие желудочного сока на незащищенную флору. Доказано, что лишь небольшое количество штаммов лактобактерий (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. bouardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* Shirota) и бифидобактерий обладает кислотоустойчивостью, большинство микробов погибает в желудке. Поэтому предпочтительны пробиотики, заключенные в кислотоустойчивую капсулу. По данным А. Bezkorovainy [23], лишь 20–40% селективных штаммов выживает в желудке. D. Pochart [44] продемонстрировал, что из 10^8 КОЕ лактобактерий, принятых в кислотоустойчивой капсуле, в кишечнике обнаруживается 10^7 КОЕ, после приема такого же количества в йогурте — 10^4 КОЕ, а после приема той же дозы в открытом виде в виде порошка микробы в кишечнике не обнаруживаются вовсе.

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Вследствие этого многие микробы, например, *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363 почти полностью погибают. Это может объясняться усилением проницаемости клеточной мембраны бактерий, которое возникает в ответ на воздействие желчных кислот. Выживание же большинства бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Так, согласно К. Kailasapathy [37], многие штаммы (например, лактобацилл из кисломолочных продуктов) либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков.

Этими свойствами обладают лишь немногие препараты. Примером пробиотического препарата,

отвечающего современным требованиям, может служить Линекс®. В состав его входят *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Ent. faecium*, содержание которых составляет не менее 10^7 микробных тел. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в капсулу, которая раскрывается в желудке. Однако вследствие высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата бактерии не разрушаются в желудке, и препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях желудочно-кишечного тракта. Сочетание в препарате лактобактерий и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма — энтерококка — способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки. Входящие в состав Линекса® микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать препарат на фоне антибактериальной терапии. Резистентность полученных штаммов сохраняется при повторной инокуляции в течение 30 поколений и *in vivo*. В исследованиях Линекса® показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит [19]. При необходимости Линекс® можно применять одновременно с антибактериальными и химиотерапевтическими средствами.

Эффективность компонентов Линекса®, их комбинаций и непосредственно самого препарата доказана в клинических исследованиях при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [3, 6, 7, 13, 16, 18].

Достоинством Линекса® является его высокая безопасность. При широком многолетнем применении препарата побочные эффекты не зарегистрированы. Линекс® не обладает тератогенным действием. Его безопасность и хорошая переносимость позволяют применять препарат у пациентов группы риска — у беременных и кормящих грудью, у детей, включая новорожденных, у лиц пожилого возраста и др. Гарантией качества Линекса® является и технология его производства, соответствующая всем требованиям, предъявляемым к производству пробиотиков.

К сожалению, пробиотические штаммы, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, не эквивалентны собственной индигенной микрофлоре и не способны размножаться в кишечнике. Одной из причин этого может быть бионесовместимость с резидентными бактериями хозяина [5]. Даже наиболее эффективные пробиотики действуют только во время курса лечения и обнаруживаются в кале лишь в течение 3–7 дней после его окончания [38].

Поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта, во-первых, необходим длительный или даже постоянный их прием, что практически невозможно. Во-вторых, желательнее, чтобы пробиотический препарат представлял собой штамм нормобиоты, максимально совместимый с резидентными штаммами и местной иммунной системой [8].

Пребиотики

Несмотря на то, что термин «пребиотики» вошел в медицинскую терминологию в середине 1990-х гг., это важное и плодотворное направление научных исследований насчитывает без малого 50 лет, и у истоков его стоит австрийский педиатр F. Petuely. Именно он впервые в 1957 г. описал свойства лактулозы как пребиотика, то есть дисахарида с ярко выраженным бифидогенным эффектом. В проведенном F. Petuely исследовании было показано, что если находящиеся на искусственном вскармливании дети получали молочную смесь с содержанием 1,2 г/100 ккал лактулозы, то в кишечнике формировалась практически чистая культура бифидобактерий, а микробиоценоз детей-искусственников практически не отличался от кишечного биоценоза детей, находящихся на грудном вскармливании [47, 48].

Среди пребиотиков наиболее популярны поли- и олигофруктаны, соевые олигосахариды, галактоолигосахариды, изолированные из природных источников или получаемые биотехнологическим или синтетическим методами. Впервые определение пребиотиков дано G. R. Gibson [29] — он предложил под этим понимать неперевариваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в толстой кишке. В дальнейшем M. V. Roberfroid (2007) определил понятие пребиотика как избирательно ферментируемые кишечными микроорганизмами ингредиенты пищи, специфически меняющие состав и/или активность микрофлоры, что ведет к улучшению самочувствия и здоровья человека [52].

К 2010 г. мировое производство подобных пребиотиков достигло сотен тысяч тонн. Они реализуются самостоятельно, в виде обогащающих добавок к разнообразным продуктам питания, а также в комбинации с пробиотическими микроорганизмами (синбиотики) [17, 34, 35, 42, 45, 58].

Помимо перечисленных в качестве пребиотических субстанций используются также различные блокаторы адгезии и ингибиторы роста патогенных и оппортунистических микроорганизмов (лектины, антиадгезины, модуляторы синтеза секреторных иммуноглобулинов, дефензины различных типов, структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, их метаболиты и т. д.).

К пребиотикам в чистом виде предъявляются достаточно строгие требования: они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, не должны абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки [2].

Основные виды пребиотических соединений:

Моносахариды, спирты (*ксилит, мелибиоза, ксилобиоза, раффиноза, сорбит и др.*).

Олигосахариды (*лактоулоза, лацитол, соевый олигосахарид, латитололигосахарид, фруктоолигосахарид,*

галактоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, дисахарид, дисахарид и др.).

Полисахариды (пектины, пуллулан, декстрин, инулин, хитозан и др.).

Ферменты (микробные β -галактозидазы, протеазы сахаромицетов и др.).

Пептиды (соевые, молочные и др.).

Аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота и др.).

Антиоксиданты (витамины А, С, Е, α -каротины, другие каротиноиды, глутатион, убихинол, соли селена и др.).

Ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота и др.).

Органические кислоты (пропионовая, уксусная, лимонная и др.).

Растительные и микробные экстракты (морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный, дрожжевой и др.).

Другие (лецитин, парааминометилбензойная кислота, лизоцим, лактоферрин, глюконовая кислота, крахмальная патока и др.).

Лактулоза — это синтетический дисахарид, использующийся как препарат при лечении запоров и печеночной энцефалопатии. Пребиотическая олигофруктоза (ОФ) в естественном виде присутствует во многих пищевых продуктах, например в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке и луке порее. ОФ также может быть выделена из корня цикория или ферментативно синтезирована из сукрозы. Ферментация ОФ в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, включая:

- повышение количества бифидобактерий;
- увеличение всасываемости кальция;
- увеличение объема каловых масс;
- уменьшение транзитного времени прохождения через желудочно-кишечный тракт;
- вероятно, снижение уровня липидов в крови.

На основании своих исследований F. Petuely назвал лактулозу «бифидус-фактор» (Der Bifidusfactor) и посвятил изучению этого соединения почти 30 лет [48, 49]. Термин «бифидус-фактор» стал широко применяться для обозначения нутриентов, способствующих росту бифидобактерий и нормализации состава кишечной микрофлоры. Химическая структура и способ синтеза этого соединения были описаны в 1929 г. E. Montgomery и C. S. Hadson под названием «лактокетоза». Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы (4-0-в-D-галактопиранозил-D-фруктоза).

Пребиотический эффект лактулозы был доказан в многочисленных исследованиях [20–22, 46]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 16 здоровых добровольцев (10 г/сут лактулозы в течение 6 недель) было показано достоверное нарастание количества бифидобактерий в толстой кишке [40].

Увеличение продукции кишечными бактериями КЦЖК нормализует трофику эпителия толстой кишки (за счет продукции бутирата), улучшает ее микроциркуляцию (эффект пропионата), обеспечивая эффективную моторику, всасывание воды, магния и

кальция. В составе лекарственных препаратов (Дюфалак®) лактулоза может эффективно использоваться при функциональных запорах как у взрослых, так и у детей. Частота побочных эффектов лактулозы значительно ниже по сравнению с другими слабительными средствами и не превышает 5%, причем в большинстве случаев их можно считать незначительными. Безопасность лактулозы определяет возможность ее применения даже у недоношенных детей, доказанную в клинических испытаниях [4]. С этой же целью лактулоза может быть введена в состав смесей для питания детей первого года жизни.

