

ВЕСТНИК

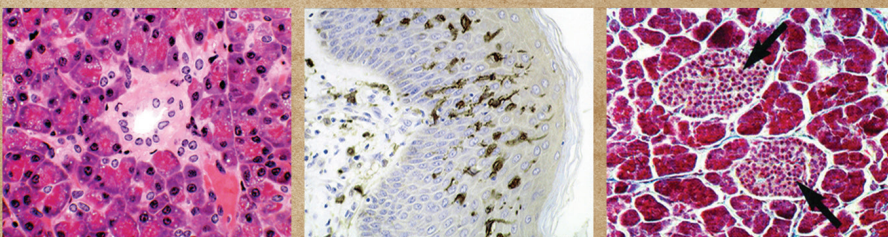
КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

№2 (39)
МАЙ 2018

visnyk.pancreatology.com.ua

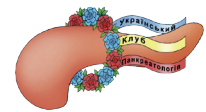


PAUL LANGERHANS



PAUL LANGERHANS (1847–1888)

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ 2017/2018
(ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ПО ХРОНИЧЕСКОМУ
ПАНКРЕАТИТУ
И ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)**

Н. Б. Губергриц,
Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич,
П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ КРОВІ
ЗА КОМОРБІДНОСТІ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
СЕРЦЯ**

Д. О. Гонцарюк

**БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА –
ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ
ДИСТРОФИЯ**

Я. С. Циммерман

**ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ
СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОЙ
КИШКИ**

Е. Ю. Плотникова



IAP

INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

Біле Вугілля[®]

**Перший український комбінований ентеросорбент,
ефективність та безпечність якого
беззастережно доведена
дослідженням міжнародного рівня доказовості:**

**[рандомізоване, подвійне сліпе,
плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження]**

(03.2016 - 10.2016, протокол КРІДКОД-7-180 від 08.06.2015 МОЗ України)



Комбінація діоксиду кремнію та мікрокристалічної целюлози
для ефективного зв'язування та виведення

- ✓ патогенних мікроорганізмів;
- ✓ алергенів;
- ✓ екзо- та ендогенних токсинів різного походження.

БЕЗ РИЗИКУ закрепи.

ТОВ "ОмніФарма Київ"
тел.: +38 044 577-38-38 (39, 40)

OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua



ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

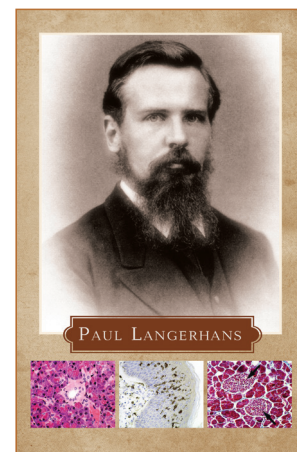
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ

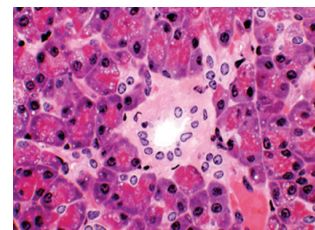


UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБЛОЖКЕ



Ключ к разгадке эндокринной функции поджелудочной железы подобрал не опытный ученый, а студент-медик **Paul Langerhans** (1847–1888), который применил новую методику окрашивания препаратов для более детального изучения гистологического строения поджелудочной железы. Langerhans был преемником Rudolf Virchow (1821–1902), работал в его лаборатории и даже стал близким другом великого патолога. В этот период Langerhans опубликовал две работы по патологической анатомии тактильных рецепторов кожи в журнале «Virchow's Archives» и детально описал гистологическое строение поджелудочной железы, что было темой его диссертации. Он выявил девять различных типов клеток, включая маленькие, неправильной формы клетки, не содержащие гранул. Эти клетки ранее не были описаны и имели ряд морфологических особенностей: они располагались скоплениями диаметром 0,10–0,24 мм и не были связаны с экскреторными канальцами. Как раз на этом этапе Langerhans защитил диссертацию (1869) и, удовлетворившись этим, более не продолжал исследования необычных клеток и не задумывался об их функции в поджелудочной железе. Печально, что, находясь на пороге великого открытия, Langerhans не осознал этого и не завершил начатую работу из-за легочного туберкулеза. Он был вынужден переехать на Madeira, где и умер в 1888 г.



Эндокринные свойства поджелудочной железы были позже доказаны Emariuel Hedon (1863–1933), который в 1892 г. продемонстрировал в эксперименте, что сахар крови оставался в норме после удаления поджелудочной железы у собаки, если часть органа была трансплантирована подкожно или в селезенку. И наоборот, развивался тяжелый диабет, если этот трансплантат также удаляли. Laguesse (1861–1927) в 1893 г. установил, что эндокринная функция поджелудочной железы связана с группами («островками») особых клеток, описанных еще Langerhans в 1869 г. И Laguesse великодушно предложил назвать эти структуры «островками Лангерганса» в честь недавно скончавшегося молодого ученого.

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №5 от 27.02.2018 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 «РедБиз Лаборатория Медицинского Бизнеса»

Руководитель проекта: Труш Е. Н.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 2000 экз.

Подписано в печать: 25.04.2018

№ заказа: 3844-35

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 1, оф. 1

03148, г. Киев, Украина.

тел/факс +38 044 500 87 03

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.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. Швец, Киев, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В. В. Аржаев, Черкассы, Украина

Э. И. Архий, Ужгород, Украина

О. Я. Бабак, Харьков, Украина

О. А. Бондаренко, Львов, Украина

Л. В. Винокурова, Москва, Россия

А. Э. Дорофеев, Киев, Украина

Н. В. Драгомирецкая, Одесса, Украина

Л. В. Журавлёва, Харьков, Украина

М. М. Каримов, Ташкент, Узбекистан

А. П. Кошель, Томск, Россия

Е. Ю. Плотникова, Кемерово, Россия

О. П. Ревко, Чернигов, Украина

И. Н. Скрипник, Полтава, Украина

Г. М. Ходжиматов, Андижан, Узбекистан

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



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

ОБЗОРЫ

Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури) <i>Л. С. Бабінець, М. В. Палихата, Г. М. Сасик</i>	4
---	---

Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы) <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная</i>	12
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индивидуальный подход к обеспечению нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом <i>К. Д. Зыбин</i>	21
--	----

Особенности значений концентрации ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных алкогольным хроническим панкреатитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки <i>И. Е. Трубицына, А. С. Гуляев, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова</i>	25
--	----

Наблюдение за пациентами с псевдотуморозным хроническим панкреатитом: исход заболевания и выживание <i>F. I. Téllez-Ávila, Á. Villalobos-Garita, M. Giovannini, C. Chan, J. Hernandez-Calleros, L. Uscanga, M. Ángel Ramirez-Luna</i>	29
---	----

Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця <i>Д. О. Гонцарюк</i>	36
---	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение) <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко</i>	41
--	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия <i>Я. С. Циммерман</i>	54
--	----

Постинфекционный синдром раздраженной кишки <i>Е. Ю. Плотникова</i>	61
---	----

Перспективные направления неинвазивной диагностики фиброзных изменений в печени при неалкогольной жировой болезни <i>В. А. Ахмедов, О. В. Гаус</i>	68
--	----



Дорогие коллеги!

Второй номер Вестника Клуба панкреатологов открывается обзорной статьей вице-президента Клуба проф. Л. С. Бабинец с соавт. о возможностях реабилитации больных хроническим панкреатитом на этапе первичной медицинской помощи. Авторы рассмотрели проблему с разных сторон, проанализировали преимущества различных подходов и методов как с точки зрения их обоснованности и эффективности, так и с точки зрения доступности для врачей общей практики и семейной медицины. Статья, на наш взгляд, будет очень полезна не только этим врачам, но и коллегам различных специальностей, которые занимаются пациентами с хроническим панкреатитом.

Во второй статье раздела «Обзоры» изложены результаты самых последних доказательных исследований в области панкреатологии, преимущественно в области патогенеза, диагностики и лечения хронического панкреатита. Сейчас большое внимание уделяется роли кишечной микробиоты, дисбиоза кишечника в патогенезе панкреатитов. В этом отношении еще многое неясно, необходимо продолжить исследования. Быстрыми темпами развивается направление генетических исследований в панкреатологии. Новые диагностические возможности открываются с помощью эндосонографии. Заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы — еще один пласт проблем, которые продолжают изучаться.

В разделе «Оригинальные исследования» опубликован целый ряд работ, представляющих несомненный интерес для науки и практики. Это и результаты исследования члена нашего Клуба канд. мед. наук Д. А. Гонцарюка о состоянии фибринолитической системы крови при сочетании хронического панкреатита и ИБС, и статья канд. мед. наук

К. Д. Зыбина о нутритивной поддержке при остром панкреатите. Очень интересна, по нашему мнению, статья проф. И. Е. Трубицыной с соавт. Без базиса, понимания патогенеза заболеваний поджелудочной железы мы не сможем адекватно лечить больных. Важна и статья F. I. Tellez-Avila et al., посвященная одной из сложнейших проблем панкреатологии — псевдотуморозному панкреатиту. Нам до сих пор далеко не всегда понятно, что кроется за этим диагнозом, каков прогноз. Эти вопросы частично решают авторы при наблюдении за такими пациентами.

В разделе «Клиническое наблюдение» опубликована наша статья о случае наследственного панкреатита. Такой диагноз впервые установлен в Украине. У нас есть реальные возможности генетического тестирования при подозрении на наследственный панкреатит, и мы должны этими возможностями воспользоваться. Подробно описаны шаги дифференциальной диагностики в данном случае, логика диагностического поиска.

Наконец, в разделе «Не только панкреатология» опубликованы статьи классика гастроэнтерологии проф. Я. С. Циммермана о болезни Вильсона, проф. Е. Ю. Плотниковой о постинфекционном синдроме раздраженной кишки и статья проф. В. А. Ахмедова о неинвазивной диагностике фиброза печени при неалкогольном стеатогепатите. Эти статьи очень важны с практической точки зрения, отражают современные тенденции доказательной медицины.

Всем членам Клуба желаю здоровья, добра, мира!

Надеюсь, изучение этого номера журнала будет интересным и полезным.

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

Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури)

Л. С. Бабінець, М. В. Палихата, Г. М. Сасик

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, фізіотерапевтичні заходи, мінеральні води, рефлексотерапія, лікувальна фізкультура, психотерапія

Хронічний панкреатит (ХП) належить до найскладніших поліетіологічних і поліморбідних захворювань. Розповсюдженість ХП серед населення різних країн варіює від 0,2% до 0,7%, а серед хворих гастроентерологічного профілю досягає 6,0–9,0% [1]. Хворі на ХП становлять 25% всіх, хто звертається в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають 9–12% ліжок [6]. Лікування ХП проводиться згідно із протоколом і є загальновідомим, проте в наш час техногенних і психологічних впливів, коморбідності, значної алергізації населення і резистентності до фармакотерапії необхідно використовувати комплексний підхід до таких пацієнтів із застосуванням альтернативних методів зокрема. Тому значну роль відіграє потреба в реабілітаційній програмі на амбулаторному етапі, що, зі свого боку, сприяє подовженню тривалості і якості життя, таким чином зменшуючи інвалідизацію населення.

ХП — це прогресуюче запалення підшлункової залози (ПЗ) з дегенеративно-склеротичним процесом і фіброзно-кістозною перебудовою екзо- та ендокринного апарату, незворотними морфологічними змінами паренхіми, протоків, кінцевим етапом якого є атрофія тканини залози і острівців, що супроводжується розвитком зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності органа [13].

Хвороби ПЗ займають 3-тє місце серед всієї патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [10]. Поширеність ХП в різних регіонах нашої планети неоднакова. Наприклад, якщо в Європі і США вона досить мала — 26 випадків на 100 тис. населення, то на півдні Індії вона досягає значних величин — 114–200 випадків на 100 тис. населення [26]. За даними розтинів, поширеність ХП становить від 0,04% до 5%. Клінічні дослідження дають дещо інші цифри: так, захворюваність на ХП коливається від 4 випадків на 100 тис. населення у Великобританії до 13,4 — у Фінляндії, а в сусідній з нашою країною Польщі вона становить 5 випадків на 100 тис. населення [10]. У дорослих приблизно 70% випадків ХП є наслідком хронічного споживання алкоголю, при цьому щоденна доза

алкоголю становить понад 150 г протягом 6–12 років [25]. ХП зустрічається у все більш молодому віці: середній вік на момент встановлення діагнозу знизився з 50 до 39 років; на 30% зросла частка жінок; ХП почали виявляти навіть у дітей та підлітків. У нашій країні за останні три десятиліття захворюваність на панкреатит зросла більш ніж удвічі. Рівень захворюваності на ХП у популяції молодих людей зріс за останні 10 років майже в 4 рази [1, 10]. Цю загальносвітову тенденцію можна пояснити не тільки покращенням способів діагностики, а й посиленням впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, зниженням якості харчування та загального рівня життя [1].

Сучасні уявлення про етіологію ХП узагальнені в класифікації етіологічних факторів ризику M-ANNHEIM (2007):

- **Multiple** — багаточинникова;
- **Alcohol** — алкоголь;
- **Nikotine** — нікотин;
- **Nutrition** — харчування;
- **Heredity** — спадковість;
- **Efferent pancreatic ducts factors** — чинники, які впливають на діаметр панкреатичних проток і вплив секрету;
- **Immunologic factors** — імунологічні чинники;
- **Miscellaneous and metabolic factors** — різноманітні інші та метаболічні чинники.

Згідно із цією класифікацією виділяють три форми ХП.

- «Визначений» ХП — один або декілька з наступних критеріїв:
 1. Кальцифікація ПЗ.
 2. Помірні або тяжкі зміни проток ПЗ (за Кембриджською класифікацією).
 3. Значна постійна екзокринна недостатність залози (наприклад, стеаторея, яка значно зменшується після приймання ферментних препаратів).
 4. Типова для ХП гістологічна картина.
- «Можливий» ХП — один або декілька наступних критеріїв:
 1. Легкі зміни проток.

2. Псевдокіста(и) — постійна або рецидивуюча.
 3. Патологічні результати функціональних тестів екзокринної функції ПЗ (наприклад, фекального еластазного тесту).
 4. Ендокринна недостатність (наприклад, патологічні результати тесту толерантності до глюкози).
- «Суміжний» ХП — з типовою клінічною картиною панкреатиту, але за відсутності критеріїв «можливого» або «визначеного» ХП.

Визначається при розвитку першого епізоду гострого панкреатиту у випадку наявності або відсутності наступних чинників: 1) сімейний анамнез захворювань ПЗ; 2) присутні чинники ризику M-ANNHEIM [9].

Для оцінки морфологічних змін ПЗ користуються Кембриджською шкалою, також поділяють ХП станом зовнішньої і внутрішньої секреції.

На першій стадії, що триває близько 5 років, ХП проявляється рецидивами болю. У наступні 5–10 років (друга стадія) частота рецидивів зменшується і на перший план виходять ускладнення панкреатиту (псевдокісти, стриктури проток, кальцифікати), також може виявлятися прихована зовнішньосекреторна недостатність (ЗНПЗ). На третій стадії, коли минуло понад 10 років, напади болю можуть зменшуватися або взагалі припинятися, і провідну роль починає відігравати ЗНПЗ і/або цукровий діабет. Однак далеко не у всіх пацієнтів відзначається така класична клінічна картина. Так, при алкогольному панкреатиті до припинення болю проходить в середньому 14 років, а при ювенільному ідіопатичному — майже 27, причому болі припиняються тільки у $\frac{2}{3}$ пацієнтів [10].

У більшості випадків при ХП переважають три основних синдроми: абдомінальний біль, порушення процесів травлення і цукровий діабет [14].

Больовий синдром спостерігається у 80–85% випадків ХП. Біль може носити гострий характер і тривати близько тижня (загострення ХП) або спостерігатися постійно [25]. Причому саме біль є основним чинником, що знижує практично всі аспекти якості життя хворих з патологією. З болем можуть бути пов'язані і деякі інші симптоми захворювань ПЗ. Так, зниження маси тіла часто обумовлено саме прандіальним і постпрандіальним посиленням болю.

Першим етапом лікування болю є утримання від алкоголю і припинення куріння [10]. Наступним є пероральне застосування панкреатичних ферментів. Проте клінічна ефективність застосування їх для ліквідації болю є суперечливою: саме тоді як в одних дослідженнях була підтверджена ефективність цих засобів, у ряді інших досліджень відомості про неї були відсутні. Для остаточної відповіді на це питання потрібне проведення додаткових клінічних досліджень. Проте рівень доказовості застосування панкреатичних ферментів за такими трьома показниками, як стеаторея, мальабсорбція і біль, — «В» [25]. Можливе також призначення спазмолітиків.

При збереженні больового синдрому застосовується ступенева терапія болю, рекомендована ВООЗ для його лікування при раку і адаптована для ХП [27].