Образующиеся в результате метаболизма сахаролитической микрофлоры КЦЖК снижают pH в просвете кишечника, что приводит к снижению концентрации вторичных желчных кислот и их солей. Кроме того, образующиеся КЦЖК утилизируются макроорганизмом, что сопровождается всасыванием воды и уменьшением толстокишечного содержания [25]. Исходя из этого, можно утверждать, что слабительный эффект лактулозы в первую очередь связан с ее пребиотической способностью и обусловлен увеличением объема бактериальной массы, а также положительным влиянием продуктов микробного метаболизма на кишечную стенку.

Пребиотический эффект лактулозы имеет существенные метаболические последствия. Снижение pH в просвете толстой кишки повышает колонизационную резистентность всего микробного сообщества, а также способствует ионизации аммиака и его выведению в виде ионов аммония. Последний эффект лактулозы давно используется в клинической практике с целью детоксикации при печеночной недостаточности (печеночной энцефалопатии). Рост бифидо- и лактобактерий на фоне приема лактулозы приводит к снижению активности уреазы, которая превращает мочевины в аммиак. Активность уреазы подавляется также снижением pH, т. е. оптимальная величина pH для β -глюкуронидазы составляет 7, а для нитро- и азоредуктазы — 7,8. В плацебо-контролируемом исследовании было показано достоверное снижение фекальной концентрации фенола, крезола, индола и скатола на фоне приема лактулозы [22].

Лактулоза снижает алкоголь-дегидрогеназную активность кишечной микрофлоры, достоверно уменьшая концентрацию ацетальдегида в толстой кишке, который, как предполагается, обладает канцерогенной активностью [41].

Лактулоза, стимулируя рост нормальной микрофлоры кишечника, способствует поддержанию антиинфекционной защиты макроорганизма в отношении шигелл, сальмонелл, иерсиний и ротавирусов [28].

В 1960 г. голландская компания «Philips-Duphar B. V.» начала выпуск сиропа лактулозы под названием Дюфалак®. С 1964 г. Дюфалак® стал широко применяться в Нидерландах, а с 1967 г. до настоящего времени эффективно применяется врачами многих стран мира. Препарат Дюфалак® содержит 66,7 г/100 мл лактулозы и имеет широкие показания, в т. ч. лечение запоров и печеночной

энцефалопатии. Относительно редко встречающимся побочным эффектом может быть развитие метеоризма, проявления которого в большинстве случаев устраняются уменьшением дозы, а у части детей он самостоятельно проходит через несколько дней приема препарата по мере адаптации к нему кишечной микрофлоры. Противопоказаниями к применению лактулозы являются галактоземия, кишечная непроходимость и индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Современное состояние знаний по применению лактулозы результатами клинических исследований определяет [24, 32, 36, 39]:

Уровень доказанности А:

Запоры различной этиологии.

Печеночная энцефалопатия.

Таким образом, лактулоза (Дюфалак®) — один из наиболее мощных по силе воздействия на бактериальный метаболизм пребиотиков, что подтверждается многолетним опытом его применения для лечения печеночной энцефалопатии. Именно в этом состоянии требуется мощная стимуляция роста бифидо- и лактобактерий, которые используют аммиак для построения клеточной стенки, и скорость стимулированного роста оказывается достаточной для эффективного купирования печеночной энцефалопатии.

Литература:

1. Андреева И. В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков / И. В. Андреева // Фарматека. — 2006. — № 6. — С. 56–62.
2. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская // Consilium medicum. — 2008. — № 8. — С. 86–92.
3. Бельмер С. В. Антибиотикассоциированный дисбактериоз кишечника / С. В. Бельмер // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 148.
4. Бельмер С. В. Лечение запоров у детей первых лет жизни препаратами лактулозы / С. В. Бельмер // Детский доктор. — 2001. — № 1. — С. 46–48.
5. Глушанова Н. А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга : Мат. 7-го Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005. — С. 105.
6. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чупринина [и др.]. — М., 1999. — 44 с.
7. Жихарева Н. С. Терапия антибиотико-ассоциированного дисбактериоза / Н. С. Жихарева, А. И. Хавкин // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 3–8.
8. Корниенко Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е. А. Корниенко // Детские инфекции. — 2007. — № 3 — С. 64–69.
9. Лыкова Е. А. Характеристика и алгоритм применения пробиотиков / Е. А. Лыкова. — М. : Медик 21 век, 2005. — 10 с.

Благодаря не только своей эффективности, но и высокой безопасности и хорошей переносимости Дюфалак® представляет собой препарат, который можно назначать детям младшего и среднего возраста. Во многих странах лактулозу добавляют в молоко детям грудного возраста с целью повышения у них уровня бифидофлоры. Часто уже первый прием твердой пищи создает проблемы, связанные с запором. В таких случаях лактулоза, назначаемая даже в очень низких дозах, позволяет предотвратить развитие запора.

Лактулозу получало более одного миллиона беременных женщин. При этом не было получено данных, которые бы говорили о необходимости ограничения применения лактулозы во время беременности (или в периоде лактации). В связи с этим лактулоза является слабительным средством, наиболее часто применяемым во время беременности.

Дюфалак® широко применяется для восстановления нарушенной моторики при запорах, метаболизируясь микрофлорой кишечника до моносахаридов (фруктозы и галактозы), а затем до КЦЖК, которые и восстанавливают моторную функцию кишечника. КЦЖК повышают осмотическое давление в просвете кишки и снижают величину рН, что стимулирует перистальтику кишечника. Таким образом, Дюфалак® является физиологическим и безопасным регулятором моторной функции кишечника.

10. Мазанкова Л. Н. Пробиотики и интерфероны — новые возможности комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей / Л. Н. Мазанкова, Т. А. Чеботарева, Г. С. Брагина // Дет. инфекции. — 2008. — № 4. — С. 47–51.
11. Мазанкова Л. Н. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике / Л. Н. Мазанкова, Е. А. Лыкова // Детские инфекции. — № 1. — 2004. — С. 18–23.
12. Майданник В. Г. Пробиотики: клиническое применение и доказательства эффективности / В. Г. Майданник // Медицина Украины. — 2008. — № 24/1. — С. 8–9.
13. Ушкалова Е. А. «Живое» лекарство: Линекс / Е. А. Ушкалова // Врач (специальный выпуск). — 2007. — С. 31–35.
14. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. — М., 2006. — 416 с.
15. Хавкин А. И. Терапия антибиотик-ассоциированного дисбактериоза / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // Рус. мед. журн. — 2006. — № 14 (19). — С. 3–7.
16. Шенвальд С. Результаты одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания Линекса / С. Шенвальд, В. Цар. — М. : ИНДОК, Лек, 1984.
17. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров // Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. — М. : Изд-во Грантъ, 2001. — 287 с.
18. Шостакович-Корецкая Л. Р. Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата Линекс / Л. Р. Шостакович-Корецкая,

Е. Л. Кривуша, А. В. Чергинец // Украинский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 61–64.

19. Шульпекова Ю. О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю. О. Шульпекова // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 1–6.

20. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of lactulose in the treatment of encopresis in children with chronic constipation / W. Gleason, R. Figueroa-Colon, L. H. Robinson [et al.] // *Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 108. — P. A606.

21. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota / K. M. Tuohy, C. J. Ziemer, A. Klinder [et al.] // *Microbial Ecology in Health and Disease.* — 2002. — Vol. 14. — P. 165–173.

22. Ballongue J. Effects of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity / J. Ballongue, C. Schumann, P. Quignon // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 41–44.

23. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut / A. Bezkorovainy // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 399S–405S.

24. Cash B. D. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation / B. D. Cash, B. E. Lacy // *Gastroenterology and Hepatology.* — 2006. — Vol. 2. — P. 736–749.

25. Clausen M. R. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences / M. R. Clausen, P. B. Mortensen // *Drugs.* — 1997. — Vol. 53. — P. 930–942.

26. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea / S. Plummer, M. Weaver, P. Dee, J. Hunter // *Int. Microbiol.* — 2004. — Vol. 7. — P. 59–62.

27. Cytoskeletal proteins and resident flora / L. Biancone, G. Palmieri, A. Lombardi [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2002. — Vol. 34. — P. S34–36.

28. Effectiveness of Bifidobacterium bifidum in experimentally induced MRV infection: dietary implications in formulas for newborn / L. C. Duffy, M. A. Zielezny, M. Riepenhoff-Tarty [et al.] // *Endocr. Regulations.* — 1993. — Vol. 27. — P. 223–229.

29. Gibson G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401–1412.

30. Gill H. S. Probiotics and human health: a clinical perspective / H. S. Gill, F. Guarner // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — Vol. 80. — P. 516–526.

31. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health / S. L. Gorbach // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 2–4.

32. Graham M. G. Evidence-based management of chronic constipation / M. G. Graham, G. Mokrynski // *Patient Care.* — 2007. — Vol. 41, No 7. — P. 22–27.

33. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics / N. De Bortoli, G. Leonardi, E. Ciancia [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, No 5. — P. 951–956.

34. Holm F. Gut health and diet: the benefits of probiotic and prebiotics on human health / F. Holm // *The World of Ingredients.* — 2003. — Vol. 2. — P. 52–55.

35. Holzapfel W. H. Introduction to pre- and probiotics / W. H. Holzapfel, U. Shillinger // *Food Research International.* — 2002. — Vol. 35. — P. 109–116.

36. Huang E. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy: a decision analysis / E. Huang, E. Esrailian, B. M. Spiegel // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* — 2007. — Vol. 26. — P. 1147–1161.

37. Kailasapathy K. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. / K. Kailasapathy // *Immunol. Cell Biol.* — 2000. — Vol. 78. — P. 80–88.

38. Katt M. A. New therapeutic possibilities in inflammatory bowel disease / M. A. Katt // *Eur. J. Surg. Suppl.* — 2001. — Vol. 586. — P. 30–33.

39. Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis / P. Blanc, J. P. Daures, J. M. Rouillon [et al.] // *Hepatology.* — 1992. — Vol. 15. — P. 222–228.

40. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans / Y. Bouhnik, A. Attar, F. A. Joly [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 58. — P. 462–466.

41. Lactulose reduces intracolonic acetaldehyde concentration and ethanol elimination rate in rats / S. H. Zidi, K. Linderborg, S. Vakevainen [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1459–1462.

42. Lenoir-Wiujnkoop I. The Intestinal Microflora. Understanding the Symbiosis / I. Lenoir-Wiujnkoop, M. Hopkins // Danone Vitapole. John Libbey Eurotext. — 2003. — 48 p.

43. Lilly D. M. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms / D. M. Lilly, R. H. Stillwell // *Science.* — 1965. — Vol. 147. — P. 747–748.

44. Madsen K. I. The use of probiotics in gastrointestinal disease / K. I. Madsen // *Can. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 817–822.

45. Mattila-Sandholm T. Gut health foods / T. Mattila-Sandholm, M. Saarela, L. Lahteenmaki // *World Food Ingredient.* — 2004. — P. 5052–5569.

46. Molecular analysis of intestinal microbiota composition to evaluate the effect of PEG and lactulose laxatives in humans / I. Mangin, Y. Bouhnik, A. Suau [et al.] // *Microbial Ecology in Health and Disease.* — 2002. — Vol. 14. — P. 54–62.

47. Petuely F. Bifidusflora bei Flaschenkindern durch bifidogene Substanzen (Bifidusfactor) / F. Petuely // *Z. Kinderheilkd.* — 1957. — Bd. 79. — S. 174–177.

48. Petuely F. Der Bifidusfactor / F. Petuely // *Deutsche. Med. Wochenschr.* — 1957. — Bd. 82. — S. 1957–1960.

49. Petuely F. Über den Bifidusfactor Lactulose. Bifidobacteria Microflora / F. Petuely // *Deutsche. Med. Wochenschr.* — 1986. — Bd. 5. — S. 3–11.

50. Practice Guideline — Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2008.

51. Recommendations for probiotic use / M. H. Floch, W. A. Walker, S. Guandalini [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 42. — P. S104–108.

52. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited / M. Roberfroid // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 830S–837S.

53. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection / F. Franceschi, A. Cazzato, E. C. Nista [et al.] // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 59–63.

54. Rolfe R. D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health / R. D. Rolfe // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 396S–402S.

55. Saavedra J. M. Clinical applications of probiotic agents / J. M. Saavedra // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 1147S–1151S.

УДК 615.331:579.864

RU Пробиотики и пребиотики в клинической практике

Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии, пребиотики, лактулоза

В статье приведены данные о современных пробиотиках, определение, классификация, лечебные и профилактические эффекты, формы выпуска, способы применения. Также представлен обзор пребиотических форм, описываются их сходство и различия, показания для применения. Подробно описана лактулоза как основной пребиотический препарат.

EN Probiotics and prebiotics in clinical practice

E. Y. Plotnikova, E. N. Baranova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Key words: probiotics, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, prebiotics, lactulose

Data on modern probiotics, definition, classification, medical and preventive effects, release forms, methods of application are provided in article. The review of prebiotic forms is also submitted, their similarity and distinctions, indications for application are described. The Lactulose as the main prebiotic medicine is described in detail.

56. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy / M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods [et al.] // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 178–181.

57. Weizman Z. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents / Z. Weizman, G. Asli, A. Alsheikh // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 5–9.

58. Wyers R. Prebiotics in action / R. Wyers // *World Food Ingredient*. — 2004. — P. 74–77.

УДК 615.331:579.864

UA Пробиотики і пребіотики у клінічній практиці

К. Ю. Плотнікова, Є. М. Баранова

Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

Ключові слова: пробіотики, біфідобактерії, лактобактерії, пребіотики, лактулоза

У статті наведені дані про сучасні пробіотики, визначення, класифікація, лікувальні та профілактичні ефекти, форми випуску, способи застосування. Також представлений огляд пребіотичних форм, описана їх подібність та відмінності, показання до застосування. Детально описана лактулоза як основний пребіотичний препарат.

Стволовые мезенхимальные клетки костного мозга в лечении язвенного колита по данным морфологических и иммунологических исследований (литературный обзор)

В. С. Рахметова, А. Б. Оразбаева, А. Е. Амренова

Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

Ключевые слова: язвенный колит, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация, регенеративная медицина, клинические исследования

Язвенный колит (ЯК) представляет собой одну из наиболее сложных и нерешенных проблем современной гастроэнтерологии. Последнее десятилетие отмечается постоянным ростом заболеваемости этой патологией в мире [8].

По данным Республиканского центра развития здравоохранения Республики Казахстан, по источникам автоматизированной информационной системы «Поликлиника», в Казахстане за период только 7 месяцев 2017 г. на диспансерном учете состоят 858 пациентов с ЯК.

Актуальность патологии подтверждается ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии [7, 10].

В условиях хронического воспалительного процесса во всех органах иммунной системы (костный мозг, тимус, селезенка) наступают глубокие морфофункциональные изменения, которые характеризуются развитием вторичного иммунодефицитного состояния с ослаблением клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновым дисбалансом, перераспределением иммунных клеток в организме и нарушением их информационной и миграционной активности. Дисбаланс в системе иммунной регуляции ведет к нарушению морфорегуляторных функций лимфоидной ткани, следствием чего является нарушение процессов регенерации [2].

Несмотря на достижения современных методов терапии ЯК, поиск новых методов лечения больных ЯК остается актуальным. Перспективной терапевтической стратегией для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в последнее время стало применение стволовых клеток (СК) в комплексной терапии ВЗК. В настоящее время лечение СК не является частью стандартной медицинской помощи и,

как правило, выполняется только в рамках клинических испытаний.

Для терапии ВЗК используются мезенхимальные СК (МСК), которые обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами и большим регенераторным потенциалом, что и делает их привлекательными для клинического применения [9]. Терапия СК может быть проведена либо аутологичными клетками, т. е. введением клеточного материала в тот же организм, из которого они были выделены, либо аллогенными клетками, т. е. когда донором является другое лицо.

По данным международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США ClinicalTrials.gov в 2016 г. зарегистрировано 26 исследований с использованием МСК при ВЗК, из которых в 23 исследованиях применяли аутологичные и аллогенные МСК при болезни Крона, а в 3 исследованиях при ЯК использовались аллогенные клетки. Во всех трех исследованиях при ЯК с общим количеством 118 пациентов отмечалось снижение медианного показателя Мейо и улучшение морфологических данных [6].