Разом із прогресуванням ХП зменшується больовий синдром і наростає ЗНПЗ: проноси, зниження маси тіла, стеаторея. При лікуванні ЗНПЗ особливу увагу звертають на адекватне заміщення ліпази. Для того щоб забезпечити нормальний процес травлення при ХП з панкреатичною недостатністю, призначають 20 000–40 000 ОД ліпази з кожним прийомом їжі [14].

Лікування ЗНПЗ базується на замісній терапії препаратами панкреатину для оптимізації процесів перетравлення і всмоктування поживних речовин. У рекомендаціях експертів європейських країн зазначено, що основним критерієм призначення ферментів є стеаторея — патологічна екскреція понад 15 г/добу жиру з калом. Однак на практиці визначити цей показник складно, крім того, жирова діарея з'являється не в усіх хворих із ЗНПЗ. Тому ферменти повинні бути призначені також всім пацієнтам з втратою маси тіла або іншими клінічними або лабораторними ознаками недостатності харчування. Замісна ферментна терапія покращує травлення і всмоктування поживних речовин і асоціюється зі значним підвищенням якості життя пацієнтів з ХП [23].

У більшості хворих на ХП розвивається дисбактеріоз кишечника, з приводу якого проводиться лікування з включенням пребіотиків і пробіотиків. При виражених мальдигестії і мальабсорбції призначають білкові замінники і жирові емульсії внутрішньовенно крапельно. При ХП показані ліпоева кислота, препарати, що поліпшують мікроциркуляцію (трентал, гепарин, курантил), антиоксиданти і адаптогени (токоферолу ацетат, вітамін А та ін.) [14].

Ендокринна недостатність лікується, передовсім, дієтою і корекцією вуглеводного обміну, цукрознижувальними препаратами [14].

Проте лікування ХП не обмежується лише медикаментозною терапією. Дуже важливим у профілактиці загострень і подовженні ремісії захворювання є подальша реабілітація таких пацієнтів. На думку іноземних авторів, реабілітація хворих з ХП є складним завданням: вона повинна включати в себе не тільки спеціалізоване лікування ХП і супутніх розладів ШКТ, але й дієтичну підтримку, ретельну фізичну підготовку і у випадках, викликаних алкоголізмом, — психо-соціальну підтримку. Така багатопрофільна допомога може бути належно забезпечена тільки в спеціалізованих реабілітаційних центрах [29].

Першим і найбільш важливим кроком у профілактиці повторних загострень ХП є модифікація стилю життя: хворому необхідно відмовитися від прийому алкоголю і від тютюнокуріння, знизити споживання м'ясної і жирної їжі [25]. Пацієнтам із ХП потрібно строго дотримуватися режиму праці і відпочинку, тому нічна праця і тривалі відрядження таким людям заборонені.

У фазі ремісії при ХП використовується дієта, що відповідає принципам другого варіанту дієти № 5п за Певзнером. Принцип такий же, як і при першому варіанті. Необхідність обмеження продуктів, які стимулюють зовнішню секрецію ПЗ, пов'язана з можливістю підвищення внутрішньопотокового тиску з посиленням болю. Другий варіант дієти № 5п відрізняється

підвищеним вмістом білка в їжі до 130–140 г на добу для посилення синтезу ферментів та їх інгібіторів. Оскільки при гіпоферментних панкреатитах часто розвивається цукровий діабет, то обмежуються легкозасвоювані вуглеводи (цукор, мед) із їх заміною ксилітом, сорбітом і продуктами, що містять крохмаль (картопля, каші). Обмеження вуглеводів пояснюється і частим дисбіозом кишечника, при якому посилюються процеси бродіння. Особливу увагу приділяють зменшенню вживання продуктів, що підвищують перистальтику кишечника і газоутворення, оскільки хворі із гіпоферментним панкреатитом скаржаться на часті випорожнення, здуття живота. При дисбіозі кишечника необхідно збільшити кількість кисломолочних продуктів у раціоні. Потрібно збагачувати їжу вітамінами і ліпотропними речовинами (нежирний сир, гречана і вівсяна каші, варений яєчний білок та ін.). Безумовно, дотримання дієти передбачає і відмову від алкоголю, забороняється переїдання [6].

Доведено, що продовження зловживання алкоголем достовірно підвищує летальність хворих з панкреатитом і частоту загострень, але чинить менший вплив на вираженість больового синдрому. Як відомо, прийом алкоголю збільшує біль в ПЗ за рахунок стимуляції її зовнішньої секреції. Однак при вираженій ЗНПЗ (коли стимулювати вже просто нічого) вживання спиртного не тільки не підсилює біль, але може навіть зменшувати його завдяки своєму седативному впливу. Проте в усіх рекомендаціях підкреслюється необхідність відмови від прийому алкоголю [10]. Ризик кальцифікації ПЗ зменшується при відмові від спиртного, особливо у міру збільшення тривалості ХП, а продукція бікарбонатів, ліпази і хімотрипсину істотно збільшується, на відміну від пацієнтів, які продовжують зловживати алкоголем.

З огляду на те, що тютюнокуріння не тільки підсилює негативний ефект алкоголю, а й сприяє прогресуванню ХП, рекомендована і повна відмова від цієї шкідливої звички. Особливо важливим вважають припинення тютюнокуріння у пацієнтів із наявністю спадкових факторів, оскільки воно підвищує ризик раку ПЗ і зумовлює більш ранню його маніфестацію [8, 10]. Куріння негативно впливає на клінічну симптоматику ХП у фазі ремісії за рахунок більш інтенсивних проявів диспептичного, больового та астеноневротичного синдромів порівняно з такими у некурців. Під впливом цієї шкідливої звички у пацієнтів спостерігається прогресування трофологічних розладів, зокрема білкового і жирового обміну [13]. Іспанські вчені дослідили, що тютюнокуріння є більш небезпечним, ніж зловживання алкоголем, відносно розвитку тяжкого ХП, адже саме воно, а не зловживання алкоголем, асоціюється з високим ризиком панкреатичної недостатності, кальцифікатів і псевдокіст ПЗ при першому встановленні діагнозу ХП [7].

Важливим розділом у реабілітації пацієнта з ХП є використання фізіотерапевтичних методів. У час великого зростання кількості захворювань, пов'язаних з побічною дією ліків і тяжких алергічних реакцій, спричинених ними, саме фізіотерапевтичні методи лікування можуть зайняти ключові позиції в комплексній терапії захворювань внутрішніх органів.

Фізіотерапія дозволяє здійснити вплив конкретно на уражений орган. При цьому біологічні ефекти, якими володіють різні фізичні фактори, достатньо різнобічні. Перевагою фізіотерапевтичних методів є те, що вони легкі у виконанні та широко доступні у поліклінічній практиці [19]. Більшість методів фізіотерапії мають протизапальну дію, покращують трофіку тканин, забезпечують анальгезуючий ефект, впливають на стан гладкої та поперечнопосмугової мускулатури, нормалізують функції центральної та периферичної нервової системи [2].

Із фізіотерапевтичних методів у комплексному лікуванні хворих на ХП застосовують кліматотерапію, лікувальну фізкультуру, водо- і теплолікування, пелоїдотерапію, методи апаратної фізіотерапії. Зазвичай фізіолікування застосовують у період ремісії і при больовій формі ХП з метою отримати анальгезуючий ефект і певну протизапальну дію, але не раніше, ніж через 3 місяці після стихання останнього загострення.

Основою фізіотерапевтичного лікування ХП є курс прийому мінеральної води (МВ). На думку багатьох дослідників, комплексне лікування з використанням питних МВ сприяє усуненню гіпоксії панкреато- і гепатоцитів, покращуючи їхню функцію, збільшуючи жовчоутворення та жовчовиділення, нормалізуючи фізико-хімічний склад жовчі, зменшуючи запальний процес у жовчних шляхах, що має велике значення для профілактики рецидиву холелітазу та загострень ХП переважного біліарного походження [12]. Показані питні МВ малої та середньої мінералізації, які містять гідрокарбонати, сульфати, двовалентну сірку, кальцій, цинк: «Слов'янська», «Смирновська», «Боржомі», «Моршинська», «Лужанська», «Поляна Квасова», «Свалєва» та інші. Середньо мінералізовані теплі МВ гідрокарбонатно-сульфатного складу ($t=37-38^{\circ}\text{C}$) показані за умов недостатності зовнішньої- та внутрішньосекреторної функції ПЗ [17]. Ще однією з причин необхідності прийому МВ є хронічна ендогенна інтоксикація, яка виникає при патології органів травлення. Успішність лікування також значною мірою залежить від своєчасно проведених заходів активної детоксикації, які все частіше застосовуються в терапевтичній практиці. Доведено, що курс питного прийому природних лужних МВ (типу «Боржомі», «Віші», «Карлові Вари») є ефективним способом неінтенсивної детоксикаційної терапії, в основі якого — олужнявальні властивості МВ, а також їхній нормалізуючий вплив на порушення функціонального стану органів ШКТ, що приводить до зменшення метаболічного навантаження на печінку та нирки, зниження рівнів маркерів хронічної ендогенної інтоксикації [4].

Ще один з методів фізіотерапії — це пелоїдо- та бальнеотерапія: перлинні, йодобромні, мінеральні, хвойні, вуглекислі ванни. Пелоїдотерапія призначається тільки у стадії стійкої ремісії, при ХП із ЗНПЗ.

Апаратна фізіотерапія:

1. Діадинамічні струми — для ліквідації больового синдрому.

2. Синусоїдальні модульовані струми надають знеболювальний ефект, поліпшують показники амілази і ліпази крові, панкреатичного секрету.

3. Хвилі дециметрового діапазону застосовують у фазі стійкої ремісії при наявності стійкої зовнішньої і внутрішньосекреторної недостатності ПЗ [17].

Для лікування та реабілітації ХП на сьогоднішньому етапі еволюції можуть застосовуватися фіто- та апітерапевтичні засоби, проте їх використання є ще маловивченим.

Хімічний склад апітерапевтичних засобів (меду, прополісу, пилку, маточного молочка, бджолиної жилиці та екстракту воскової молі) дає підстави застосовувати їх в комплексному лікуванні ХП. Вони виявляють протизапальну, в'язучу, обволікаючу, протинабрякову, знеболювальну, загальнозміцнювальну дію, підвищують життєвий тонус, стимулюють імунну систему, створюють умови для специфічного лікування. Використання апітерапевтичних засобів розширює спектр ефективних лікувальних засобів, дозволяє зменшити вживання хімічних препаратів, змістити акцент на біологічні методи лікування [5].

Лікування травами, або фітотерапія, корінням йде в народну медицину і все частіше використовується зараз у практичній охороні здоров'я. Це характерно для багатьох країн. Наприклад, лікарські рослини поряд з гомеопатичними засобами, голковколюванням і дієтотерапією широко застосовуються у Франції, Німеччині, Китаї. А в багатьох країнах, що розвиваються, фітотерапія — один з головних методів лікування. Лікарські рослини, які застосовуються для лікування ХП, володіють такими властивостями: протизапальними, знеболювальними, в'язучими, протимікробними, пом'якшувальними, спазмолітичними, відновлювальними. Фітотерапія ХП вимагає часу і триває зазвичай 2–3 роки. Рекомендують — як зазвичай при тривалому лікуванні — чергувати збори кожні 2–3 місяці, роблячи перерви по 10–14 днів. При лікуванні травами напади виникають рідше, больові відчуття слабшають. Загальне самопочуття поступово нормалізується, зменшується запальний процес, поліпшується відтік жовчі, відновлюється діяльність ПЗ. Прогнозувати терміни, в які настане поліпшення, важко, якщо взагалі можливо. Іноді доводиться чекати і шість, і вісім місяців, а іноді хворий відзначає поліпшення вже через два тижні [21].

Ще одним з напрямів натуральної традиційної медицини, що сьогодні набуває усе більшої цікавості, є гірудотерапія, яка інтенсивно повертається в клінічну практику. За останні роки встановлено, що гірудотерапія є ефективною при хронічних запальних дистрофічних процесах практично усіх локалізацій [24]. При ХП гірудотерапія чинить таку дію: антикоагулянтну, тромболітичну, протиішемічну, антигіпоксичну, гіпотензивну, протинабрякову, відновлення мікроциркуляції; ліполітичну, загальну рефлекторну, відновлення проникності судинної стінки, бактеріостатичну, імуностимулюючу, анальгезуючу [26]. Одним із найбільш значимих лікувальних механізмів гірудотерапії є протиішемічний вплив, а також здатність медичних п'явок відновити процес мікроциркуляції, що сприяє усуненню кисневої недостатності клітин і тканин. За рахунок шкірно-капілярного шунта створюються

передумови для контролювання регіонарного крово- і лімфовідтоку. Таким чином стимулюється відновлення нормальної діяльності пошкодженого органа [24].

Оскільки при ХП відбуваються фіброзні і жирові зміни ПЗ, то застосування п'явок дає можливість посилити регенерацію тканини цього органа, покращити кровотік в ньому, ліквідувати запалення, значно продовжує період ремісії.

Звичайно, що гірудотерапія обов'язково поєднується з дієтотерапією та відмовою від шкідливих звичок [22].

П'явка прокушує шкіру людини тільки в біологічно активних точках, зокрема в точках акупунктури (ТА), що, на думку багатьох сучасних дослідників, і обумовлює її рефлекторну дію. Таким чином, механізм рефлекторної дії гірудотерапії аналогічний такому при голкорексотерапії, яка є також однією з потужних систем реабілітації [24].

Рефлексотерапія (РТ) — це лікувально-профілактична система, яка базується на оцінці параметрів периферійних рефлексогенних зон (ТА) й впливу на них з метою регуляції функціональних систем. РТ та її методи, що включають різні види впливу, зокрема і фармакологічні, на певні ділянки тіла людини з відмінними фізичними та біохімічними характеристиками, сповідує головний принцип медицини. Саме людина в цілісному психофізичному аспекті, а не окрема хвороба, є в полі зору лікаря-рефлексотерапевта. Багатовіковий клінічний досвід, коріння якого походить з Китаю, доводить високу ефективність впливу на ТА як при гострій, так і хронічній патології. В її основі — складні етіопатогенетичні механізми, що обґрунтовують ефективність методу. Служба РТ України визнана у всьому світі: вона співпрацює зі спеціалістами інших країн, зокрема Росії, Китаю, В'єтнаму, Німеччини, Італії, Іспанії, Польщі; проводяться сумісні семінари, навчання спеціалістами з різних країн Заходу та Сходу. Українська асоціація РТ та лазеропунктури прийнята членом Всесвітньої асоціації акупунктури «Ichmart».

Ефективність РТ при різних захворюваннях багаторазово доводилась не тільки на практиці, але й науково. Так, тільки в Україні з 61 дисертації (кандидатських і докторських), що написані під керівництвом проф. Є. Л. Мачерет, понад 40 стосуються рефлексотерапії і доводять її ефективність при лікуванні різної патології [16].

За останні роки накопичилося достатньо даних щодо використання антигомотоксичних препаратів (АГП) у лікуванні терапевтичної патології [1, 16, 24]. Як відомо, дія АГП, які являють собою комплексні біологічні засоби, що запускають процеси саморегуляції та детоксикації, заснована на ініціації та підтримці захисних реакцій організму, а не на пригніченні симптомів захворювання, які розглядаються в гомотоксикології як прояви боротьби організму з патогенними чинниками (етіологічними і патогенетичними) [16]. ХП, з позиції гомотоксикозу, є складним захворюванням, при якому процес, залежно від тривалості хвороби та можливостей захисних сил організму, перебуває вже у глибокій фазі, часто навіть

у фазі клітинної дегенерації [1]. Однак можливості методу такі, що відновити процеси саморегуляції практично завжди можливо при наполегливому та ретельному підході. За даними багатьох дослідників, АГП мають багато переваг, а саме: цілісний підхід до організму хворого; спрямованість на повну ліквідацію патогенного чинника; можливість дії не тільки на органному і тканинному рівні, але й на клітинному; можливість гармонійного поєднання з другими методами терапії; мінімальна енергозатратність для організму; можливість уникнути поліпрагмазії; відсутність протипоказань за віком, супутніми захворюваннями; швидка дія та економічна доступність [1].

Принципова подібність основних засад методів РТ й антигомотоксичної терапії дає можливість для їх сумісного використання з метою досягнення більш швидкого та гармонійного ефекту. Останніми роками є інформація про ефективне використання в медичній практиці такого сумісного методу — гомеосиніатрії (ГС). Як відомо, ГС — це введення комплексних АГП в ТА [1, 16]. Такий метод дозволяє об'єднати найкращі ознаки гомеопатії та РТ і суттєво покращити ефект лікування. Найефективнішою ГС є при захворюваннях, які супроводжуються больовим синдромом, що характерно для ХП. АГП вводять у ТА відповідних меридіанів (при ХП — меридіанів ПЗ, шлунку, печінки, тонкої і товстої кишки та ін.). Рецептuru ТА підбирається лікарем індивідуально, що сприяє досягненню швидкого та стійкого терапевтичного ефекту з урахуванням стану пацієнта на момент лікування. Крім того, метод практично не має протипоказань і побічних дій, а також може бути скомбінований з іншими видами лікування (як медикаментозними, так і немедикаментозними). ГС має всі перераховані вище позитивні ознаки РТ і гомотоксикології, а також гармонійно поєднується з комплексним загальноприйнятим лікуванням. За даними Л. С. Бабінець, для покращення параметрів трофологічного статусу, перекисного окиснення ліпідів, ендотоксикозу, оптимізації антиоксидантних систем і цитокінового профілю доцільно в комплексне лікування ХП включати курс ГС з 20 сеансів: вводити вміст 1 ампули на сеанс — 2,2 мл (по 0,2 мл у кожную точку за допомогою інсулінового шприца), чергуючи препарати *Momordica compositum* і *Coenzyme compositum* за днями; на курс лікування — по 10 ампул кожного препарату з кратністю введення по 3 рази на тиждень протягом перших двох тижнів, в подальшому — 1 раз на тиждень. Доцільним, однак менш ефективним, є застосування аналогічного курсу внутрішньом'язового введення даних препаратів у комплексному лікуванні хворих на ХП [1].

Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХП рефлексотерапевтичних методик є доцільним, оскільки значно підсилює дієвість лікування, сприяє нормалізації клінічної симптоматики, показників синдрому пероксидації та активації антиоксидантного захисту, об'єктивно покращує загальний стан пацієнтів, прискорює відновлення активності та здатність до якісного самообслуговування та працездатності [16].

Не менш важливою частиною в медичній реабілітації хворих на ХП є лікувальна фізкультура.

Спеціально підібрані комплекси лікувальної фізкультури для таких пацієнтів сприяють стимуляції обмінно-трофічних процесів, поліпшенню кровообігу в органах черевної порожнини, прискоренню пасажу кишкового вмісту і ліквідації метеоризму, спорожненню жовчного міхура і підвищенню загального тону організму [11]. Додатково доцільно застосовувати лікувальний масаж. Впливу підлягають м'язи живота, а також поперековий відділ хребта. Стимуляція хребців приводить до поліпшення координації нервових імпульсів, які керують діяльністю ПЗ та інших внутрішніх органів. Масаж також перешкоджає поширенню запальних процесів на інші органи при хронічному захворюванні [15].

У Великій Британії було проведене дослідження з метою визначення ефективності йоги в управлінні болу у пацієнтів з ХП. Унікальність йоги як вчення полягає в комбінуванні активного м'язового напруження і глибокого тілесного розслаблення, при цьому в обов'язковому поєднанні з правильним диханням. Таке поєднання має зміцнювальну дію на весь організм і підвищує стійкість до болу. Йога допомагає людям краще зрозуміти своє тіло і стати менш сприйнятливими до больових відчуттів. У Китаї було проведене спостереження за реабілітацією 30 пацієнтів з ХП, які зазнавали труднощів з болем і втратою маси тіла. Вони пройшли програму йоги за 12 тижнів. Заняття були заплановані 3 рази на тиждень. Кожен сеанс тривав приблизно 1 годину. Перед початком програми в усіх учасників були зібрані такі дані: рівень болу, маса тіла і ступінь медикаментозного зменшення болу. З 30 пацієнтів 24 пройшли повний 12-тижневий курс. Ступінь болу зменшився відповідно до шкали болу Von Korff. Середня оцінка до початку програми становила 5,34, а вже після 6 тижнів занять — 1,98 (рівень болу зменшився на 62%). Щодо середньої маси тіла, то перед початком програми вона була 42,4 кг, а після 12 тижнів становила 44,6 кг (тобто підвищилася на 5%). Отримані дані свідчать, що йога є ефективною у зниженні сприйняття болу в цій групі населення, що зменшує потребу споживання знеболювальних препаратів. Також спостерігалось підвищення маси тіла, що є позитивним ефектом для пацієнтів із ХП [30].

Література вказує, що не тільки біль, але й тривога і неспокій є частими супутниками розладів у хворих на ХП, що значно знижує якість життя таких людей. Гастроентерологічна патологія надзвичайно часто супроводжується змінами у психоемоційній сфері, зокрема у вигляді тривожно-депресивних розладів. Вони можуть мати соматогенний характер, а можуть бути причиною власне гастроентерологічної патології, особливо функціонального характеру. У таких ситуаціях стандартна терапія недостатньо ефективна. Пацієнтам показана консультація психіатра чи психотерапевта, водночас більшість хворих такої допомоги не отримують. Хронічний з постійними рецидивами перебіг захворювання несприятливо впливає на формування компенсаторно-приспосувальних реакцій в період ремісії, сприяє появі відчуття невпевненості

в своїх силах, зниженню психічної активності. Зазначені особливості перешкоджають становленню тривалих і повноцінних ремісій у хворих на ХП і знижують ефективність проведеного лікування. Хвороба створює важку для хворого життєво-психологічну ситуацію, яка включає в себе безліч різних моментів: процедури і прийом ліків, спілкування з лікарями, перебування відносин з близькими і колегами по роботі. Ці та деякі інші моменти накладають відбиток на власну оцінку хвороби і формують остаточне ставлення до свого захворювання. Для виявлення пацієнтів, які можуть потребувати корекції психоемоційних розладів, використовується контрольне запитання: чи є порушення сну або порушення апетиту — це загальні соматовегетативні ознаки тривоги та депресії. Це дозволяє вже при первинному огляді лікарем припустити розлади психоемоційної сфери [20]. Для формування оптимальних підходів до лікування таких хворих слід враховувати індивідуальні особливості особистості з поглибленим вивченням реакцій пацієнтів на свою хворобу. Діагностика типів відносин до хвороби необхідна для використання диференційованих реабілітаційних програм з включенням в традиційні схеми терапії ХП психотропних препаратів і методів психотерапії [28]. Психологічна допомога потрібна й у тих випадках, коли ХП викликаний надмірним вживанням алкоголю, чи хворий не може самостійно припинити тютюнокуріння. Проте психотерапевтична робота із хворими повинна починатися ще на етапі прийому у сімейного лікаря. Насамперед необхідно пояснити пацієнтові, що наявні у нього різноманітні симптоми — складові поширеного, добре відомого для лікаря синдрому, а зовсім не вказують на прояви якогось загадкового серйозного захворювання. Потім слід розповісти, як поводитися під час нападу тривоги:

Литература:

1. Бабінець Л. С. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець, З. Я. Пінкевич // Здоров'я України. — 2013. — № 4. — С. 46–48.
2. Бурдаєв К. В. Наукове обґрунтування побудови програми фізичної реабілітації хворих на гострий панкреатит в післяопераційному періоді / К. В. Бурдаєв // Спортивний вісник Придніпров'я: науково-практичний журнал. — 2010. — № 3. — С. 119–124.
3. Внутрішня медицина та тривожно-депресивні розлади: підручник / В. І. Денисюк, В. З. Нетяженко, І. С. Вітенко [та ін.] ; за заг. ред. В. І. Денисюка — Вінниця: Консоль, 2011. — 571 с.
4. Гайсак М. О. Обґрунтування неінтенсивної бальнеологічної детоксикації при хронічному панкреатиті органів травлення / М. О. Гайсак, І. С. Лемко, Н. А. Яковенко [та ін.] / Буковинський медичний вісник. — 2015. — № 1(73). — С. 30–33.
5. Голощапов В. М. Апитерапия / В. М. Голощапов. — М.: Тимошка, 2005. — 30 с.
6. Губергриц Н. Б. Клиническая гастроэнтерология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.

потрібно сісти (якщо обставини дозволяють), постаратися розслабитися, дихати не глибше, ніж зазвичай, — і це сприятиме зменшенню ознак тривоги, нагадати про доцільність відвідувань занять з навчання релаксації, медитації або йоги — залежно від схильностей та інтересів хворого. Свого часу знаменитий філософ Платон стверджував: «Великою помилкою при лікуванні хвороби є те, що є лікарі для душі і тіла, тоді як і те, й інше не розділяється» [3].

Отже, оптимізація системи медичної реабілітації хворих з різною патологією є одним із пріоритетних напрямків роботи служби охорони здоров'я не тільки в Україні, але й в усьому світі. В наш час техногенних впливів, психологічних та інформаційних перевантажень перед лікарями різних спеціальностей нерідко постає складне завдання: як далі «вести» хвору людину, коли використані найсучасніші фармакологічні препарати згідно з їх призначенням, а очікуваного ефекту досягти не вдалось, або застосування необхідного препарату та його аналогу є неможливим через наявність протипоказань з боку патології інших органів та систем. Вельми проблематичними щодо традиційної терапії є випадки алергії, особливо полівалентної. Відмічається відносна резистентність до фармакотерапії в істотній кількості випадків і у разі хронічної патології [18].

Нестандартні реакції на лікування потребують пошуку інших терапевтичних підходів, результатом цього має бути індивідуалізований підхід з використанням наведених методик медичної реабілітації, що забезпечать максимальне відновлення здоров'я хворого до оптимального рівня працездатності, за допомогою їх поєднаного, послідовного та узгодженого застосування.

7. Губергриц Н. Б. Новости европейской и мировой панкреатологии / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 4(48). — С. 22–25.
8. Губергриц Н. Б. Новости европейской панкреатологии / Н. Б. Губергриц // Школа панкреатологов. — 2013. — № 15–16. — С. 22–25.
9. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит: работа над ошибками / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 3(83). — С. 97–104.
10. Дорофеев А. Э. Хронический панкреатит: современные подходы к лечению / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко // Новини медицини та фармації. — 2015. — № 3(532). — С. 25–28.
11. Дубровский В. И. Лечебная физическая культура / В. И. Дубровский. — М.: Владос, 1998. — 608 с.
12. Заіченко Н. Г. Вплив хлоридно-натрієвої мінеральної води на функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит / Н. Г. Заіченко // Гастроентерологія. — 2012. — № 46. — С. 350–362.
13. Звягинцева Т. Д. Хронический панкреатит / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Ліки України. — 2010. — № 9(145). — С. 24–29.

14. Звягинцева Т. Д. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород / Новини медицини та фармації. — 2011. — Гастроентерологія (358).
15. Золотые приемы массажа / Сост. Н. Орещук. — М. : Образ Компании, 1998. — 43 с.
16. Класична акупунктура в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець // Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина. — 2003. — Вип. 55, № 9. — С. 112–115.
17. Клінічні протоколи санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах для дорослого населення захворювань органів травлення / Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування в санаторно-курортних закладах (крім туберкульозного профілю) для дорослого населення: наказ МОЗ України від 6 лютого 2008 року № 56. — Режим доступу : http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080206_56.html
18. Коваленко О. Є. Роль та місце рефлексотерапії в системі медичної реабілітації хворих / О. Є. Коваленко, Є. Л. Мачерет, Т. П. Гарник // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Рефлексотерапія в Україні: досвід і перспективи» (Київ, 29–30 вересня 2009 р.). — К. : Віпол. — 2009. — С. 5–9.
19. Коновалова Э. В. Лечение хронического панкреатита в условиях поликлиники / Э. В. Коновалова, А. А. Федоров. — Свердловск : Издательство Урал. ун-та, 1989. — 128 с.
20. Косинська С. В. Ефективність лікування тривожно-депресивних розладів у хворих на гастроентерологічну патологію / С. В. Косинська // Гастроентерологія. — 2015. — № 1(55). — С. 11–14.
21. Ладынина Э. А. Лечение травмами / Э. А. Ладынина, Р. С. Морозова. — Самиздат, 2004. — 47 с.
22. Лялина Э. Г. Лечение методами традиционной медицины острого и хронического панкреатита

в сочетанной гастроентерологической патологии / Э. Г. Лялина. — Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 11–12.

23. Молчанов Д. Обзор экспертных рекомендаций некоторых европейских стран по ведению больных хроническим панкреатитом / Д. Молчанов // Здоров'я України. — 2014. — № 1. — С. 32–33.

24. Пересадин Н. А. Гирудотерапия в современной клинической медицине и реабилитологии / Н. А. Пересадин, В. М. Фролов, Л. В. Кузнецова // Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2009. — Вип. 1–2. — С. 98–119.

25. Савустьяненко А. В. К вопросу о хроническом панкреатите: срез знаний / А. В. Савустьяненко // Новини медицини та фармації. — 2011. — № 18(387).

26. Сухина Н. М. Пиявки для здоровья и долголетия / Н. М. Сухина. — М. : РИПОЛ-классик, 2006. — 192 с.

27. Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі : наказ МОЗ України від 25 квітня 2012 року № 311. — Режим доступу : http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/311_2012/dod_311_2ukpmd.pdf

28. Харькина Д. Н. Психостатические и соматоформные расстройства в современной клинической практике / Д. Н. Харькина., Т. Е. Пивоварова // Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции. — Иркутск, 2005. — С. 102.

29. Armbrrecht U. Chronic pancreatitis weight loss and poor physical performance—experience from a specialized rehabilitation centre / U. Armbrrecht // Rehabilitation (Stuttg). — 2001. — Vol. 40. — P. 332–336.

30. Sareen S. Yoga for rehabilitation in chronic pancreatitis / S. Sareen, V. Kumari // Gut. — 2006. — Vol. 55, No 7. — P. 1051.

УДК 616.37-002-06:616.155.194.8]-08-039.76

UA **Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури)**

Л. С. Бабінець, М. В. Палихата, Г. М. Сасик

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, фізіотерапевтичні заходи, мінеральні води, рефлексотерапія, лікувальна фізкультура, психотерапія

Дуже важливим у профілактиці загострень і подовженні ремісії хронічного панкреатиту є подальша реабілітація пацієнтів. Першим і найбільш важливим кроком у профілактиці повторних загострень захворювання є модифікація стилю життя: відмова від прийому алко-

лю і від тютюнокуріння, дієта. У час великого зростання кількості захворювань, пов'язаних з побічною дією ліків, і тяжких алергічних реакцій, спричинених ними, саме фізіотерапевтичні методи лікування можуть посісти ключові позиції в комплексній терапії захворювань внутрішніх органів: кліматотерапія, лікувальна фізкультура (йога є ефективною у зменшенні сприйняття болю, сприяє підвищенню маси тіла), водо- і теплелікування (прийом мінеральної води), пелоїдотерапія, методи апаратної фізіотерапії. Для лікування та реабілітації хворих на хронічний панкреатит на сьогоденішньому етапі еволюції можуть застосовуватися фіто- та апітерапевтичні засоби, гірудотерапія, які інтенсивно повертаються в клінічну практику, а також рефлексотерапевтичні методики. Часто у хворих присутні розлади психоемоційної сфери, що необхідно враховувати для використання диференційованих реабілітаційних програм з включенням в традиційні схеми терапії панкреатиту психотропних препаратів і методів психотерапії.

RU **Возможности комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом на этапе первичной медицинской помощи (обзор литературы)**

Л. С. Бабинец, М. В. Палихата, Г. М. Сасик

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, физиотерапевтические мероприятия, минеральные воды, рефлексотерапия, лечебная физкультура, психотерапия

Очень важным в профилактике обострений и удлинении ремиссии хронического панкреатита является дальнейшая реабилитация пациентов. Первым и наиболее важным шагом в профилактике повторных обострений заболевания является модификация образа жизни: отказ от приема алкоголя и от курения, диета. В наше время большого роста количества заболеваний, связанных с побочным действием лекарств, и тяжелых аллергических реакций, вызываемых ими, именно физиотерапевтические методы лечения могут занять ключевые позиции в комплексной терапии заболеваний внутренних органов: климатотерапия, лечебная физкультура (йога эффективна в снижении восприятия боли, способствует повышению массы тела), водо- и теплолечение (прием минеральной воды), пелоидотерапия, методы аппаратной физиотерапии. Для лечения и реабилитации больных хроническим панкреатитом на сегодняшнем этапе эволюции могут применяться фито- и апитерапевтические средства, гирудотерапия, которые интенсивно возвращаются в клиническую практику, а также рефлексотерапевтические методики. Часто у больных присутствуют расстройства психоэмоциональной сферы, что необходимо учитывать для использования дифференцированных реабилитационных программ с включением в традиционные схемы терапии панкреатита психотропных препаратов и методов психотерапии.

EN **Possibility of complex rehabilitation of chronic pancreatitis at the stage of primary medical care (literature review)**

L. S. Babinets, M. V. Palykhata, G. M. Sasyk

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

Key words: chronic pancreatitis, physiotherapeutic activities, mineral waters, reflexotherapy, physical exercises, psychotherapy

Prevention of exacerbation and extension of remission of disease are crucial for the further rehabilitation of patients with chronic pancreatitis. Change of lifestyle is the first and the most important step in the prevention of repeated exacerbations of disease: stopping alcohol consumption and smoking, diet. In our time of the increasing number of diseases associated with the side effects of drugs and severe allergic reactions caused by them, physiotherapeutic methods of treatment can play key role in the complex therapy of diseases of internal organs: climate therapy, physiotherapy (yoga is effective in reducing the pain perception and increasing the body mass), hydrotherapy and treatment by heat (mineral water intake), peloidotherapy, methods of outfit physiotherapy. Phyto- and apitherapeutic agents, hirudotherapy, which are coming back to clinical practice, as well as reflexotherapeutic techniques, can be used for the treatment and rehabilitation of patients with chronic pancreatitis at the present stage of evolution. It should be taken into account that patients often have psychoemotional disorders, which can be considered upon choosing the differentiated rehabilitation programs, including psychotropic drugs and psychotherapy techniques in the traditional therapy of pancreatitis.

Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляева^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹,
Э. В. Бережная²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

²Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

Факты в тысячу раз важнее слов.

И. П. Павлов [2]

Современная панкреатология, как и вся медицина, должна основываться на результатах доказательных исследований. Путь к истине в медицине лежит через высокодоказательные исследования. Настоящий обзор посвящен данным современных доказательных исследований в области патологии поджелудочной железы (ПЖ) и продолжает аналогичный обзор, опубликованный в 2017 году [1].

Высший уровень доказательности — это метаанализ. В 2017 г. и в начале 2018 г. опубликованы результаты 22 новых метаанализов в области панкреатологии. Большая часть из них включает рандомизированные клинические исследования, сравнивающие различные хирургические методы лечения и посвященные раку ПЖ. Нас интересовали исследования, касающиеся патогенеза, течения, диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП), поэтому мы провели поиск литературных данных среди англоязычных публикаций, опубликованных в 2017–2018 гг. по следующим ключевым словам: ХП, заместительная ферментная терапия (ЗФТ), препараты в форме минимикросфер, применение у человека. Поиск осуществляли в самых крупных и известных электронных базах данных: AdisInsight: Safety Reports, Allied & Complementary Medicine™, Analytical Abstracts, BIOSIS Previews®, Embase®, EMCare®, International Pharmaceutical Abstracts, MEDLINE®, PubMed, ToxFile®.

Оказалось, что доказательные исследования в области панкреатологии последних лет распределяются по следующим направлениям:

- протеомные исследования — поиск новых серологических маркеров панкреатитов и фиброза ПЖ;
- совершенствование методов визуализации ПЖ;
- экспериментальные исследования с изучением

новых генетических факторов — предикторов заболеваний ПЖ, включая сахарный диабет, различных рисков развития ХП и внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ).

Изложим результаты заинтересовавших нас исследований, опубликованных за указанный период времени, в зависимости от изучаемого направления: патогенетические механизмы возникновения ХП и ВНПЖ, новые способы диагностики и лечения указанных состояний.

Патогенетические механизмы

Чрезвычайный интерес для понимания патогенеза ХП имеют результаты метаанализа о частоте возникновения и роли синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при ХП [27]. Авторы этой работы выполнили метаанализ и систематический обзор, пытаясь установить связь между появлением СИБР и симптомами ХП, а также нутритивным статусом пациентов. По результатам 9 исследований (n = 336), частота возникновения СИБР при ХП составила 36% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–60%). Риск СИБР при наличии ХП возрастал в 4,1 раза по сравнению с контролем (95% ДИ 1,6–10,4). Чёткая взаимосвязь СИБР с симптомами ХП не зафиксирована, но установлено, что коррекция СИБР способствовала улучшению клинического состояния больных ХП.

Подобной проблеме посвящён систематический обзор, раскрывший потенциальную роль микробиоты пищеварительного тракта в возникновении патологии ПЖ [18]. Авторами проанализированы 2833 статьи, опубликованные на протяжении 1940–2017 гг. Оказывается, больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности

Enterobacteriaceae. Наличие сопутствующих заболеваний сказывалось на составе микробиоты: у больных ХП без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacteria* возрастала при отсутствии ВНПЖ. Только в одном исследовании зафиксировано увеличение числа *Enterococcus* и снижение популяции *Bifidobacterium* при остром панкреатите. Для рака ПЖ характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение количества *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens*. Полученные данные требуют дальнейшего анализа для определения дальнейшей тактики и возможных способов коррекции указанных изменений.

По-прежнему публикуется большое количество работ, посвящённых генетическим аспектам заболеваний ПЖ, в частности ХП. Особое внимание уделяется мутации гена карбоксилэстеразы [23]. Этот фермент гидролизует в двенадцатиперстной кишке жиры, сложные эфиры холестерина и жирорастворимые витамины. Некоторые мутации ассоциируются с экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ, стеатозом ПЖ.

V. K. Singh et al. (2017) выполнили систематический обзор литературы, посвященный определению риска возникновения ВНПЖ при разных заболеваниях [12]. ВНПЖ является одной из самых важных причин нарушения пищеварения и возникновения мальабсорбции, она может быть следствием заболевания ПЖ (первичная ВНПЖ) или вторичного нарушения экзокринной функции ПЖ при исходном нарушении работы других органов (вторичная ВНПЖ). Помимо муковисцидоза и ХП, ВНПЖ развивается при раке ПЖ, некоторых метаболических заболеваниях (сахарном диабете), нарушении гормональной стимуляции экзокринной функции ПЖ (целиакии) и воспалительных заболеваниях кишечника. ВНПЖ возникает после хирургических вмешательств на пищеварительном тракте (47–100%), ее диагностируют у большинства больных раком ПЖ (66–92%), сахарным диабетом 1-го (26–57%) и 2-го (20–36%) типа, целиакией (80%). Частота ВНПЖ при воспалительных заболеваниях кишечника колеблется от 14% до 74%. Авторы подчеркнули наличие настоящей необходимости в проведении доказательных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности ЗФТ при различных заболеваниях, сопровождающихся ВНПЖ.

Диагностика

Клинические особенности

Один из популяционных анализов (со средней длительностью наблюдения 10 лет) был посвящён изучению естественного течения ХП [17]. Средний возраст диагностики ХП составил 56 лет; при этом данное заболевание чаще диагностировали у мужчин (56%). Несмотря на то, что подавляющее большинство больных (76%) жаловалось на выраженную абдоминальную боль, только 33% пациентов нуждались в инвазивном вмешательстве: эндоскопические и хирургические вмешательства выполнены, соответственно, в 23% и 11% случаев. При сравнении

особенностей течения алкогольного и неалкогольного ХП оказалось, что абдоминальная боль достоверно ($p < 0,05$) чаще беспокоила пациентов, злоупотребляющих алкоголем (87% vs 65%, соответственно), им было свойственно рецидивирующее течение острого панкреатита (44% vs 23%), частое формирование псевдокист (41% vs 16%), высокая суммарная частота развития экзокринной недостаточности (60% vs 21%) и большая частота госпитализаций в течение года после диагностики ХП (0,79 vs 0,25). Совокупный риск развития сахарного диабета, кальцификации ПЖ, выполнения хирургических вмешательств и показатель общей выживаемости при алкогольном ХП оказались сопоставимыми с таковыми при неалкогольном ХП.

Крупное популяционное исследование по изучению этиологии, клиники и эффективности лечения ХП ($n = 521$) в Северной Америке проведено J. Romagnuolo et al. (2016) [4]. Почти половина обследованных пациентов являлись лицами женского пола (45%). Алкогольная этиология ХП оказалась совершенно нетипичной для женщин по сравнению с мужчинами (30% vs 58,5%, соответственно; $p < 0,05$), представительницы слабого пола чаще страдали идиопатическим (32% vs 18%), обструктивным (12% vs 2,4%), генетически обусловленным (12,8% vs 7,3%) ХП. Другие характеристики (особенности абдоминально-болевого синдрома, морфологические данные, выраженность экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, частота инвалидизации, обусловленной ХП, эффективность различных методов лечения) не имели достоверных гендерных различий. Сфинктеротомия чаще выполнялась у женщин, чем у мужчин (билиарная: 33% vs 24%, соответственно; панкреатическая: 38% vs 28%; $p < 0,05$), тогда как представители сильного пола чаще перенесли операции по поводу кист/псевдокист ПЖ (6,6% vs 2,6%, соответственно; $p = 0,02$).

Инструментальная диагностика

Проведен целый ряд исследований, оценивавших информативность различных диагностических методов при патологии ПЖ. Исследование H. C. Oh et al. (2017) [13] посвящено диагностическому значению снижения активности амилазы и липазы крови в диагностике ХП. В соответствии с дизайном работы обследованы пациенты с некальцифицирующим ($n = 99$) и кальцифицирующим ($n = 112$) ХП, а также практически здоровые лица ($n = 170$). У пациентов с некальцифицирующим ХП средняя концентрация амилазы крови составила 34,0 Ед/л (24,5–49,0 Ед/л), липазы крови — 19,0 Ед/л (9,0–30,0 Ед/л), у больных кальцифицирующим ХП, соответственно, — 30,0 Ед/л (20,0–40,8 Ед/л) и 10,0 Ед/л (3,0–19,0 Ед/л), тогда как у здоровых лиц значения этих показателей были равны 47,0 Ед/л (39,8–55,3 Ед/л) и 25,0 Ед/л (18,0–35,0 Ед/л), соответственно. Пограничный уровень, ниже которого можно дифференцировать некальцифицирующий ХП от нормы, определен в 40 Ед/л для амилазы и 20 Ед/л для липазы; отличить кальцифицирующий ХП от нормального состояния можно при уровне амилазы и липазы ниже 38 Ед/л и 15 Ед/л, соответственно. Положительное и отрицательное

предсказательное значение низких концентраций указанных ферментов составило, соответственно, 37,4% и 88,8%; 66,1% и 70,9%.

Представлены результаты метаанализа и систематического обзора, сравнивавшего информативность эндосонографии и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии при идиопатическом остром панкреатите [5]. Анализ данных 34 исследований (n = 2338) показал, что информативность эндосонографии в определении этиологии заболевания составляет 64%, а холангиопанкреатографии — 34% (p < 0,001). Сравнив диагностическую ценность этих методик в различных подгруппах (в зависимости от этиологии панкреатита), авторы исследования установили, что при остром билиарном панкреатите и ХП большую значимость приобретает эндосонография (p < 0,001), а при pancreas divisum — магнитно-резонансная холангиопанкреатография (p < 0,001).

Попытка связать данные эндосонографии и эластографии ПЖ со степенью тяжести ХП предпринята в рандомизированном исследовании, что необходимо для определения критериев различных стадий фиброза ПЖ, аналогично критериям, используемым для диагностики фиброза печени [16]. Эластография ПЖ и печени выполнена 52 больным ХП и 42 здоровым волонтерам. Доказано, что при ХП плотность ПЖ значительно превышает таковую у здоровых лиц — (4,3 ± 2,4) кПа vs (2,8 ± 1,1) кПа, соответственно; p = 0,001 (рис. 1). Более значимое повышение плотности железы зафиксировано у пациентов с длительно существующим ХП, принимающих анальгетики, а также у больных со сниженной массой тела.

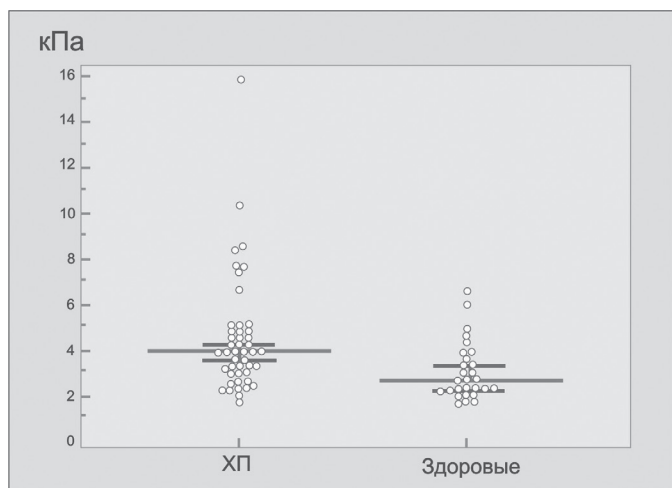


Рис. 1. Плотность ПЖ у больных ХП и здоровых лиц (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).

Кроме того, подтверждены результаты, опубликованные ранее J. Iglesias-Garcia et al. (2013) [21]: зафиксирована линейная зависимость между количеством эндосонографических критериев ХП и индексом деформации, представляющим собой отношение плотности ткани ПЖ обследуемого пациента к таковой у здорового человека (норма) (рис. 2); доказано повышение индекса деформации от сомнительного до определённого ХП в соответствии с классификацией M-ANNHEIM [25] (рис. 3).

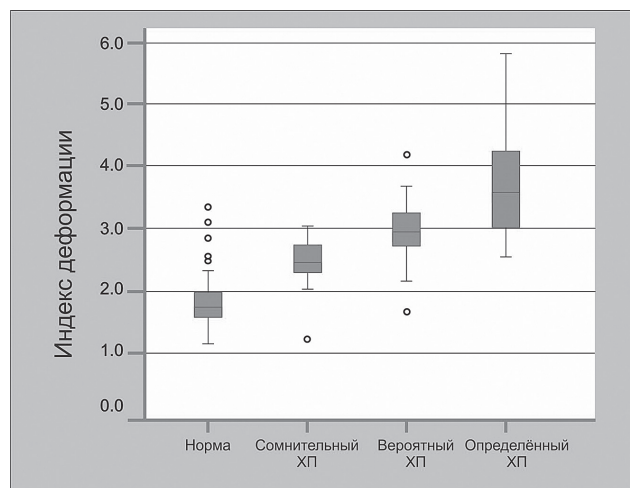


Рис. 2. Линейная корреляция между количеством эндосонографических критериев ХП и индексом деформации (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).

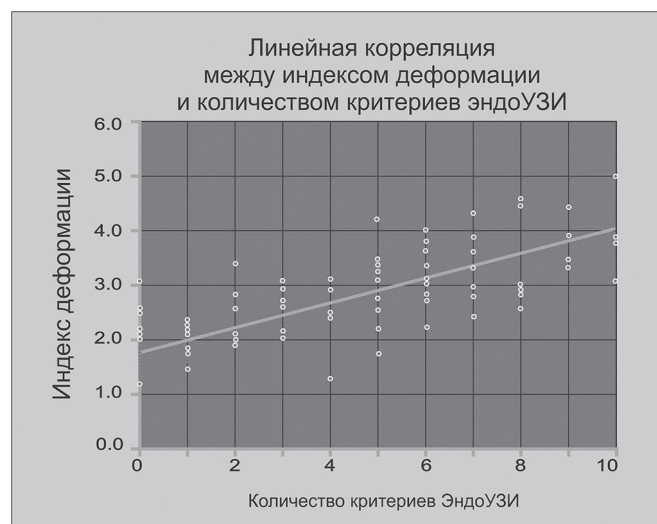


Рис. 3. Повышение индекса деформации от сомнительного до определённого ХП (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).

Чрезвычайно важны результаты метаанализа и систематического обзора, посвящённого анализу связи ХП и рака ПЖ [11]. Изучены результаты 13 рандомизированных исследований. Вероятность возникновения рака ПЖ у пациентов с ХП составила 16,16% (95% ДИ 12,59–20,73) для пациентов с подтвержденным раком ПЖ, который был выявлен в течение 2 лет после диагностики ХП. Риск развития рака ПЖ у больных ХП снижался при возрастании длительности наблюдения до 5 лет — 7,90 (95% ДИ 4,26–14,66) и достигал минимальных значений при 9-летнем периоде наблюдения — 3,53 (95% ДИ 1,69–7,38). Следовательно, пациенты с ХП нуждаются в тщательном скрининге рака ПЖ на протяжении, как минимум, 5 лет после диагностики ХП.

В систематическом обзоре и метаанализе вновь проведена оценка диагностической ценности различных визуализирующих методов исследования в диагностике ХП [6]. Метаанализ основывается на результатах 43 исследований, проведенных с участием больных ХП (n = 3460). Чувствительность эндоскопической

ретроградной холангиопанкреатографии оценена в 82% (95% ДИ 76–87%), она превышала аналогичное значение рутинной сонографии – 67% (95% ДИ 53–78%, $p = 0,018$). Чувствительность эндосонографии, магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии составила, соответственно, 81% (95% ДИ 70–89%), 78% (95% ДИ 69–85%) и 75% (95% ДИ 66–83%); указанные показатели статистически не отличались друг от друга. Сравнение показателей специфичности продемонстрировало сопоставимость исследований: эндосонография – 90% (95% ДИ 82–95%), ретроградная холангиопанкреатография – 94% (95% ДИ 87–98%), компьютерная томография – 91% (95% ДИ 81–96%), магнитно-резонансная томография – 96% (95% ДИ 90–98%), трансабдоминальная сонография – 98% (95% ДИ 89–100%). Выбор метода визуализации следует проводить с учетом степени инвазивности исследования, его доступности в конкретном лечебном учреждении, стоимости, а также опыта врача.

Лечение

В 2017 г. опубликованы первые унифицированные Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП, которые являются результатом продолжительной 3-летней работы европейских экспертов, в том числе – ведущих украинских специалистов [28]. В этом документе детально освещены все аспекты диагностики и лечения ХП.

ЗФТ

На наш взгляд, самыми важными для практикующих гастроэнтерологов являются нюансы проведения ЗФТ при ВНПЖ. Учитывая значение этого вопроса, повторим соответствующие этому аспекту положения из нашей статьи, опубликованной в прошлом году [28].