Исследование Л. Б. Лазебника и соавт. (2008), включающее применение аллогенных МСК в комплексной терапии одного больного с ЯК, тотальным поражением, гормонозависимой формой с умеренной активностью, показало отсутствие эффекта от проводимой стандартной терапии с использованием метипреда 40 мг/сут, преднизолона 60 мг/сут местно в микроклизмах, азатиоприна 150 мг/сут, в связи с чем было принято решение о трансплантации МСК. Через 2 месяца после системной трансплантации аллогенных МСК у больного отмечен положительный клинический эффект: улучшение общего состояния, урежение частоты стула до 1–2 раз в сутки, улучшение его консистенции, значительное уменьшение

проявлений, а в последующем купирование болевого синдрома, исчезновение слабости и недомогания, нормализация температуры тела, увеличение массы тела на 5 кг. Индекс клинической активности ЯК снизился до 0. В течение этого периода были полностью по схеме отменены глюкокортикостероиды (ГКС). В результате индекс эндоскопической активности составил 1, гистологическое исследование показало значительную положительную динамику. Выводом исследования явилось заключение о том, что донорские МСК обеспечивали как репаративный потенциал слизистой оболочки толстой кишки, так и противовоспалительный эффект, позволивший отменить азатиоприн, ГКС и 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), кроме того в статье отмечена безопасность данной терапии [5].

В другом исследовании Л. Б. Лазебника и соавт. проводившемся в течении двух лет с февраля 2008 г. по март 2010 г., наблюдали три группы больных ЯК: 40 пациентов, получавших стандартную терапию препаратами 5-АСК, ГКС (2-я группа), 44 больных (1-я группа), которым дополнительно осуществляли системную трансплантацию аллогенных МСК, выращенных в культуре, и 12 больных, которым проведена индукционная и поддерживающая терапия инфликсимабом (3-я группа). По данным морфологического исследования, микроскопически воспалительные изменения при ЯК локализовались в слизистой оболочке и подслизистом слое — были инфильтрированы плазматическими клетками и лимфоцитами, отмечалось наличие крипт-абсцессов, микроэрозий и изъязвлений, расширение кровеносных сосудов, набухание эндотелия, тяжи грануляционной ткани. В фазе обострения ЯК в слизистой оболочке также отмечалось расширение капилляров и геморрагии, образование язв в результате некроза эпителия, деструкция крипт и формирование крипт-абсцесса, уменьшение количества бокаловидных клеток, инфильтрация lamina propria лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами и эозинофилами.

Через 2 месяца трансплантация МСК достоверно приводит к снижению индекса Гебса до $0,7 \pm 0,1$ по сравнению с группой больных, получающих терапию препаратами 5-АСК/ГКС, — $1,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), и сопоставима по эффективности с терапией инфликсимабом, при которой индекс Гебса составил $0,66 \pm 0,16$. Через 12 месяцев индекс Гебса в 1-й группе остается на прежнем уровне — $1,0 \pm 0,1$, в то время как во 2-й группе индекс Гебса увеличивается более чем в полтора раза — до $1,2 \pm 0,02$, в 3-й группе больных, получающих инфликсимаб, степень воспаления слизистой оболочки по шкале Гебса — $0,6 \pm 0,18$. Микроскопически отмечались гиперплазия бокаловидных клеток, расщепление крипт, появление большого количества бокаловидных клеток среди клеток поверхностного эпителия. Полученные данные гистологической картины слизистой оболочки толстой кишки свидетельствуют о том, что МСК обладают высокой пролиферативной активностью и большим репаративным потенциалом. В исследовании пациентам также определяли влияние клеток на иммунную

систему: системная однократная пересадка МСК у них вызывала достоверное повышение изначально сниженного уровня цитокинов в среднем с 11,4 до 23,6 пг/мл, в то же время трансплантация МСК у больных в остром периоде вызывала достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов. Через 6 и 12 месяцев после введения МСК отмечается достоверный рост противовоспалительных цитокинов — трансформирующего фактора роста 1 α , интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-10 и снижение — провоспалительных цитокинов интерферона γ , фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-1 β , что свидетельствует о регуляторных свойствах МСК и готовности их к индукции восстановительных (репаративных) процессов. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ЯК до введения МСК и спустя 2, 6 и 12 месяцев соответственно составило: IgG — 11,2–14,8–12,8–11,8 г/л; IgM — 0,9–2,2–1,6–1,1 г/л; IgA — 1,82–3,8–2,6–1,5 г/л (норма: IgM — 1,3 г/л; IgG — 13,0 г/л; IgA — 2,3 г/л) ($p < 0,05$). Наиболее существенно возрастала концентрация IgA ($p < 0,05$), опосредующего местный гуморальный иммунный ответ. Мы проанализировали уровень иммуноглобулинов G, A, M в двух группах больных в зависимости от эффекта проведенной трансплантации МСК костного мозга — у больных с выраженным положительным клиническим эффектом и у больных, у которых эффекта от введения МСК не было или он был непродолжительным. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови до введения МСК в группе больных, где трансплантация имела положительный эффект ($n=32$), составило: IgM — $(1,5 \pm 0,04)$ г/л, IgG — $(12,5 \pm 0,71)$ г/л, IgA — $(2,2 \pm 0,8)$ г/л. В группе больных ($n=12$), где эффект был непродолжительный, исходный уровень иммуноглобулинов составил: IgG — $(8,8 \pm 0,9)$ г/л, IgM — $(1,3 \pm 0,01)$ г/л, IgA — $(0,9 \pm 0,01)$ г/л ($p < 0,05$). Динамика показателей гуморального иммунитета и цитокинового статуса через 2 месяца после трансплантации так же существенно отличалась в этих двух группах. В группе больных ($n=12$), где эффект был непродолжительный, уровень иммуноглобулинов составил: IgG — $(7,3 \pm 0,2)$ г/л, IgM — $(1,4 \pm 0,01)$ г/л, IgA — $(1,0 \pm 0,01)$ г/л ($p < 0,05$), в группе с положительным эффектом ($n=30$) IgG — $(18,5 \pm 0,9)$ г/л, IgM — $(2,5 \pm 0,1)$ г/л, IgA — $(2,1 \pm 0,8)$ г/л. В группе больных, где трансплантация была эффективна, уровень провоспалительных цитокинов оказался достоверно ниже, а противовоспалительных цитокинов — выше через 2 месяца по сравнению с группой, где эффекта от данной терапии не было. Показатели в группе с эффективной трансплантацией составили: ФНО- α $(12,9 \pm 1,3)$ пг/мл, ИЛ-1 β — $(8,7 \pm 0,4)$ пг/мл, ИЛ-4 — $(40,1 \pm 2,5)$ пг/мл; в сравнении с ФНО- α — $(22,3 \pm 1,1)$ пг/мл, ИЛ-1 β — $(14,2 \pm 0,2)$ пг/мл, ИЛ-4 — $(14,6 \pm 2,4)$ пг/мл в группе без эффекта, соответственно. По мнению авторов, данные изменения подтверждают концепцию о том, что трансплантация МСК наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания, а не в более поздние сроки, когда собственные иммунные резервы организма истощены прогрессирующим аутоиммунным процессом и длительным

приемом иммуносупрессоров. Согласно данным исследованиям, при ЯК преобладала повышенная циркуляция (18–92 ед/мл, в контроле — 10 ед/мл) аутоантител IgG к антигенам цитоплазмы нейтрофилов — протеиназе, лактофerrину, миелопероксидазе, VP1, реже — к эластазе нейтрофилов. Системное введение МСК вызывало снижение изначально повышенной концентрации аутоантител к нейтрофилам (IgG-VP1) в среднем от 42,6 до 12,4 ед/мл, что подтверждало снижение активности воспалительного процесса в кишечнике, в то время как стандартная терапия не влияла на уровень аутоантител к нейтрофилам, в течение 12 месяцев наблюдения их концентрация сохранялась на уровне 38,4–42,2 ед/мл.

Таким образом, авторами показано, что введение МСК стимулирует угнетенный синтез цитокинов, впоследствии снижая уровень провоспалительных цитокинов и повышая рост противовоспалительных цитокинов, снижает интенсивность иммунопатологических процессов при ЯК, что одновременно сочетается с положительной динамикой клинической и эндоскопической картины заболевания. Системная трансплантация аллогенных МСК оказывает разнонаправленный регулирующий эффект на воспалительный процесс: стимулирует функциональную активность угнетенной иммунной системы, увеличивая уровень изначально сниженных иммуноглобулинов, а также про- и противовоспалительных цитокинов ФНО- α и интерферона γ , ИЛ-1. В динамике МСК повышает уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10; снижает интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов, снижая в течение 12 месяцев увеличенное содержание аутоантител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (IgG-VP1). Трансплантация аллогенных МСК костного мозга способствует повышению эффективности комплексной противовоспалительной терапии ЯК [1].

В проведенном О. В. Князевым и соавт. исследовании сравнивались результаты лечения двух групп больных с острой атакой ЯК, получающих стандартную терапию и терапию с применением культуры аллогенных МСК. Первая группа больных ЯК (n=12) помимо стандартной противовоспалительной терапии получила культуру МСК по схеме 0–1–26 недель,

затем, в последующие годы наблюдения, каждые 6 месяцев. Вторая группа больных (n=10) получала стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК и ГКС. Тяжесть ЯК оценивали по критериям S. C. Truelove и L. J. Witts (1955), дополненным Е. А. Белоусовой (2002) [3].

По результатам проводимой работы показано, что МСК улучшают клинические и микроскопические проявления колита, уменьшают системную и локальную продукцию провоспалительных цитокинов, способны направленно двигаться в область воспаления и подавлять воспалительный процесс, одновременно стимулируя регенерацию ткани, способствуют увеличению продолжительности ремиссии заболевания, снижают в 3 раза риск повторной атаки ЯК. Трансплантация МСК в результате может обеспечивать восстановление чувствительности к предварительно неэффективной терапии и может рассматриваться как перспективный метод комплексной терапии острой формы ЯК. Однако, по выводам авторов, одно-двукратное введение МСК не позволяет обеспечить длительное поддержание ремиссии ЯК и требует регулярного введения, частоту которого еще предстоит определить [4].

Таким образом, предварительные результаты проводимых в мире клинических и экспериментальных исследований обосновывают актуальность, перспективность и достаточную безопасность метода трансплантации аллогенных МСК костного мозга для лечения больных ЯК, однако результаты проведенных исследований не до конца определяют механизмы действия МСК костного мозга, не дают ответ на вопрос об оптимальных сроках, путях введения и частоте применения СК. По данным доступного нам литературного обзора, описано использование лишь аллогенных клеток из разных источников (костный мозг, жировая ткань, пуповинная кровь), данные литературы о применении аутологичных МСК при ЯК отсутствуют, что указывает на необходимость проведения дальнейших клинических исследований для определения потенциальных возможностей клеток. Результаты будущих клинических исследований должны способствовать повышению эффективности терапии, т. к. заместительная клеточная терапия может трансформировать медицину будущего.

Литература:

1. Амогенные мезенхимальные стромальные клетки в лечении больных язвенным колитом: два года наблюдения / Л. Б. Лазебник, О. В. Князев, А. Г. Конопляников [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 11. — С. 3–15.
2. Бабаева А. Г. Роль иммунной системы в дисрегуляции морфогенетических процессов / А. Г. Бабаева / Дисрегуляторная патология // Под ред. Г. Н. Крыжановского. — М. : Медицина, 2002. — С. 366–385.
3. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь : Триада, 2002. — 128 с.
4. Применение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении больных с острой атакой язвенного колита / О. В. Князев, А. В. Каграманова, О. Н. Болдырева [и др.] // Science Rise. — 2015. — Т. 4, № 4 (9). — С. 24–31.
5. Успешное применение амогенных мезенхимальных стволовых клеток у больного с язвенным колитом / Л. Б. Лазебник, О. В. Князев, А. И. Парфенов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 4. — С. 112–115.

6. Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases / A. Tsuchiya, Y. Kojima, S. Ikarashi [et al.] // Inflammation and Regeneration. — 2017. — Vol. 37. — P. 16.
7. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy / M. Vestner-Andersen, M. Prosborg, T. Jess [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 109, No 5. — P. 705–714.
8. Gazouli M. Stem cells as potential targeted therapy for inflammatory bowel disease / M. Gazouli, M. Roubelakis, G. Theodoropoulos // Inflamm. Bowel Dis. — 2014. — Vol. 20, No 5. — P. 952–955.
9. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis / Q. Zhang, S. Shi, Y. Liu [et al.] // Journal of Immunology. — 2009. — Vol. 183, No 12. — P. 7787–7798.
10. Thomas A. Advanced therapy for inflammatory bowel disease: a guide for the primary care physician / A. Thomas, N. Lodhia // J. Am. Board. Fam. Med. — 2014. — Vol. 27, No 3. — P. 411–420.

УДК 611.013.395:611.018.46:616.345-002.2-08:001.891=111=161.1

УДК 611.013.395:611.018.46:616.345-002.2-08:001.891=111=161.1

RU **Стволовые мезенхимальные клетки костного мозга в лечении язвенного колита по данным морфологических и иммунологических исследований (литературный обзор)**

UA **Стволові мезенхімальні клітини кісткового мозку в лікуванні виразкового коліту за даними морфологічних і імунологічних досліджень (літературний огляд)**

В. С. Рахметова, А. Б. Оразбаева, А. Е. Амренова
Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

В. С. Рахметова, А. Б. Оразбаева, А. Е. Амренова
Національний науковий медичний центр, Астана, Казахстан

Ключевые слова: язвенный колит, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация, регенеративная медицина, клинические исследования

Ключові слова: виразковий коліт, мезенхімальні стволові клітини, трансплантація, регенеративна медицина, клінічні дослідження

Применение стволовых клеток в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника в последнее время стало перспективной терапевтической стратегией. Для терапии воспалительных заболеваний кишечника используют мезенхимальные стволовые клетки, которые обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами и большим регенераторным потенциалом, что и делает их привлекательными для клинического применения. По результатам проведенных исследований, мезенхимальные стволовые клетки улучшают клинические и микроскопические проявления колита, уменьшают системную и локальную продукцию провоспалительных цитокинов, подавляют воспалительный процесс, одновременно стимулируя регенерацию ткани, способствуют увеличению продолжительности ремиссии заболевания, снижают риск повторной атаки язвенного колита. Предварительные результаты проводимых в мире клинических и экспериментальных исследований обосновывают актуальность, перспективность и достаточную безопасность метода трансплантации амогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга для лечения больных язвенным колитом.

Застосування стволових клітин в комплексній терапії запальних захворювань кишечника останнім часом стало перспективною терапевтичною стратегією. Для терапії запальних захворювань кишечника використовують мезенхімальні стовбурові клітини, які мають імуномодулюючі, протизапальні властивості та великий регенераторний потенціал, що і робить їх привабливими для клінічного застосування. За результатами проведених досліджень, мезенхімальні стовбурові клітини покращують клінічні та мікроскопічні прояви коліту, зменшують системну і локальну продукцію прозапальних цитокінів, пригнічують запальний процес, одночасно стимулюючи регенерацію тканини, сприяють збільшенню тривалості ремісії захворювання, знижують ризик повторної атаки виразкового коліту. Попередні результати клінічних та експериментальних досліджень, що проводяться в світі, обґрунтовують актуальність, перспективність і достатню безпеку методу трансплантації амогенних мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку для лікування хворих на виразковий коліт.

EN **Stem mesenchymal bone marrow cells in the treatment of ulcerative colitis based on morphological and immunological research (literature review)**

V. S. Rakhmetova, A. B. Orazbayeva, A. Y. Amrenova

National Scientific Medical Research Center, Astana, Kazakhstan

Key words: ulcerative colitis, mesenchymal stem cells, transplantation, regenerative medicine, clinical studies

The use of stem cells in complex therapy of inflammatory bowel diseases has become perspective therapeutic strategy. Mesenchymal stem cells, which have immuno-

modulatory, anti-inflammatory properties and high regenerative potential, are used for therapy of inflammatory bowel disease, what is making them attractive to clinical application. According to the results of the conducted studies, mesenchymal stem cells improve clinical and microscopic manifestations of colitis, reduce system and local production of pro-inflammatory cytokines, suppress inflammatory process, stimulating tissue regeneration at the same time, promote the increase in the duration of remission of a disease, reduce the risk of the relapse of ulcerative colitis. Preliminary results of clinical and experimental studies carried out in the world justify the relevance, prospects and sufficient safety of the transplantation method of allogenic mesenchymal stromal cells of bone marrow for treatment of patients with the ulcerative colitis.