Безусловно, всеми необходимыми качествами и преимуществами обладает минимикросферический ферментный препарат Креон, который уже несколько десятилетий сохраняет за собой право быть «золотым стандартом» ЗФТ во всем мире.

- *Вопрос 4.2-1: Какие показания к назначению ЗФТ при ХП?*

Положение 4.2-1: Заместительная терапия показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуются соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная).

- *Вопрос 4.2-2: Какие ферменты являются препаратами выбора?*

Положение 4.2-2: Покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером менее 2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм могут быть также эффективны, но научные доказательства их результативности при ХП ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют (уровень доказательности – 1В; степень согласия экспертов – сильная).

Комментарии. Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивания с пищей; 2) эвакуации из желудка с пищей; 3) смешивания с дуоденальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрого высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке. Было показано, что минимикросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются из желудка одновременно с пищей и имеют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами размером 1,8–2,0 мм, которые тем не менее работают удовлетворительно.

- *Вопрос 4.2-3: Как следует назначать ферментные препараты?*

Положение 4.2-3: Ферментные препараты следует распределять между основными и промежуточными приемами пищи (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная).

- *Вопрос 4.2-4: Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ, обусловленной ХП?*

Положение 4.2-4: Минимальная доза липазы составляет 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный прием пищи (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная). Самые последние и хорошо методологически построенные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность ЗФТ ВНПЖ с применением минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 40 000 до 80 000 ЕД липазы на каждый основной прием пищи и в половинной дозе на каждый промежуточный прием пищи на один перекус.

Вопрос 4-2.5: Как оценивать эффективность ЗФТ ВНПЖ?

Положение 4-2.5: Об эффективности ЗФТ ВНПЖ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение коэффициента абсорбции жира или ¹³С-смешанные триглицериды) параллельно с приемом ферментных препаратов. (уровень доказательности – 1В; степень согласия экспертов – сильная).

Комментарии. Несмотря на то, что исчезновение клинических симптомов мальабсорбции обычно считается самым важным критерием успеха ЗФТ ВНПЖ, что связано с улучшением качества жизни, более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса. Подтверждена концепция контроля нормализации нутритивных параметров (и антропометрических, и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗФТ ВНПЖ.

Целый ряд высокодоказательных исследований, проведенных в 2017 г., был посвящен рассмотрению эффективности ЗФТ при ВНПЖ. Интересные данные получены в одном рандомизированном исследовании, в ходе которого наблюдали за состоянием больных с хронической недостаточностью кровообращения (n = 104) и здоровых лиц (n = 20). Изучались частота изменения показателей фекального эластазного теста, зависимость между ВНПЖ и степенью снижения аппетита, трофологическим статусом. Зафиксирована положительная корреляционная зависимость между результатами анкетирования, проведенного для оценки выраженности аппетита (Опросник-аппетит), и фекальной эластазой-1 (ФЭ-1) (рис. 4).

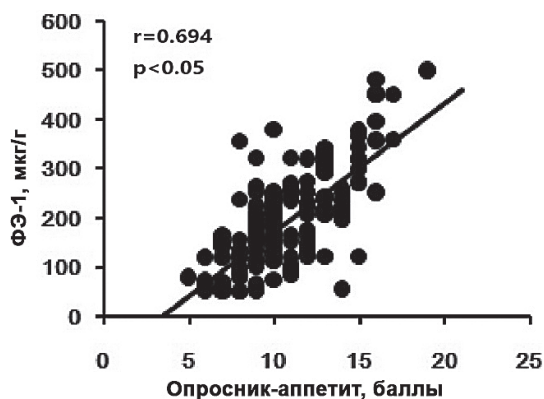


Рис. 4. Корреляция между результатами анкетирования, предназначенного для оценки аппетита, и ФЭ-1 (по T. Xia et al., 2017 [29]).

Пациентам со сниженной концентрацией ФЭ-1 назначали Креон 10 000 по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение месяца. Такое лечение способствовало достоверному улучшению аппетита, повышению содержания альбумина и преальбумина в сыворотке крови (рис. 5).

Авторы исследования резюмировали, что снижение аппетита при хронической недостаточности кровообращения частично связано с ВНПЖ, а заместительная терапия Креоном улучшает аппетит. Эти результаты предполагают наличие возможной патогенетической связи между снижением аппетита и развитием ВНПЖ при хронической недостаточности кровообращения. Необходимы дальнейшие

исследования для выяснения возможных патогенетических механизмов.

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Центральном госпитале Королевы Елизаветы (Майямы, США), было посвящено изучению эффективности и безопасности ЗФТ у детей в возрасте 6–60 месяцев с тяжелой мальнутрицией (n = 90) [15]. Все дети получали стандартное лечение; дополнительно некоторым маленьким пациентам назначали 28-дневную ЗФТ. Прибавка массы тела у детей, получавших ферментные препараты, не превышала таковую в контрольной группе (15,3% ± 11,3% vs 13,7% ± 9,0%, соответственно; p = 0,56). Уровень смертности в группе детей, находившихся на ЗФТ, достоверно был ниже, чем контрольной группе (18,6% vs 37,8%, соответственно; p < 0,05). Дети, получавшие ЗФТ, чаще (p = 0,02) выписывались из госпиталя, в отличие от пациентов, находившихся на стандартной терапии.

V. K. Singh (2017) проанализировал Кохрейновский обзор 13 рандомизированных исследований, посвященных определению эффективности и безопасности ЗФТ при муковисцидозе [26]. Подавляющее большинство больных муковисцидозом (85–90%) рождаются с ВНПЖ либо приобретают ее в раннем детском возрасте и нуждаются в пожизненной ЗФТ для минимизации мальдигестии и мальабсорбции. Чаще всего для ЗФТ используют препараты панкреатина. Большое значение имеет наличие энтеросолюбильной оболочки, которая предотвращает инактивацию ферментов в кислой среде желудка и растворяется в двенадцатиперстной кишке, обеспечивая высвобождение ферментов в «безопасной» среде с pH 5,0–5,5. Ферментный препарат должен иметь оптимальный размер частиц, который обеспечит его равномерное перемешивание с пищей и одновременное поступление с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку, что возможно только при использовании микросфер и минимикросфер панкреатина. В Кохрейновском обзоре показано, что минимикросферы с энтеросолюбильным покрытием оказывают большее влияние на клинические симптомы ВНПЖ по сравнению с препаратами, не имеющими кислотоустойчивой оболочки. Ферментные препараты следует принимать во время еды. Существует три потенциальные стратегии ВНПЖ. В настоящее время оптимальная стратегия пока не разработана, отчасти из-за того, что существует множество факторов,

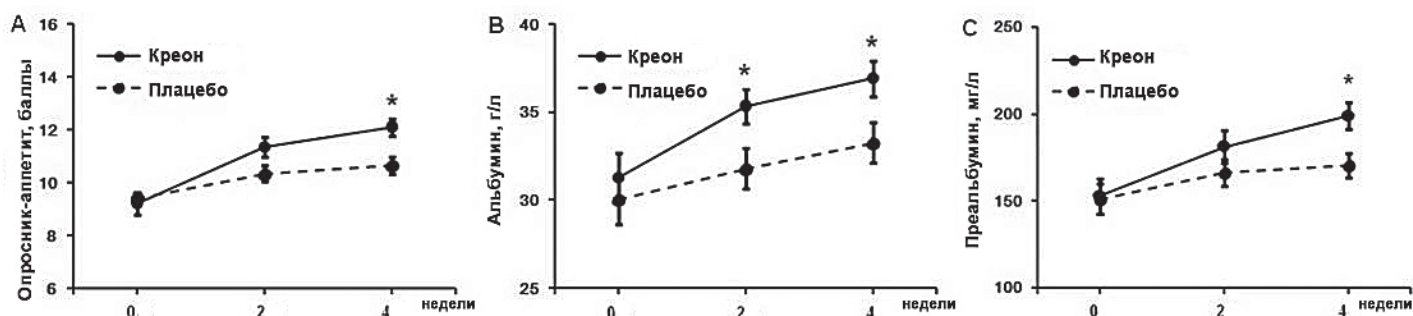


Рис. 5. Влияние назначения Креона больным с хронической недостаточностью кровообращения и низким уровнем ФЭ-1 на исследуемые показатели (по T. Xia et al., 2017 [29]).

влияющих на физиологическую секрецию ПЖ, в т. ч. возраст, пол и особенности питания. Дозирование панкреатина, основанное на содержании жира в пище (500–4000 ЕД липазы на грамм жира), представляется логичным, но для большинства пациентов оно достаточно сложно. Возможным способом дозирования может быть подбор дозы панкреатина с учетом массы пациента (500–2500 ЕД/кг на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный приём пищи у пациентов старше грудного возраста). Последняя стратегия основана на назначении фиксированной дозы панкреатина. Принимая во внимание тот факт, что во время еды секретруется примерно 480 000–960 000 ЕД липазы, а 5–10% от общего объема липазы требуется для предотвращения мальабсорбции, то следует назначать 50 000–100 000 ЕД липазы на основной прием пищи.

Среди новых ферментных препаратов неживотного происхождения, имеющих большой клинический потенциал, следует особо выделить Липротамазу, представляющую собой комбинацию бактериальной липазы, грибковой протеазы и амилазы. Эффективность Липротамазы при муковисцидозе показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [10, 24] (рис. 6), но в настоящее время препарат пока не получил одобрения FDA.

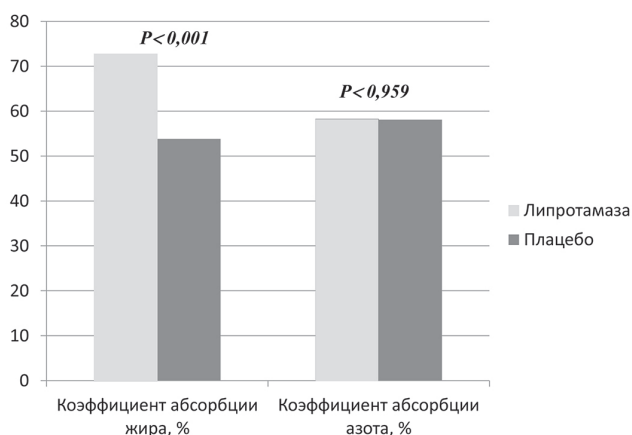


Рис. 6. Влияние Липротамазы на коэффициенты абсорбции жира и азота при муковисцидозе (по J. E. Neubi et al., 2016 [24]).

Метаанализ и систематический обзор, имеющий большое значение для практической деятельности, подтвердил эффективность ЗФТ панкреатином при ХП [8]. Проанализировав результаты 17 рандомизированных исследований (n = 511), авторы доказали достоверное увеличение коэффициента абсорбции жира в динамике лечения панкреатином по сравнению с плацебо. Эффективность лечения повышалась при использовании оптимальных доз (40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 20 000–25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи) панкреатина. Причем дальнейшее повышение дозы ферментного препарата не оказывало значимого влияния на коэффициент абсорбции жира. Эффективность ЗФТ возрастала при применении

кислотоустойчивых лекарственных средств (с энтеросолюбильной оболочкой), приеме ферментного препарата во время еды, а также при одновременном назначении ингибиторов протонной помпы.

T. Saito et al. (2017) провели проспективное когортное исследование, посвященное изучению результативности ЗФТ при нерезектабельном раке ПЖ [22]. Пациентов (n = 91) рандомизировали для проведения стандартной химиотерапии (n = 45) и дополнительного назначения панкреатина (n = 46) в дозе 48 000 ЕД липазы на основной приём пищи во время проведения химиотерапии. Перед назначением ЗФТ оценивали состояние внешнесекреторной функции ПЖ посредством теста с бензоил-тирозил-парааминобензойной кислотой (ПАБК-тест, или бентираминовый тест). Значения ПАБК-теста оказались сниженными у 94% пациентов, рандомизированных для приема панкреатина. Анализировались исходные и конечные значения нутритивных маркеров, их последовательные изменения (определенные как соотношение значений маркеров на 16-й неделе к первоначальным показаниям) в динамике лечения. Последовательные изменения индекса массы тела в группе панкреатина по сравнению с группой традиционной терапии составили 1,01 vs 0,95, соответственно (p < 0,001), сывороточного альбумина — 1,03 vs 0,97 (p = 0,131). Авторы сделали вывод о высокой распространенности экзокринной недостаточности ПЖ у больных нерезектабельным раком ПЖ и потенциальной эффективности ЗФТ в коррекции нутритивного статуса во время химиотерапии.

Еще одно многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование, представленное S. Tomotaka et al. (2017), анализировало результативность ЗФТ при нерезектабельном раке ПЖ [14]. Пациентов (n = 88) поровну распределили в основную и контрольную группы. Больным, составившим основную группу, назначали панкреатин в дозе 48 000 ЕД липазы на основной приём пищи во время проведения химиотерапии; пациенты контрольной группы получали стандартную химиотерапию. Перед началом исследования всем пациентам выполняли ПАБК-тест. Первичной конечной точкой являлось изменение нутритивного статуса через 8 недель (индекс массы тела, альбумин и общий холестерин сыворотки крови). В качестве вторичных конечных точек использовали общую выживаемость и другие трофологические маркеры спустя 8 и 16 недель терапии. Значения ПАБК-теста оказались сниженными в 90% случаев. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в значениях трофологических маркеров спустя 8 и 16 недель терапии, т. е. в данном исследовании назначение ЗФТ не влияло на достижение первичной конечной точки. Медиана общей выживаемости в группе панкреатина составляла 21,0 месяца, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 14,5 месяца (p = 0,078). Таким образом, результаты данного исследования не подтвердили оптимистические данные предыдущего проспективного исследования. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение эффективности ЗФТ при раке ПЖ с участием большего количества пациентов.

Не только ЗФТ

Важный вывод о возможности купирования боли при ХП посредством назначения ингибиторов протонной помпы сделан в проспективном рандомизированном исследовании, выполненном А. К. Pujahari et al. (2017) [20]. Больных ($n = 137$) разделили на 2 группы: контрольную (традиционное лечение панкреатической боли анальгетиками) и основную (омепразол по 60 мг 2 раза в сутки на протяжении 1 года). В течение двух недель болевой синдром купирован у 68,1% и 96,96% пациентов контрольной и основной группы, соответственно. Спустя 1 год терапии оказалось, что больные, получавшие омепразол, чаще прибавляли в массе тела (95%), чем пациенты контрольной группы (69,5%). В группе омепразола отмечено разрешение всех псевдокист ПЖ; нежелательные явления при терапии омепразолом не зафиксированы.

Хирургические методы лечения

В ретроспективном исследовании ($n = 168$) изучались прогностические факторы результативности терапии, в том числе долгосрочной эффективности эндоскопического лечения ХП [19]. Средняя длительность наблюдения после выполнения вмешательства составила 10 месяцев; эндоскопическое лечение в 83% случаев способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома. Молодой возраст (до 40 лет) признан достоверным фактором, повышающим эффективность эндоскопического лечения, тогда как курение ассоциировалось с наихудшими результатами терапии. Необходимость в госпитализации после вмешательства чаще возникала у курящих больных и пациентов с алкогольным ХП.

Проблема эффективности лечения панкреатической боли при ХП изучалась в метаанализе и систематическом обзоре, основанном на результатах 16 исследований ($n = 1498$) [7]. Непосредственное облегчение или купирование болевого синдрома после выполнения эндоскопического лечения зафиксировано в 88% случаев (95% ДИ 81,0–94%). Долгосрочная эффективность эндоскопической терапии составила 67% (95% ДИ 58–76%), а вероятность развития осложнений эндоскопического лечения (преимущественно острый панкреатит, окклюзия или миграция стента) – 7,85%.

В исследовании J. Cornman-Homonoff et al. (2017) [3] доказана целесообразность проведения блокады солнечного сплетения и нейролизиса для купирования панкреатической боли. Блокада солнечного сплетения представляет собой минимально инвазивную манипуляцию, которая эффективно уменьшает боль, способствует улучшению функции ПЖ и снижению зависимости от опиатов, улучшению качества жизни. Вероятность возникновения осложнений достаточно низка. Ученые резюмировали, что блокада солнечного сплетения и нейролизис могут использоваться для купирования панкреатической боли на ранних стадиях заболевания.

Популяционное исследование качества жизни пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию 5 лет назад по различным показаниям ($n = 245$, из них 157 больных не имели злокачественной патологии), выполнили панкреатологи США и Великобритании [9]. Сахарный диабет диагностирован у 10,6% больных; 50,4% пациентов принимали ферментные препараты, 54,6% участников – антациды. Используя для оценки качества жизни опросник EORTC QLQ-C30, исследователи зафиксировали более высокий уровень качества жизни у пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию, по сравнению с представителями контрольной группы (78,7 vs 69,7; $p < 0,001$). Показатели физического и ролевого функционирования у больных, перенесших оперативное вмешательство (86,7 и 86,3, соответственно), достоверно превосходили аналогичные показатели у пациентов контрольной группы (77,9 и 74,1, соответственно; во всех случаях $p < 0,001$). Дополнительная статистическая обработка (линейная регрессия, поправка на социально-экономические данные) не выявила достоверных различий исследуемых показателей в зависимости от характера (доброкачественного или злокачественного) основного заболевания. Прием панкреатипазы (–6,8, $p = 0,035$) или антацидов (–6,3, $p = 0,044$) ассоциировался с более низкими социальными показателями.