Физиология и патология печени у беременных

Ю. В. Линеvский, К. Ю. Линеvская, К. А. Воронин

Киевский национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Украина
ООО «Вивамедика»

Ключевые слова: беременность, печень, физиология, заболевания, осложнения

В процессе курации беременных можно констатировать некоторые отклонения, преимущественно в III триместре беременности, обусловленные нормальным ее течением, за счет продуктов жизнедеятельности плода и мобилизации функциональных резервов печени будущей матери. В числе соответствующих клинико-лабораторных показателей эритема ладоней и сосудистые звездочки на коже, в крови повышение содержания триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, желчных кислот, α_1 - и α_2 -глобулинов, умеренное увеличение активности щелочной фосфатазы, снижение уровня альбуминов, антитромбина и гаптоглобина. Эти изменения могут нарастать параллельно увеличению срока беременности. Холестеринемия приводит к повышению литогенности желчи. Увеличение содержания липидных фракций в крови является причиной увеличения содержания жира в ткани печени.

Беременность может сопровождаться связанными с ней заболеваниями печени (острая жировая печень беременных (ОЖПБ), холестаз беременных, синдромы гестоза — преэклампсия и HELLP-синдром с осложнениями в виде кровоизлияний в печень и ее разрывов), развиваться на фоне ее патологии (хронические гепатиты и циррозы печени, болезнь Вильсона — Коновалова, доброкачественные гипербилирубинемии и др.) или заболевания печени могут возникать на фоне беременности вне связи с ней (чаще острые гепатиты, в основном вирусные).

ОЖПБ (синдром Шихана). Редкое идиопатическое заболевание. Развивается в III триместре беременности. Заболевание входит в группу митохондриальных цитопатий. Встречается с частотой 1 на 13 000 родов. Риск развития выше у первородящих, при многоплодной беременности и в случаях, когда плод мужского пола [2, 3].

Предполагают связь заболевания с генетическим дефицитом 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы. Она участвует в окислении длинноцепочечных жирных кислот. Заболевание развивается у матерей — гетерозиготных носителей гена, кодирующего этот энзим, если плод гомозиготен по этому признаку [5].

Клинические проявления характеризуются слабостью, тошнотой, рвотой, головной болью, болью в правом подреберье или эпигастральной области.

Спустя 1–2 недели появляются признаки печеночной недостаточности — желтуха и печеночная энцефалопатия. Далее возможно прогрессирование с развитием фульминантной печеночной недостаточности, коагулопатии, почечной недостаточности.

При непосредственном исследовании выявляется болезненность в области печени, возможно присоединение желтухи, отеков и прогрессирование признаков печеночной энцефалопатии.

Лабораторно-инструментальные исследования выявляют лейкоцитоз, признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), увеличение протромбинового и частично тромбластинового времени, содержания продуктов деградации фибриногена, уменьшение количества тромбоцитов, увеличивается содержание в крови билирубина, креатинина, мочевой кислоты, активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Определяются гипогликемия, гипонатриемия.

При проведении ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ) печени: признаки жировой дистрофии. Хотя они могут и отсутствовать. Биопсия печени выявляет микровезикулярное ожирение центрoлобулярных гепатоцитов.

У 20–40% развивается преэклампсия и эклампсия.

ОЖПБ следует дифференцировать с острым вирусным гепатитом. Однако при нем уровень аминотрансфераз в крови выше и ДВС-синдром не характерен.

Средством выбора является немедленное родоразрешение путем кесарева сечения. Проводится коррекция уровня тромбоцитов, протромбинового и частично тромбластинового времени: внутривенно вводят раствор глюкозы, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы. При отсутствии эффекта решается вопрос о трансплантации печени [2, 3, 5].

Прогноз для матери и плода неблагоприятный. Материнская смертность — 50% (при немедленном родоразрешении — 15%), детская смертность — 50% (при немедленном родоразрешении — 36%). У женщин, выздоровевших после ОЖПБ, функции печени после родов быстро улучшаются и в дальнейшем каких-либо признаков заболевания печени не отмечается. Последующие беременности обычно протекают

без осложнений. Редко при этом возможен рецидив ОЖПБ [3].

Холестаз беременных. Заболевание связано с недостаточной экскрецией желчных кислот из печени (внутрипеченочный холестаз) в связи с повышенным содержанием женских половых гормонов (эстрогенов), возможно, на почве генетически обусловленного дефекта их метаболизма. Причиной внутрипеченочного холестаза беременных может быть дефект гена *MDR3*, ответственного за перенос фосфолипидов в желчные ходы [18]. Заболевание возникает у 0,1–2% беременных, обычно в III триместре и реже во II триместре [11].

В печени отмечается очаговый холестаз с желчными тромбами в расширенных капиллярах и отложение желчного пигмента в соседних печеночных клетках при отсутствии признаков воспаления и некроза, сохранности структуры долек и портальных полей [14, 25].

Клинические проявления характеризуются выраженным кожным зудом, желтушностью кожных покровов и склер, обесцвеченным калом, темной мочой. Возможны тошнота, рвота, незначительные болевые ощущения в правом подреберье. Могут определяться эритема ладоней, на коже сосудистые звездочки, следы расчесов. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные исследования выявляют гипербилирубинемия, в основном за счет прямого билирубина, повышение в крови содержания желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, активности экскреторных печеночных ферментов (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, 5-нуклеотидазы) при нормальных значениях трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы). Возможны снижение содержания протромбина в крови за счет нарушения всасывания витамина К на почве нарушения резорбции жира, стеаторея [6, 15].

Лечение. Следует отдавать предпочтение препаратам урсодеоксихолевой кислоты (Урсофальк, Урсохол и др.) из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки, что оказывает положительный эффект путем угнетения выработки организмом и улучшения выведения токсичных желчных кислот [25]. Для уменьшения зуда может использоваться холестирамин, который связывает желчные кислоты в пищеварительном канале и таким образом способствует уменьшению их накопления в организме [9, 12], в III триместре — Гептрал [12].

В связи с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) показано их использование преимущественно парентерально.

Прогноз для матерей благоприятный. У большинства беременных заболевание протекает доброкачественно и не требует ее прерывания [12, 23]. После родов в течение 1–2 недель наблюдается регрессия симптомов. Хотя возможны синдром задержки развития плода, выкидыши, преждевременные роды (до 30%), послеродовые кровотечения, плацентарная недостаточность и даже перинатальная смертность (в 11–13%). В послеродовом периоде возрастает риск холелитиаза. При последующих

беременностях внутрипеченочный холестаз может рецидивировать.

Преэклампсия. Поражение печени при тяжелой преэклампсии связано со спазмом артерий на почве их повышенной чувствительности к эндогенным вазопрессорам и катехоламинам. В результате повреждения эндотелия сосудов происходит отложение тромбоцитов и фибрина с развитием ишемии, которая может вести к некрозу и кровоизлияниям.

Наряду с артериальной гипертензией, отеками и протеинурией, свойственными для преэклампсии, отмечаются симптомы, связанные с вовлечением в процесс печени. В их числе болезненность в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер (40%), гипербилирубинемия, увеличение активности трансаминаз в сыворотке крови, появление желчных пигментов в моче. Таким образом, у ряда беременных преэклампсия может переходить в HELLP-синдром.

Присоединение судорог свидетельствует о трансформации преэклампсии в эклампсию.

HELLP-синдром. Является вариантом тяжелого течения преэклампсии. Термин складывается из первых букв обозначения основных клинических проявлений: гемолиза, повышения активности печеночных ферментов в крови, снижения количества в ней тромбоцитов. Он предложен в 1982 году J. Weinstein [1]. Развивается в III триместре (обычно на 35-й неделе) у 0,2–0,6% беременных с тяжелым течением эклампсии, чаще у женщин белой и китайской расы, в основном у повторно рожавших.

Предполагают аутоиммунный механизм повреждения эндотелия со сгущением крови за счет увеличения агрегации тромбоцитов с вовлечением в этот процесс волокон коллагена, фибрина, системы комплемента, образования микротромбов с последующим фибринолизом. Разрушение тромбоцитов приводит к нарушению тромбоксан-простациклиновой системы с формированием мультисистемной дисфункции по аутоиммунному типу с ДВС-синдромом. Возможно участие в формировании тромбоцитопении снижения содержания в крови тромбопоэтина. В печени развивается преимущественно перипортальный и в меньшей степени очаговый паренхиматозный некроз с наличием микротромбов и отложением фибрина в синусоидах.

Клинические проявления включают головную боль, тошноту, рвоту (возможно кровавую), боль в эпигастрии и правом подреберье, желтушное окрашивание склер и кожных покровов (редко), наличие кровоизлияний в местах инъекций. Отмечается увеличение печени. При прогрессировании патологии возможны судороги и кома.