Мобильное приложение

В 2017 г. Европейский Клуб панкреатологов выпустил приложение, содержащее «Унифицированные Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП», которое доступно как для Android, так и для iOS (Apple). Для того, чтобы загрузить это приложение в телефон, достаточно сделать три простых действия:

- 1) зайти в App Store (Apple) или Google Play (Android);
- 2) набрать в поисковой строке «pancreatitis»;
- 3) выбрать бесплатное приложение UEG и загрузить его на свой телефон/планшет.

Используя это приложение, практические врачи могут в любой момент получить легкий и быстрый доступ к положениям действующего Европейского руководства по лечению ХП и применять их в своей клинической практике.

Подводя итог, подчеркиваем, что разработка инновационных диагностических методов и генетический скрининг позволят обеспечить раннюю диагностику ХП и снизить риск функциональной недостаточности ПЖ. Совершенствование клинических рекомендаций на основании результатов доказательных исследований – это самый правильный путь к улучшению диагностики и лечения в панкреатологии, что, однако, не исключает, а подразумевает необходимость практического опыта врача. Как говорил И. П. Павлов: «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов» [2].

Литература:

1. Доказательная панкреатология 2016–2017 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2017. — № 2. — С. 5–10.
2. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / Авт. композиции Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
3. Celiac plexus block and neurolysis in the management of chronic upper abdominal pain / J. Cornman-Homonoff, D. J. Holzwanger, K. S. Lee [et al.] // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2017. — Vol. 34, No 4. — P. 376–386.
4. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women: analysis of a large multicenter cohort / J. Romagnuolo, J. Talluri, E. Kennard [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45, No 7. — P. 934–940.
5. Comparison of EUS with magnetic resonance cholangiopancreatography in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Wan, Y. Ouyang, C. Yu [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2017. — Available online 7 December 2017. — In Press.
6. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. C. van Santvoort [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2017. — Vol. 27, No 9. — P. 3820–3844.
7. Efficacy of endotherapy in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. Jafri, A. Sachdev, J. Sadiq [et al.] // *JOP.* — 2017. — Vol. 18, No 2. — P. 125–132.
8. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis / D. de la Iglesia-Garcia, W. Huang, P. Szatmary [et al.] // *Gut.* — 2017. — Vol. 66, No 8. — P. 1474–1486.
9. Health-related quality of life and functional outcomes in 5-year survivors after pancreaticoduodenectomy / Z. V. Fong, D. M. Alvino, C. F.-D. Castillo [et al.] // *Ann. Surg.* — 2017. — Vol. 266, No 4. — P. 685–692.
10. 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.
11. Kirkegård J. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis / J. Kirkegård, F. V. Mortensen, D. Cronin-Fenton // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 112, No 9. — P. 1366–1372.
12. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency / V. K. Singh, M. E. Haupt, D. E. Geller [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23, No 39. — P. 7059–7076.
13. Low serum pancreatic amylase and lipase values are simple and useful predictors to diagnose chronic pancreatitis / H. C. Oh, C. I. Kwon, I. I. Hajj [et al.] // *Gut Liver.* — 2017. — Vol. 11, No 6. — P. 878–883.
14. A multicenter, open-label, randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer / S. Tomotaka, I. Hiroyuki, N. Yousuke [et al.] // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 152, No 5. — P. S491–S492.
15. Pancreatic enzyme replacement therapy in children with severe acute malnutrition: a randomized controlled trial / R. H. Bartels, C. Bourdon, I. Potani [et al.] // *J. Pediatrics.* — 2017. — Vol. 190. — P. 85–92.
16. Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: a promising tool for staging disease severity / R. Pozzi, I. Parzanese, A. Baccarin [et al.] // *Pancreatology.* — 2017. — Vol. 17, No 6. — P. 905–910.
17. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis / J. D. Machicado, S. T. Chari, L. Timmons [et al.] // *Pancreatology.* — 2018. — Vol. 18, No 1. — P. 39–45.
18. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review / R. Memba, S. N. Duggan, H. M. Ni Chonchubhair [et al.] // *Pancreatology.* — 2017. — Vol. 17, No 6. — P. 867–874.
19. Prognostic factors of response to endoscopic treatment in painful chronic pancreatitis / A. Tantau, A. Mandruti, D. C. Leucuta [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23, No 37. — P. 6884–6893.
20. Pujahari A. K. A novel method for pain relief in chronic pancreatitis: an old drug in a new pack: a controlled study / A. K. Pujahari // *Indian J. Surg.* — 2017. — Vol. 79, No 6. — P. 549–554.
21. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia, J. E. Domínguez-Muñoz, M. Castiñeira-Alvariño [et al.] // *Endoscopy.* — 2013. — Vol. 45, No 10. — P. 781–788.
22. The role of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer: a prospective cohort study / T. Saito, K. Hirano, H. Isayama [et al.] // *Pancreas.* — 2017. — Vol. 46, No 3. — P. 341–346.
23. The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease / B. B. Johansson, K. Fjeld, K. Jellas [et al.] // *Pancreatology.* — 2018. — Vol. 18, No 1. — P. 12–19.
24. 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.
25. Schneider A. 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 // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
26. Singh V. K. Pancreatic enzyme replacement therapy in CF / V. K. Singh // *Pediatric Pulmonology.* — 2017. — Suppl. 52. — P. 164–165.
27. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis / G. Capurso, M. Signoretti, L. Archibugi [et al.] // *United*

European Gastroenterol. J. — 2016. — Vol. 4, No 5. — P. 697–705.

28. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Löhr, E. Domínguez-Muñoz, J. Rosendahl [et al.] // United European

Gastroenterology Journal. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 153–199.

29. Xia T. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss / T. Xia, X. Chai, J. Shen // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, No 11. — P. e0187804.

УДК 616.37-002.2+616.37-008.64(047.31)61"2017/2018"

RU Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляева^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Э. В. Бережная²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

²Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

В статье представлен обзор европейских рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита. Проанализированы результаты доказательных исследований, касающихся эпидемиологии, течения хронического панкреатита, оценки информативности различных методов визуализации, лечения панкреатической недостаточности при хроническом панкреатите, муковисцидозе, раке поджелудочной железы. Сделан вывод о необходимости дальнейшего проведения доказательных исследований.

EN Evidence-based pancreatology 2017/2018 (review of the results of studies on chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency)

N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{1,2}, G. M. Lukashevish¹, P. G. Fomenko¹, E. V. Berezhnaya²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine (Lyman)

²Medical Centre «Medikap», Odessa, Ukraine

Key words: pancreatology, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, research, steatorrhea, diabetes, pancreatin

The article provides an overview of the European recommendations on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. The results of evidence-based research related to the epidemiology, course of chronic pancreatitis, assessment of the informative value of various imaging techniques, treatment of pancreatic insufficiency upon chronic pancreatitis, cystic fibrosis, pancreatic cancer are analyzed. A conclusion is drawn about the need for further carrying out of evidence-based studies.

УДК 616.37-002.2+616.37-008.64(047.31)61"2017/2018"

UA Доказова панкреатологія 2017/2018 (огляд результатів досліджень з хронічного панкреатиту і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляєва^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Е. В. Бережна²

¹Донецький національний медичний університет, Україна (м. Лиман)

²Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

Ключові слова: панкреатологія, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дослідження, стеаторея, цукровий діабет, панкреатин

У статті представлено огляд європейських рекомендацій з діагностики та лікування хронічного панкреатиту. Проаналізовано результати доказових досліджень, що стосуються епідеміології, перебігу хронічного панкреатиту, оцінки інформативності різних методів візуалізації, лікування панкреатичної недостатності при хронічному панкреатиті, муковісцидозі, раку підшлункової залози. Зроблено висновок про необхідність подальшого проведення доказових досліджень.

Индивидуальный подход к обеспечению нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом

К. Д. Зыбин

Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, нутритивная поддержка, энергодефицит, белковый обмен, индивидуальный подход

Введение

В последнее десятилетие клиницисты, формирующие программу интенсивной терапии, наряду с проблемами поддержания адекватной перфузии и оксигенации тканей, водно-электролитного гомеостаза в организме больного, все больше обращают внимание еще на одну кардинальную проблему. Это обеспечение необходимых условий существования организма больного как биологической системы: поступление в организм экзогенно веществ, обеспечивающих энергетические и пластические потребности данной системы. Такие вещества могут быть названы пищевыми субстратами, а совокупность процессов, связанных с поступлением и усвоением пищевых субстратов, принято обозначать как питание.

Нарушения питания в значительной степени снижают эффективность лечения, увеличивают риск развития септических и инфекционных осложнений, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают показатели летальности.

Традиционно расчет и проведение нутритивной поддержки основывается на степени нутритивной недостаточности, без учета состояния функциональных систем, регулирующих метаболические процессы в организме, и функционального состояния организма в целом. В нашем же исследовании мы попытались подойти к данной проблеме несколько с другой стороны: опираясь на состояние энергообмена организма, что и послужило целью данного исследования.

Цель исследования — индивидуализировать проводимую нутритивную поддержку у пациентов с острым панкреатитом в зависимости от типа энергодефицита.

Материал и методы

В исследование вошли наблюдения за 48 хирургическими пациентами с острым тяжелым и среднетяжелым панкреатитом согласно современной классификации острого панкреатита [4, 5]. Возраст пациентов варьировал от 45 лет до 61 года.

Оценка тяжести состояния проводилась по шкале АРАСНЕ III с помощью мониторируемых показателей водно-электролитного, кислотно-щелочного гомеостаза, гемодинамики, эндогенной интоксикации, ряда биохимических показателей. Питательный

статус оценивался, согласно приказу МЗ РФ № 330 от 5.08.2003, антропометрическими и лабораторными методами, также проводился расчет потребностей энергии и нутриентов. Нутритивная поддержка осуществлялась следующим образом.

1. Суточная потребность в нутриентах восполнялась энтерально — питательными смесями, разрешенными и рекомендованными приказом МЗ РФ № 330, а парентерально — растворами липидов, аминокислот, углеводов.

2. Питание проводили через назоинтестинальный зонд.

3. Интестинальная недостаточность не превышала II стадии.

4. Инфузии свежемороженой плазмы крови и альбумина не проводили.

5. Все пациенты находились на смешанном питании.

Состояние энергообмена и тип энергодефицита оценивали согласно разработанному алгоритму (рис. 1) [1, 4].

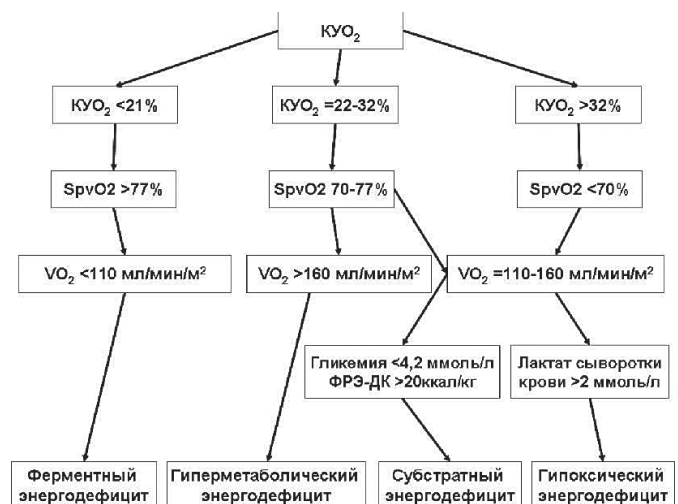


Рис. 1. Дифференциальная диагностика энергодефицита.

Примечание: SpvO₂ — венозная сатурация, VO₂ — потребление O₂, KUO₂ — коэффициент утилизации O₂, ФРЭ — фактические расходы энергии, ДК — доставленный калораж.

Таблица 1

Оптимизация нутритивной поддержки пациентам с деструктивным панкреатитом

Ферментный энергодефицит	Гипоксический энергодефицит	Субстратный энергодефицит	Гиперметаболический энергодефицит
Нутритивная поддержка — относительная гипоалиментация (15–20 ккал/кг сут) + интенсивная терапия: препараты ↑ интенсивность метаболизма	Стандартная нутритивная поддержка (25–30 ккал/кг/сут) + интенсивная терапия: купирование гипоксии и нормализация коэффициента утилизации O ₂	Нутритивная поддержка на основе стандартных расчетов и рекомендаций для пациентов с острым деструктивным панкреатитом (25–30 ккал/кг/сут)	Нутритивная поддержка — относительная гипералиментация (30–35 ккал/кг/сут) + интенсивная терапия: препараты ↓ интенсивность метаболизма
↓ интенсивности субстратной нагрузки в ночное время и ↑ субстратной нагрузки в дневное время суток, особенно в первой половине дня (под контролем уровня метаболитов в сыворотке крови)			

Нами был разработан индивидуализированный подход к проводимой нутритивной поддержке у пациентов с острым панкреатитом в зависимости от типа энергодефицита (табл. 1).

Все исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы получали нутритивную поддержку согласно индивидуализированному алгоритму в зависимости от типа энергодефицита (табл. 1); пациентам 2-й группы нутритивная поддержка назначалась согласно рекомендациям национального руководства по парентеральному и энтеральному питанию [2–4] без учета состояния энергообмена (табл. 1).

Критерии исключения больных из исследования:

1. Выраженная декомпенсация гомеостаза.
2. Использование глубокой седации.
3. Смешанные формы энергодефицита или его отсутствие.

Таблица 2

Характеристика исследуемых групп

	1-я группа	2-я группа
n	36	12
APACHE III, баллы	43 (21–83)	57 (33–95)
Возраст, лет	45–61	52–60

При статистическом анализе оценка межгрупповых отличий проводилась непараметрическим критерием Крускала — Уоллиса, а оценка связи признаков внутри группы — по коэффициенту корреляции Спирмена. Оценка результатов проводилась ретроспективно.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа полученных данных видно (рис. 2), что вследствие оптимизации проводимой

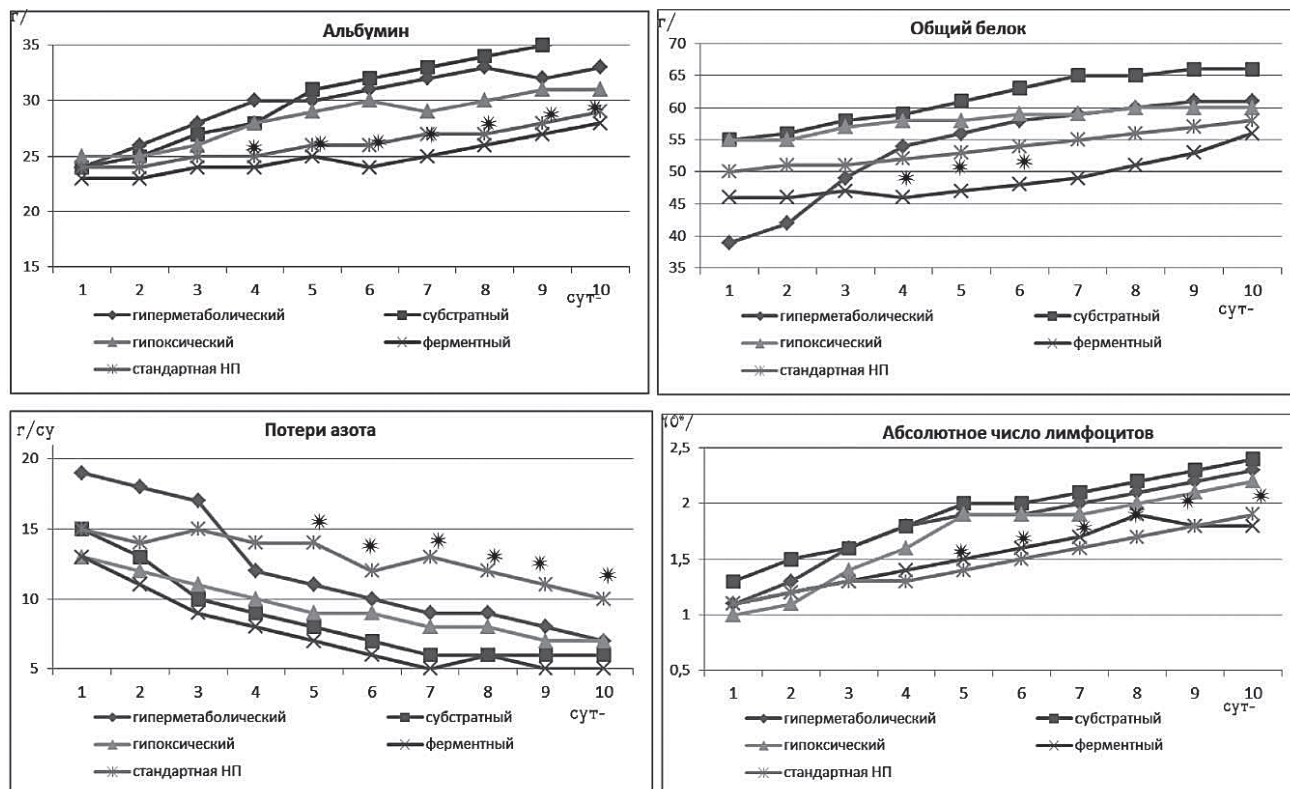


Рис. 2. Динамика показателей белкового обмена.
* — на графиках p < 0,05 по отношению к другим значениям.

Таблица 3

Показатели гликемии и триглицеридемии

Показатели	Контроль- ная группа	Группа сравнения			
		Гиперметаболический энергодефицит	Субстратный энергодефицит	Гипоксический энергодефицит	Ферментный энергодефицит
Гликемия ве- нозная, ммоль/л	13,8* (8,2–18,5)	11,9 (6,6–13,5)	6,5 (4,2–7,5)	9,7 (5,4–11)	6,4 (4,9–7)
Триглицеридемия, ммоль/л	4,0* (2,9–4,4)	3,3 (2,5–3,5)	2,3 (1,7–2,5)	2,4 (1,7–2,6)	2,1 (1,6–2,4)

* — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. Данные представлены в виде медианы и перцентилей 25% и 75%.

нутритивной поддержки в группе сравнения к 5-м суткам имеется значительное улучшение показателей нутритивного статуса. При гиперметаболическом, гипоксическом энергодефицитах на 5–6-е сутки степень нутритивной недостаточности снижалась с тяжелой до легкой. Нормализация азотистых потерь наступала уже на 5-е сутки. При субстратном энергодефиците стандартная нутритивная поддержка привела к наилучшим результатам. Удалось достичь нормализации всех мониторируемых показателей: уровня альбумина и общего белка на 7-е сутки, абсолютного числа лимфоцитов, потерь азота — на 3-и–4-е сутки. То есть можно говорить об устранении нутритивной недостаточности уже к 7-м суткам.

При ферментном энергодефиците на фоне оптимизированной нутритивной поддержки отсутствовала столь выраженная положительная динамика увеличения уровня альбумина, общего белка и абсолютного числа лимфоцитов. Это говорит о том, что ферментный энергодефицит является наиболее тяжелой формой гипозергоза вследствие крайне низкой сопряженности процессов продукции энергии и синтеза. И, скорее всего, носит неблагоприятный прогностический характер относительно летальности и сроков пребывания в стационаре.

Однако при анализе мониторируемых показателей контрольной группы четко видно выраженное отставание их динамики. Значительное улучшение

показателей нутритивного статуса наступало лишь к 9–10-м суткам. Более того, в контрольной группе отмечались достоверно более высокие значения гликемии и триглицеридемии (табл. 3), что можно расценивать как осложнение проводимой нутритивной поддержки. Данные факты говорят о том, что стандартная рутинная нутритивная поддержка у части пациентов группы контроля была гипоаллиментационной и не позволяла достаточно быстро нормализовать показатели нутритивного статуса. А у некоторых пациентов — гипераллиментационной и вызывала развитие гипергликемии и гипертриглицеридемии.

Перспективы данного исследования состоят:

- в индивидуализации нутритивной поддержки и рациональном использовании нутриентов на основе мониторинга состояния энергообмена;
- в повышении на этой основе экономической эффективности лечения.

Вывод

Индивидуализация нутритивной поддержки в зависимости от типа энергодефицита позволяет, с одной стороны, снизить степень нутритивной недостаточности до легкой уже к 5-м суткам, более чем в 2 раза улучшив показатели нутритивного статуса, а с другой стороны — избежать развития осложнений нутритивной поддержки.

Литература:

1. Патент РФ № 2336813 от 27.10.2008 Заболотских И. Б. Способ контроля назначения нутриционной поддержки пациентам с панкреонекрозом / И. Б. Заболотских, К. Д. Зыбин // Патент на изобретение № 2336813 от 27.10.2008 г.
2. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 800 с.
3. Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями: руководство для врачей.

4. В 3 томах / И. Б. Заболотских с соавт. — 2-е изд. — Том 2. Практическая медицина. — М.: Практическая медицина, 2016. — 306 с.
4. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда. — М.: Медицинское информационное агентство, 2015. — 360 с.
5. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62, No 1. — P. 102–111.

УДК 616.37-002.1-085.874-056

RU Индивидуальный подход к обеспечению нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом**К. Д. Зыбин**

Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, нутритивная поддержка, энергодефицит, белковый обмен, индивидуальный подход

В статье изучаются вопросы нутритивной поддержки и ее оптимизация при различных типах энергодефицита у пациентов хирургического профиля с острым панкреатитом. Автор представил результаты собственного исследования, в которое включены пациенты с острым панкреатитом средней тяжести и тяжелым. Больные разделены в зависимости от типа энергодефицита (ферментный, гипоксический, субстратный, гиперметаболический). Представлен алгоритм дифференциальной диагностики типов энергодефицита и соответствующей нутритивной поддержки. Автор достиг эффективной индивидуализированной нутритивной поддержки больных острым панкреатитом.

EN Individual approach to ensure nutritional support of patients with acute pancreatitis**K. D. Zybin**

Region Clinical Hospital No 2, Krasnodar, Russia

Key words: acute pancreatitis, nutritional support, energy deficiency, protein metabolism, individual approach

The article studies the issues of nutritional support and its optimization for various types of energy deficiency in surgical patients with acute pancreatitis. The author presented the results of his own study, which included patients with moderate and severe acute pancreatitis. Patients are divided according to the type of energy deficiency (enzymatic, hypoxic, substrate, hypermetabolic). An algorithm for differential diagnosis of energy deficiency types and associated nutritional support is presented. The author achieved an effective individualized nutritional support for patients with acute pancreatitis.

УДК 616.37-002.1-085.874-056

UA Індивідуальний підхід до забезпечення нутритивної підтримки пацієнтів із гострим панкреатитом**К. Д. Зибін**

Крайова клінічна лікарня № 2, Краснодар, Росія

Ключові слова: гострий панкреатит, нутритивна підтримка, енергодефіцит, білковий обмін, індивідуальний підхід

У статті вивчаються питання нутритивної підтримки та її оптимізація при різних типах енергодефіциту у пацієнтів хірургічного профілю із гострим панкреатитом. Автор наведе результати власного дослідження, до якого включені пацієнти з гострим панкреатитом середньої тяжкості і тяжким. Хворі розподілені залежно від типу енергодефіциту (ферментний, гіпоксичний, субстратний, гіперметаболічний). Представлений алгоритм диференціальної діагностики типів енергодефіциту і відповідної нутритивної підтримки. Автор досягнув ефективної індивідуалізованої нутритивної підтримки хворих на гострий панкреатит.

Особенности значений концентрации ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных алкогольным хроническим панкреатитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

И. Е. Трубицына, А. С. Гуляев, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова

Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Россия

Ключевые слова: ацетилхолин, холинэстераза, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, алкогольный хронический панкреатит, тест Краскела — Уоллиса, тест Неменьи

Введение

В развитии полиэтиологических заболеваний переплетено множество равных между собой патологических факторов. Имеющиеся представления о механизмах пато- и саногенеза органов пищеварения нашли отражение в смене ряда гипотез и теорий, пытавшихся дать научное объяснение как причине, так и развитию хронических рецидивирующих заболеваний, и на основе этого наметить пути рациональной терапии [1–3]. Острые и хронические заболевания гастродуоденальной зоны рассматривали и рассматривают как локальный патологический процесс. Это результат отсутствия комплексных знаний о биохимических, физиологических, гистохимических изменениях регуляторной деятельности. С накоплением данных стало очевидным, что подобное представление является неправильным. Появление локального повреждения — это конечный этап нарушения механизмов регуляции физиологических процессов. Итогом является появление очагов воспаления с локализацией в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе. Эндогенный ацетилхолин (АХ) является медиатором первого порядка, он присутствует практически во всех тканях организма, участвует в передаче нервного импульса, помимо этого он действует на метаболические процессы клетки. Принимает участие в передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов.

Целью наших исследований было определение концентрации нейромедиатора центральной нервной системы (вернее, вегетативной нервной системы) — АХ и уровня активности холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и алкогольным

хроническим панкреатитом (АХП), находившихся на лечении в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии и Московском клиническом научном центре.

Материал и методы

В исследование были включены 129 больных ЯБДК, 108 — АХП, контрольная группа состояла из 30 добровольцев, регулярно проходящих диспансерный профилактический осмотр. У больных и в контрольной группе кровь брали натощак. Все группы были сопоставимы по возрастным и гендерным различиям. АХ и активность ХЭ в сыворотке крови определяли биохимическим методом Hestrin в собственной модификации (2004) [2].

Статистическую обработку результатов, полученных в группах контроля и больных, проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа — теста Краскела — Уоллиса [1] и теста множественных попарных сравнений Неменьи [5] в программной среде для статистических вычислений R (пакеты «PMCMR» и «stats») [6, 7].

Результаты и обсуждение

Определение содержания АХ и активности ХЭ в сыворотке крови у больных с ЯБДК, АХП и здоровых лиц позволило получить массив данных. Полученные цифровые данные были разделены на три когорты (типа) концентрации АХ и активности ХЭ: низкий уровень АХ (0,46–1,0 ммоль/л) — встречается в 60% случаев, средний (умеренный) с концентрацией АХ 1,02–1,5 ммоль/л — в 30%, высокий (свыше 1,5 ммоль/л) — в 10%.

Для того чтобы визуально оценить разброс и медианные значения концентрации АХ и активности ХЭ при различных патологиях и в контроле, мы

построили диаграммы разброса (боксплоты, или «ящички с усами»), представленные на рис. 1 и 2.

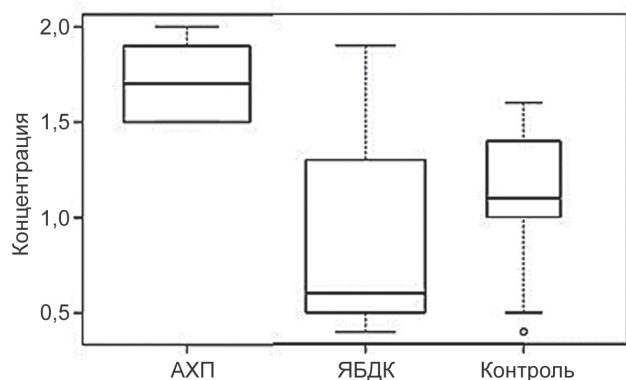


Рис. 1. Диаграммы разброса концентраций АХ при различных патологиях и в контроле. Жирные линии — медианы, нижние и верхние границы «ящичков» — первые и третьи квартили, соответственно границы «усов» — 1,5 межквартильных разброса.

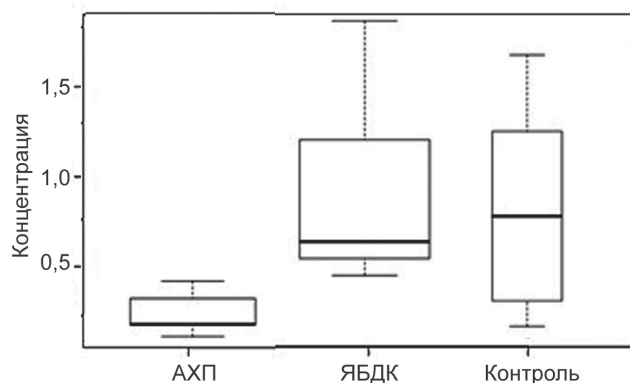


Рис. 2. Диаграммы разброса активности ХЭ при различных патологиях и в контроле.

Боксплоты позволяют нам сравнить медианы выборок, и, как мы видим, концентрации АХ при АХП выше, чем в контрольной группе, а активность ХЭ при этих же патологиях ниже, чем в контроле.

Представленные выше данные были получены у больных с установленным диагнозом (длительность заболевания не меньше 1 года).

Тест Краскела — Уоллиса показал наличие статистически значимых различий в концентрации АХ в исследуемых группах; аналогичные результаты получены и по активности ХЭ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты теста Краскела — Уоллиса, проведенного для концентрации АХ и активности ХЭ

Показатель	χ^2	Степени свободы	Уровень значимости (p-value)
АХ	95,504	3	$< 2,2e-16$
ХЭ	115,73	3	$< 2,2e-16$

Для попарных сравнений концентрации АХ и активности ХЭ между группами патологий и контролем мы использовали тест Неменьи, результаты которого представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты теста Неменьи для концентрации АХ

Группы	АХП	Контроль	ЯБДК
Контроль	$1,0e-05$	—	—
ЯБДК	$2,2e-15$	0,76	—

Примечание. Уровни значимости попарных сравнений указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов

Таблица 3

Результаты теста Неменьи для активности ХЭ

Группы	АХП	Контроль	ЯБДК
Контроль	$7,5e-06$	—	—
ЯБДК	$< 2e-16$	0,56	—

Примечание. Уровни значимости попарных сравнений указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов

Результаты теста показывают, что концентрация АХ и активность ХЭ статистически значимо различается между АХП и контролем, и АХП и ЯБДК. Таким образом, локализация патологического процесса влияет на концентрацию АХ и активность ХЭ в сыворотке крови.

Необходимо учитывать, что больные имели длительность заболевания не менее одного года и поступали в стационар на проведение лечения через 5–10 дней после обострения. Учитывая это, была обследована еще одна группа больных с ЯБДК в период обострения и ремиссии. Установлено, что в период обострения ЯБДК уровень АХ в среднем составлял $(0,65 \pm 0,1)$ ммоль/л, активности ХЭ — $(1,1 \pm 0,2)$ ммоль/л · 30-мин. АХ в период рубцевания — $(0,9 \pm 0,1)$ ммоль/л (в контроле — $(0,85 \pm 0,1)$ ммоль/л), уровень ХЭ снижился до $(0,2 \pm 0,01)$ ммоль/л · 30-мин (в контроле — $(0,5 \pm 0,09)$ ммоль/л · 30-мин).

Таким образом, концентрация АХ и активность ХЭ зависят не только от места локализации патологического процесса, но и от стадии заболевания — в период воспаления (обострения) или рубцевания (ремиссии).

В тоже время в контрольной группе были выявлены две критические области — в зоне нижних и верхних значений концентрации АХ, которые позволяют предположить возможность развития патологического процесса при действии агрессивных факторов — в двенадцатиперстной кишке при низком значении АХ и поджелудочной железе при высоких значениях АХ. Высокая концентрация АХ в сыворотке крови у больных ХП может способствовать образованию эрозий и/или язв в двенадцатиперстной кишке и высвобождению серотонина из энтерохромаффинных клеток (5-НТ).

Выводы

1. Установлены значимые различия в концентрации АХ и активности ХЭ между АХП и контролем, и АХП, и ЯБДК.

2. Концентрация АХ и активность ХЭ зависят от локализации патологического процесса и фазы развития заболевания.

Литература:

1. Нарушение гуморальной регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова, Э. Р. Валитова, И. Е. Трубицына [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79. — № 2. — С. 44–48.
2. Трубицына И. Е. Биологически активные вещества как факторы агрессии и защиты при язве желудка (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. докторской диссертации / И. Е. Трубицына. — М., 2004. — С. 29.
3. Трубицына И. Е. Вариации и частота распределения количественного значения ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у здоровых лиц / И. Е. Трубицына, В. Н. Дроздов, М. В. Рудь //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 3. — С. 78–81.

4. Kruskal W. H. Use of ranks in one-criterion variance analysis / W. H. Kruskal, W. A. Wallis // Journal of the American Statistical Association. — 1952. — Vol. 47, No 260. — P. 583–621.
5. Nemenyi P. B. Distribution-free multiple comparisons : PhD thesis / P. B. Nemenyi. — Princeton University, 1963.
6. Pohlert T. The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R-package. — 2014. — Available at : <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>
7. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing / R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. — 2015. — Available at <https://www.R-project.org/>

УДК 616.37-002.2-02:613.81+616.342-002.44]:616.153.1

УДК 616.37-002.2-02:613.81+616.342-002.44]:616.153.1

RU Особенности значений концентрации ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных алкогольным хроническим панкреатитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

UA Особливості значень концентрації ацетилхоліну і холінестеразної активності в сироватці крові у хворих на алкогольний хронічний панкреатит і виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

И. Е. Трубицына, А. С. Гуляев, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова

Московский клинический научный центр им. А. С. Логина, Россия

І. Є. Трубіцина, А. С. Гуляєв, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова

Московський клінічний науковий центр ім. А. С. Логінова, Росія

Ключевые слова: ацетилхолин, холинэстераза, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, алкогольный хронический панкреатит, тест Краскела — Уоллиса, тест Немени

Ключові слова: ацетилхолін, холінестераза, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, алкогольний хронічний панкреатит, тест Краскела — Уолліса, тест Неменї

Введение. В развитии полиэтиологических заболеваний переплетено множество равных между собой патофизиологических механизмов. Ацетилхолин (АХ) является медиатором первого порядка и часто играет основную роль в развитии и поддержании патологического процесса. В статье представлены данные определения АХ и активности холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и алкогольным хроническим панкреатитом (АХП).