Лабораторные исследования выявляют в крови выраженную тромбоцитопению, признаки микроангиопатической гемолитической анемии (зубчатые, сморщенные, маленькие, неправильной формы эритроциты, шистоциты, полихромазия, тени клеток в результате распада эритроцитов с утратой гемоглобина), гипербилирубинемия, снижение содержания фибриногена, протромбина, антитромбина, выраженное увеличение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы, в моче белок [7].

Заслуживает внимания положительный D-димер тест, который свидетельствует об активном лизисе фибрина вследствие увеличения продукции тромбина в ответ на повреждение тканей [5].

КТ печени выявляет участки пониженной плотности, асцит.

Дифференциальную диагностику следует проводить с тяжелой формой преэклампсии, ОЖБП, тромбоцитопенической пурпурой, акушерским сепсисом, гемолитико-уремическим синдромом. В отличие от ОЖБП при HELLP-синдроме КТ не выявляет признаки жировой инфильтрации печени.

Лечение предусматривает при тяжелом прогрессирующем течении HELLP-синдрома необходимость экстренного родоразрешения, которое может быть проведено через естественные родовые пути при подготовленной к этому шейке матки, а при неподготовленных родовых путях — путем кесарева сечения.

На фоне среднетяжелого гестоза с наличием HELLP-синдрома без осложнений возможна выжидательная тактика с пролонгацией беременности до естественного родоразрешения [1].

Показаны плазмаферез с замещением свежзамороженной донорской плазмой, трансфузии тромбоцитарной массы (при снижении содержания тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$), введение антитромбина, глюкокортикоидных препаратов.

В числе возможных *осложнений* при HELLP-синдроме — ДВС-синдром, отслойка плаценты, острая почечная недостаточность, отек легких, *субкапсулярные гематомы* вследствие сливных некрозов печени и при этом *разрывы печени* с образованием гемоперитонеума [20].

Подкапсулярные гематомы выявляются на КТ и ультразвуковом исследовании в виде очаговых изменений. Разрывы печени манифестируются острой болью в правом подреберье, рвотой, коллапсом, анемией, наличием местных перитонеальных симптомов.

При этом в числе возможных пособий после кесарева сечения — дренирование гематомы, прошивание поврежденного участка печени, наложение местных гемостатических средств, перевязка печеночной артерии или ее эмболизация в процессе ангиографии, удаление доли печени.

Прогноз. Материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 1,5–5%, перинатальная — 10–60% [2]. Проявления этого синдрома могут достигать максимума в течение 24–48 часов после родов. При благоприятном исходе они довольно быстро регрессируют. Риск рецидива HELLP-синдрома при последующих беременностях невелик (до 4%).

Вирусные гепатиты. У носительниц вирусов гепатита А (HAV), гепатита С (HCV), гепатита Е (HEV) и гепатита D (HDV) увеличен риск прерывания беременности, вероятность заражения плода низка (вирусы не проникают через плаценту). Тем не менее, возможность заражения плода HCV достаточно высока у ВИЧ-инфицированных беременных и у беременных, имеющих высокий титр HCV в крови (>2 млн копий в 1 мл) [9, 12]. При грудном вскармливании заражения детей не происходит [24].

При вирусном гепатите С высок риск перинатальной смертности, а при вирусном гепатите Е в связи с более тяжелым его течением у беременных высока летальность (до 20%) и риск ранней детской смертности [1]. К счастью, вирусный гепатит Е в основном встречается в жарких странах.

При вирусном гепатите В высока вероятность заражения плода соответствующими вирусами. Инфицирование происходит в 15% внутриутробно и в 90% — в процессе родов, если мать HBeAg или HBV DNA-позитивная. Грудное вскармливание детей, родившихся от таких матерей, не противопоказано, так как HBV не передается с молоком матери. Тем не менее, инфицирование возможно при наличии трещин сосков у носительниц HBV и HCV. У беременных с HBV-инфекцией нередко наблюдаются выкидыши, преждевременные роды, мертворождения, осложнения в родах (несвоевременное отхождение околоплодных вод и слабость родовой деятельности). После этого возможно развитие острой печеночной недостаточности, обуславливающей высокую материнскую смертность. Увеличивается вероятность хронизации процесса. Недоношенные дети, родившиеся от матерей, больных острым вирусным гепатитом В, погибают в 2 раза чаще, чем доношенные.

Прерывание беременности при вирусных гепатитах ведет к утяжелению их течения. Поэтому главное при вирусных гепатитах — проведение мероприятий, направленных на предупреждение прерывания беременности.

Детям, рожденным от HBSAg-положительной матери показано с целью пассивной иммунизации введение иммуноглобулина против гепатита В (гипериммунного гаммаглобулина) из расчета 0,06 мл/кг массы тела. Параллельно следует проводить вакцинацию против гепатита В [4] из расчета 10 мкг HBSAg (0,5 мл) внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра в первый день после родов, а затем дважды с интервалом соответственно 1 и 6 месяцев. Вакцинация против HBV защищает и от заражения HDV. Рекомбинантная вакцина против HBV безопасна для беременных и может применяться с целью постконтактной профилактики наряду с пассивной иммунизацией иммуноглобулином против гепатита В в течение 14 дней после контакта (трансфузия HBSAg-позитивной крови, случайный укол иглой после HBSAg-позитивного пациента, попадание HBSAg-позитивного материала в глаз или на поврежденную кожу, заглатывание HBSAg-позитивного материала, половой контакт).

У детей, рожденных с анти-HCV, последние определяются до 1,5 лет. Но это не значит, что ребенок болен гепатитом С.

Специфическое противовирусное лечение у беременных с активным вирусным гепатитом В и С следует отсрочить на послеродовой период, так как показанные при этих заболеваниях противовирусные средства обладают тератогенным действием или могут быть причиной уродств.

Женщины — носительницы HBSAg в лечении не нуждаются.

Беременным, контактировавшим с носителем HAV (зараженным в течение 2 недель до появления желтухи), необходимо ввести внутримышечно иммуноглобулин из расчета 0,02 мл/кг не позднее 14-го дня после контакта [3].

Невирусные хронические заболевания печени. При *хроническом гепатите* наступление беременности в основном возможно при невысокой активности с отсутствием аменореи. Наличие беременности, хотя и редко, может утяжелять течение хронического гепатита. После прерывания беременности возможно обострение хронического гепатита.

Аутоиммунный гепатит может оказывать отрицательное влияние на течение и исход беременности (поздний токсикоз, невынашивание, мертворождения, жизненно опасные осложнения во время родов). Частота невынашивания беременности составляет около 30%. Поэтому аутоиммунный гепатит является относительным противопоказанием для беременности. Однако по желанию больной аутоиммунным гепатитом беременность может быть сохранена [7].

Использование глюкокортикоидных препаратов беременными при аутоиммунном гепатите должно быть продолжено. Иммунодепрессанты противопоказаны.

Цирроз печени препятствует развитию беременности из-за частого наличия при этом аменореи и ановуляции. В редких случаях развитие беременности у больных циррозом печени может способствовать активации процесса в печени, маточным кровотечениям в послеродовом периоде из-за нарушения факторов свертывания, кровотечениям из варикозно расширенных вен пищевода, чаще на поздних сроках беременности. Спонтанные аборт у беременных с циррозом печени составляют 15–20%, чаще в I триместре. Они реже бывают при компенсированном циррозе печени [12]. Снизить риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода помогает систематическое использование небольших доз пропранолола или проведение большой циррозом печени до решения забеременеть трансъюлярного интрапеченочного портосистемного шунтирования. Поэтому беременным с циррозом печени следует предлагать ее прерывание на ранних стадиях. Допускается вынашивание беременности лишь при стойчивом желании женщины в случаях отсутствия признаков декомпенсации и выраженной портальной гипертензии.

При *первичном билиарном циррозе печени* беременность и роды чаще протекают относительно гладко. Хотя возможны усиление зуда, ухудшение функционального состояния печени, спонтанные аборт и

мертворождения. Возможно использование во время беременности урсodeоксихолевой кислоты [22].

При *алкогольной болезни печени* женщины часто страдают бесплодием. В редких случаях наступления беременности и продолжении употребления алкоголя высок риск аномалий развития плода, физического и умственного недоразвития детей.

При болезни *Вильсона — Коновалова* (гепатоцеребральной дистрофии) беременность развивается редко из-за нарушения овуляции и бесплодия. Наступлению беременности может способствовать использование D-пенициллина (ДПА), связывающего избыток свободной меди в крови. Во время беременности лечение ДПА необходимо продолжать. При этом следует иметь в виду, что содержание церулоплазмина в крови в течение беременности может увеличиваться. Поэтому на протяжении последних 6 недель беременности доза ДПА может быть уменьшена [2]. При этом у большинства больных заболевание не оказывает существенного влияния на течение беременности и роды. Беременность на фоне болезни Вильсона — Коновалова обычно заканчивается благополучно. Использование ДПА не представляет большого риска для плода [27]. Тем не менее, в отдельных случаях возможно невынашивание беременности (выкидыши, преждевременные роды). Альтернативным является использование менее токсичного, чем ДПА, сульфата цинка, который тормозит абсорбцию меди в кишечнике. Беременность противопоказана в неврологической стадии болезни Вильсона — Коновалова и при тяжелом поражении печени (активный гепатит, цирроз) или почек.

При грудном вскармливании ДПА рекомендуется отменять.

Наличие *печеночного блока* (тромбоз воротной вены) является абсолютным показанием для прерывания беременности.

Доброкачественные гипербилирубинемии не представляют опасности для беременных и не являются противопоказанием для сохранения беременности, так как прогноз для матери и ребенка благоприятен.

При синдроме Жильбера допустимо использование небольших доз фенобарбитала, способствующего синтезу ферментов, осуществляющих конъюгацию билирубина.

Развитие *синдрома Бадда — Киари* в 20% случаев ассоциировано с беременностью. Материнская смертность при этом достигает 70%.

Гемангиомы печени в процессе беременности могут увеличиваться и в редких случаях разрываться. При этом необходимо немедленное хирургическое вмешательство.

Литература:

1. Валленберг К. С. Новые достижения в тактике ведения преэклампсии и HELLP-синдрома / К. С. Валленберг // Акуш. и гинек. — 1998. — № 5. — С. 24–33.
2. Грицан Г. В. Анализ результатов диагностики и лечения HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза у беременных / Г. В. Грицан, А. И. Грицан, Д. П. Еремеев // Сибирское мед. обозрение. — 2013. — № 2. — С. 66–71.
3. Кузьмин В. Н. Варианты клинического течения, диагностики и лечебная тактика острого жирового гепатоза беременных / В. Н. Кузьмин, Л. В. Адамян // Акуш. и гинекол. — 2009. — № 1. — С. 25–29.
4. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита : практич. рук. / К. П. Майер; пер. с нем. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. — 720 с.
5. Патратій М. В. Клінічний випадок гострого жирового гепатозу у вагітної / М. В. Патратій, С. І. Олексюк, Д. Г. Білоус // Медицина невідкладних станів. — 2014. — № 5. — С. 113.
6. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, П. О. Богомолов [и др.]. — М.: Литтера, 2009. — 296 с.
7. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 1999. — 864 с.
8. Шехтман М. М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных / М. М. Шехтман, Г. М. Бурдули. — М.: Триада-Х, 1997. — 303 с.
9. Beuers V. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis / V. Beuers // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol. — 2006. — Vol. 3. — P. 318–328.
10. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome / P. Hupuczi, B. Nagy, J. Sziller [et al.] // Hypertens. Pregnancy. — 2007. — Vol. 26. — P. 389–401.
11. Czaja A. J. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset and nonwhite patients / A. J. Czaja // Semin. Liver Dis. — 2009. — Vol. 29. — P. 315–330.
12. Diagnosis and therapy of intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. C. Pauls, G. Schneider, P. van de Vondel [et al.] // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 42. — P. 623–628.
13. Dinsmoor M. J. Hepatitis C in pregnancy / M. J. Dinsmoor // Curr. Womens Health Rep. — 2001. — Vol. 1. — P. 27–30.
14. Donvas S. G. O. Liver disease in pregnancy / S. G. Donvas, G. R. Meeks, O. Phillips // Obstet. Gynec. Survey. — 1983. — Vol. 38, No 9. — P. 531–536.
15. Hay J. E. Liver disease in pregnancy / J. E. Hay // Hepatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 1067–1076.
16. Hepburn J. S. Pregnancy-associated liver disorders / J. S. Hepburn, R. R. Schade // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53. — P. 2334–2358.
17. Holtermaller K. H. Gastroenterologische Erkrankungen in der Schwangerschaft / K. H. Holtermaller, H. J. Weis // Gynakologe. — 1979. — Bd. 12. — S. 35–51.
18. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study / A. Ropponen, R. Sund, S. Riikonen [et al.] // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 723–728.
19. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammer, H. V. Marschall, A. Glantz, S. Matern // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33. — P. 1012–1021.
20. Kondrackiene J. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy / J. Kondrackiene, U. Beuers, L. Kupcinstas // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129. — P. 894–901.
21. Kroumpouzos G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new / G. Kroumpouzos // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2002. — Vol. 16, No 4. — P. 316–318.
22. Liver disease and pregnancy / D. Joshi, A. James, A. Quaglia [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 375, No 9714. — P. 594–605.
23. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia / B. M. Sibai, M. M. Taslimi, A. AJ-Naser [et al.] // An. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 155. — P. 501.
24. Poland G. A. Clinical practice: prevention of hepatitis B with hepatitis B vaccine / G. A. Poland, R. M. Jacobson // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 2832–2838.
25. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis / R. Poupon, Y. Cheretien, O. Chazouilleres, R. E. Poupon // J. Hepatol. — 2005. — Vol. 42, No 3. — P. 418–419.
26. Reihn A. Intrahepatische Schwangerschaftscholestase und fetales Risiko / A. Reihn // Zbl. Gynakol. — 1984. — Vol. 10, No 4. — P. 246–253.
27. Roberts E. A. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection / E. A. Roberts, L. Yeung // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 106–113.
28. Teichmann von W. Lelezerkrankungen und Schwangerschaft / W. von Teichmann, T. Hauzeur, R. Doring // Zbl. Gynakol. — 1985. — Bd. 107, No 19. — S. 1106–1113.
29. Ursodeoxycholic acid in treatment double-blind study controlled with placebo / J. Palma, H. Reyes, J. Ribalta [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 27. — P. 1022–1028.
30. Walshe J. M. Pregnancy in Wilson's disease / J. M. Walshe // Q. J. Med. — 1977. — Vol. 46. — P. 73.
31. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe consequence of hypertension on pregnancy / L. Weinstein // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1982. — Vol. 142. — P. 159.
32. Wilson's disease / A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 397–408.
33. Worm H. C. Hepatitis E: an overview / H. C. Worm, W. H. Poel, G. Brandstatter // Microbes Infect. — 2002. — Vol. 4. — P. 657–666.

УДК 618.3: 616.36+612.35

RU Физиология и патология печени у беременных

Ю. В. Линеvский, К. Ю. Линеvская, К. А. Воронин
 Киевский национальный медицинский университет
 им. А. А. Богомольца, Украина
 ООО «Вивамедика»

Ключевые слова: беременность, печень, физиология, заболевания, осложнения

Описаны отклонения со стороны печени при нормальном течении беременности, клиника, диагностика и лечение патологии печени, связанной с беременностью, возникших на ее фоне и предшествующих беременности хронических заболеваний печени.

EN Physiology and pathology of the liver in pregnant women

Y. V. Linevskiy, K. Y. Linevskaya, K. A. Voronin
 Kyiv National Medical University n. a. O. O. Bogomolets,
 Ukraine
 "Vivamedica"

Key words: pregnancy, liver, physiology, disease, complications

The deviations of the liver in normal pregnancy are described, as well as clinical picture, diagnostics and treatment of liver disease associated with pregnancy, which appeared on the background of pregnancy and preceding chronic liver disease.

УДК 618.3: 616.36+612.35

UA Фізіологія та патологія печінки у вагітних

Ю. В. Ліневський, К. Ю. Ліневська, К. О. Воронін
 Київський національний медичний університет
 ім. О. О. Богомольця, Україна
 ТОВ «Вівамедіка»

Ключові слова: вагітність, печінка, фізіологія, захворювання, ускладнення

Наведені зміни з боку печінки у разі нормальної вагітності, клініка, діагностика та лікування патології печінки, пов'язаної з вагітністю, хронічних захворювань печінки, що виникли на її фоні та передуючих вагітності.