Вступ. У розвитку поліетіологічних захворювань переплетено безліч рівних між собою патофізіологічних механізмів. Ацетилхолін (АХ) є медіатором першого порядку і часто відіграє основну роль у розвитку та підтримці патологічного процесу. У статті наведено дані визначення АХ і активності холинестерази (ХЕ) в сироватці крові пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки і алкогольним хронічним панкреатитом (АХП).

Целью исследования было выявить, какое влияние оказывает на АХ расположение патологического процесса или изменения концентрации АХ в процессе заболевания, что может усложнить течение заболевания и является прогностически неблагоприятным фактором.

Метою дослідження було виявити, як впливає на АХ розташування патологічного процесу, або зміни концентрації АХ в процесі захворювання, що може ускладнювати перебіг захворювання і є прогностично несприятливим фактором.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у практически здоровых индивидуумов концентрация АХ имеет три характерных типа по уровню содержания его в сыворотке крови: низкий (0,46–1,0 ммоль/л) — встречается в 60% случаев, средний (умеренный) с концентрацией АХ 1,02–1,5 ммоль/л — в 30%, высокий уровень АХ (свыше 1,5 ммоль/л) — в 10%.

Результати і обговорення. Встановлено, що у практично здорових осіб концентрація АХ має три характерні типи за рівнем змісту його в сироватці крові: низький (0,46–1,0 ммоль/л) зустрічається у 60% випадків, середній (помірний) з концентрацією АХ 1,02–1,5 ммоль/л — у 30%, високий рівень АХ (вище за 1,5 ммоль/л) — у 10%.

Заключение. На концентрацию АХ и уровень активности ХЭ оказывает влияние место локализации патологического процесса. Установлены значимые различия в концентрации АХ и активности ХЭ между АХП и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, АХП и контролем.

Висновок. На концентрацію АХ і рівень активності ХЕ впливає місце локалізації патологічного процесу. Встановлено значущі відмінності у концентрації АХ і активності ХЕ між АХП і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, АХП і контролем.

EN **Peculiarities of values of acetylcholine concentration and cholinesterase activity in serum of patients with alcoholic chronic pancreatitis and duodenal ulcer**

I. E. Trubitsyna, A. S. Gulyaev, L. V. Vinokurova, T. V. Tarasova, G. A. Drozdova

Moscow Clinical Scientific Center n. a. A. S. Loginov, Russia

Key words: acetylcholine, cholinesterase, duodenal ulcer, alcoholic chronic pancreatitis, Kruskal – Wallis test, Nemenyi test

Introduction. There are a lot of pathogenic factors involved in development of polyetiologic diseases. Acetylcholine (AC) is known as first-order mediator as it plays an important role in development and maintenance of pathological processes. In this article we provide data on AC concentration in blood serum of patients with duodenal ulcer, alcoholic chronic pancreatitis and control group as well as activity of cholinesterase.

The aim of this study was to identify a role played by AC in pathological process during disease, which may complicate a course of the disease as a bad prognostic factor.

Results and discussion. We divided AC concentration into three types in the control group: low – 0.46–1.0 mmol/l (60% of individuals), moderate – 1.02–1.5 mmol/l (30%) , and high – more than 1.5 mmol/l (10%).

Conclusion. We suppose that cholinesterase activity and AC concentration depend on localization of pathological process.

Наблюдение за пациентами с псевдотуморозным хроническим панкреатитом: исход заболевания и выживание

F. I. Téllez-Ávila¹, Á. Villalobos-Garita², M. Giovannini³, C. Chan¹, J. Hernandez-Calleros¹, L. Uscanga¹, M. Á. Ramirez-Luna¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City, México (Мехико, Мексика)

²Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica (Сан-Хосе, Коста-Рика)

³Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France (Марсель, Франция)

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2014. — № 20 (26). — С. 8612–8616.

Ключевые слова: хронический панкреатит, псевдотуморозный хронический панкреатит, наблюдение, эндоскопическое ультразвуковое исследование, тонкоигольная биопсия

Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) на момент диагностики неоперабелен в 70% случаев [1]. Риск развития рака ПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) повышен. Наблюдение за пациентами с ХП может дать возможность раннего выявления рака ПЖ [6]. Риск рака ПЖ у пациентов с ХП составляет 14,4–26,7 при 10-летнем периоде наблюдения [1, 18]. С помощью методов визуализации трудно дифференцировать между раком ПЖ и псевдоопухолью при ХП [10, 19]. Были предложены некоторые критерии дифференциальной диагностики по данным эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), но даже с использованием тонкоигольной биопсии (ТИБ) результаты не были удовлетворительными [3, 9]. Фактически, не существует четких рекомендаций для наблюдения за пациентами с ХП и новообразованиями ПЖ [4]. Целью этого исследования являлось наблюдение за пациентами с ХП и новообразованиями ПЖ для оценки конечного результата и определения оптимального интервала наблюдения.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные, полученные проспективно. Были оценены электронные базы и истории болезни пациентов на бумаге за период с марта 2005 года по декабрь 2012 года. Были включены пациенты с клиническими проявлениями ХП, 4 и более критериями ХП ЭУЗИ и результатами ЭУЗИ ТИБ [13]. В соответствии с требованиями локального этического комитета, все пациенты подписали документ с информированным согласием.

Перед процедурой ЭУЗИ ТИБ всем пациентам были проведены лабораторные тесты, включая определение протромбинового времени и полный анализ крови. Пациентов помещали в положение на левом боку,

и анестезиолог выполнял седацию с помощью мидазолама, пропофола и фентанила. Пациентов постоянно контролировали с помощью автоматизированного неинвазивного устройства измерения артериального давления, регистрации электрокардиограммы и пульсовой оксиметрии на протяжении всей процедуры. ЭУЗИ проводили с использованием эхоэндоскопа с линейной матрицей, GFUC T-140 («Olympus America Inc», Center Valley, PA) с участием двух эхоэндоскопистов. Все пациенты были госпитализированы и после процедуры находились под наблюдением автоматического монитора в течение не менее 4 часов для диагностики возможных осложнений.

ЭУЗИ ТИБ (стандартная игла)

Сначала датчик был проведен в устойчивое положение перед целевым поражением. Затем металлическую спираль вводили в биопсийный канал, тщательно наблюдая, чтобы поршень иглы был надежно зафиксирован, и игла полностью втянута. Спираль была полностью вставлена, и ручка с замком Luer плотно привинчена к каналу биопсии. Чтобы гарантировать, что оболочка защищает всю длину рабочего канала, мы использовали оптику эндоскопа. При извлечении стилета, но при наличии иглы внутри биопсийная игла была перемещена вперед и введена в область поражения под полным контролем ультразвука в режиме реального времени. После проникновения в середину поражения стилет был полностью удален. При достижении оптимального положения иглы в середине поражения, на игле прочно завинчивался шприц объемом 10 мл с запирающим устройством, и поршень шприца был натянут для создания низкого давления. Поршень шприца был зафиксирован в этом положении для постоянного всасывания. Игла перемещалась вперед и назад 5–10 раз внутри поражения при полном ультразвуковом контроле. Когда наконечник иглы все еще находился в области

поражения, отсос отпущался, и игла отводилась и фиксировалась в надежном положении.

Всем пациентам выполнялась 64-срезовая мультidetекторная компьютерная томография (КТ) (Somatom, Sensation 64, «Siemens», Мюнхен, Германия), были получены изображения с толщиной среза 3 мм с интервалом реконструкции 2–2,5 мм. Все случаи были проанализированы с созданием коронарных переформатированных изображений. Пациентам выполняли внутривенное контрастирование – 120 мл Conray («Mallinckrodt Baker Inc.», Сент-Луис, Миссури, США) вводили за 45 с до проведения КТ-обследования. 40 мл йодитрата М60 («Justesa Imagen Mexicana») разводили в 1000 мл воды и давали всем пациентам перорально за 1 час до проведения КТ. Все пациенты получали и внутривенный, и пероральный контраст. Все КТ-изображения анализировались по меньшей мере двумя сертифицированными радиологами и обсуждались с эндоскопической группой перед процедурой ЭУЗИ ТИБ. Все КТ- и эндоскопические исследования проводились в одном и том же центре.

Псевдоопухоль (рис. 1) определялась как не неопластическое образование, являющееся причиной ХП, которое может имитировать изменения, характерные для рака ПЖ при КТ или ЭУЗИ, но при отсутствии гистологических доказательств опухоли. Однако следует признать, что даже это определение «псевдоопухоли» очень субъективно, поскольку оно зависит от качества предоперационной диагностической оценки, а также от навыков интерпретаторов проведенных тестов [17]. Реальная опухоль определялась как неопластическое образование вследствие рака ПЖ, подтвержденное гистологически. Клинические характеристики, связанные с ХП, включали боль в эпигастрии, часто с иррадиацией в спину, стеаторею и сахарный диабет [11].

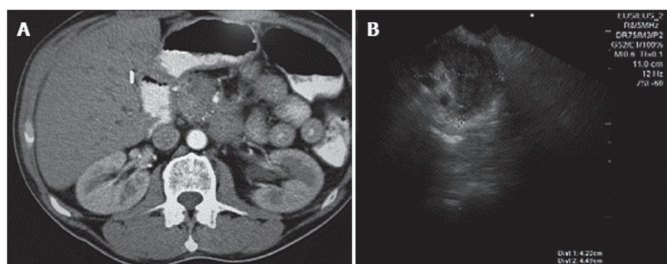


Рис. 1. Псевдотуморозный ХП. А: компьютерная томография; В: эндоскопическое ультразвуковое изображение.

Статистический анализ

Для суммирования демографических и клинических переменных использовались медианы, диапазоны и пропорции. Были проверены различия между группами с использованием критерия χ^2 или критерия Mann – Whitney U. Значение двухстороннего $P < 0,05$ считалось достоверным. Все анализы были выполнены с использованием SPSS V.20 для Mac.

Результаты

Всего было выполнено 200 ЭУЗИ ПЖ при клиническом подозрении на ХП (боль в эпигастрии

с иррадиацией в спину или экзокринная недостаточность ПЖ с хронической диареей и/или стеатореей). Было включено 35 пациентов с диагнозом ХП, из них 26 (74,2%) мужчин и 9 (25,8%) женщин. Средний возраст составлял 38 лет (от 18 до 75 лет). Все пациенты имели клинические критерии ХП и критерии ЭУЗИ. 22 (63%) пациента имели 4 критерия ЭУЗИ, у 6 (17%) пациентов выявлены 5 критериев, у 7 (20%) пациентов – 6 критериев. У 9 (25,7%) пациентов был диагностирован псевдотуморозный ХП. Клинические и демографические характеристики включенных пациентов, классифицированных по наличию/отсутствию псевдотуморозного ХП, приведены в таблице 1. В таблицах 2 и 3 представлены клинические данные, демографические характеристики и результаты визуализации ПЖ включенных в исследование пациентов с псевдотуморозным ХП.

У 2 из 9 (22,2%) пациентов с псевдотуморозным ХП был диагностирован рак ПЖ при последующем наблюдении, хотя при первичном ЭУЗИ ТИБ не выявлено злокачественных клеток. У 1 (11,1%) пациента в ходе наблюдения была диагностирована миофибробластическая опухоль ПЖ. Время между установлением диагноза псевдотуморозного ХП и аденокарциномы ПЖ составляло 35 и 30 дней. Диагноз миофибробластической опухоли был установлен через 30 дней после диагностирования псевдотуморозного ХП. У двух пациентов с аденокарциномой ПЖ на момент окончательного диагноза она была неоперабельна. Окончательный диагноз аденокарциномы ПЖ был подтвержден при хирургическом вмешательстве. У остальных 6 пациентов с псевдотуморозным ХП медиана наблюдения составила 11 месяцев (диапазон 1–22 месяца), и у них не было обнаружено признаков злокачественности при наблюдениях.

При наблюдении за пациентами с ХП, но не с псевдотуморозным ХП, ни у кого не был диагностирован рак ПЖ. Медиана наблюдения составила 22 месяца (диапазон 1–67 месяцев) (рис. 2).

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики включенных пациентов, классифицированных по наличию/отсутствию псевдотуморозного ХП, n (%),

	ХП (n = 26)	ПХП (n = 9)	P
Женский пол	5 (19,2)	4 (44,4)	НД
Возраст, лет ¹	30 (18–74)	53 (18–75)	0,015
Число критериев ЭУЗИ ¹	4 (4–8)	4 (4–6)	НД
Наблюдение, мес ¹	24 (1–67)	5 (1–35)	НД
Этиология, алкогольная	21 (81)	6 (67)	НД
СД	20 (77)	7 (78)	НД

Примечания: ¹ – в среднем (диапазон); СД – сахарный диабет; НД – недостоверно; ПХП – псевдотуморозный ХП.

Таблица 2

Характеристики визуализации ПЖ включенных пациентов с псевдотуморозным ХП

Пациент	Возраст, лет	Пол	Число диагностических критериев ХП при ЭУЗИ	Доказательство псевдоопухоли при КТ	Интервал («время между») или наблюдение
1	64	Ж	4	Нет	1 мес
2	48	Ж	4	Нет	13 мес
3	53	М	4	Нет	21 мес
4	44	Ж	4	Да	5 мес
5	75	Ж	4	Да	22 мес
6	69	М	4	Да	13 мес
7	18	М	6	Да	30 дней
8	56	М	5	Да	30 дней
9	52	М	4	Да	30 дней

Примечания: «время между» — время между диагностикой псевдоопухоли и раком ПЖ; последующее наблюдение — время наблюдения после установления диагноза псевдоопухоли без диагностики рака. Ж — женщина; М — мужчина.

Обсуждение

Почти у трети пациентов с ХП наблюдался псевдотуморозный ХП, а у двух из них (2/9, 22,2%) диагностирована неоперабельная аденокарцинома ПЖ менее чем через 2 месяца после первоначального диагноза псевдотуморозного ХП. Частота псевдотуморозного ХП не известна, и данные малочисленны. В одном исследовании с включением 85 пациентов с ХП у 6% (n = 5)

Таблица 3

Характеристики визуализации псевдоопухоли и окончательный диагноз

Пациент	Максимальный диаметр, мм	Локализация	Вовлечение сосудов	Наличие лимфоаденопатии	ЭУЗИ ТИБ/адекватный образец	Хирургия	Окончательный диагноз
1	35	Тело	Да	Нет	Норма/да	Нет	ХП
2	30	Головка	Нет	Да	ХП/да	Нет	ХП
3	20	Головка	Нет	Нет	Норма/да	Нет	ХП
4	35	Головка	Да	Да	Воспаление/да	Да	ХП
5	35	Шейка	Нет	Нет	ХП/да	Нет	ХП
6	28	Тело	Нет	Нет	ХП/да	Нет	ХП
7	30	Шейка	Нет	Да	Не неопластические клетки/да	Да	Миофибробластическая опухоль
8	40	Головка	Да	Да	Норма/да	Да	Рак ПЖ
9	40	Головка	Да	Да	ХП/да	Да	Рак ПЖ



Рис. 2. Псевдотуморозный ХП и развитие рака ПЖ при наблюдении. ПХП — псевдотуморозный ХП.

наблюдался псевдотуморозный ХП, а у 3,5% (n = 3) из них был диагностирован рак ПЖ [7]. В более позднем исследовании С. Burski et al. [4] было обнаружено, что у 29% (125/436) пациентов с ХП наблюдался псевдотуморозный ХП, а у 13% (16/125) из них диагностирована аденокарцинома ПЖ после наблюдения. В таблице 4 приведены опубликованные данные о пациентах с ХП и псевдотуморозным ХП.

Таблица 4

Частота псевдотуморозного ХП у пациентов с ХП согласно данным исследований в литературе

Ссылка	Год	Число пациентов (n)	Частота псевдоопухоли	Частота рака ПЖ
M. Barthet et al [7] ¹	1996	85	6%	3,5%
C. Burski et al [4] ²	2012	436	29%	13%
Настоящее исследование	2014	35	25%	22%

Примечания: ¹ — не сообщалось о времени между диагностикой псевдоопухоли и рака ПЖ, только время выживания после диагностики рака ПЖ; ² — время между диагностикой псевдоопухоли и раком ПЖ составило 4,2 мес.

Что касается наблюдения за пациентами с псевдотуморозным ХП, нет четких рекомендаций относительно идеального метода визуализации и времени для последующей визуализации после установления первоначального диагноза. Поэтому тактика наблюдения за пациентами с псевдотуморозным ХП в отношении возможного рака ПЖ не разработана, что негативно сказывается на прогнозе больных [1, 2, 14, 15, 16]. В настоящем исследовании у пациентов с псевдотуморозным ХП рак ПЖ был диагностирован на поздней стадии в течение менее 2 месяцев после первичного диагноза псевдотуморозного ХП.

Эти данные свидетельствуют о неправильном диагнозе, а не о новом возникновении новообразования во время последующего наблюдения. Из-за этого программы наблюдения пациентов с псевдотуморозным ХП с интервалами более 6 месяцев, вероятно, являются недостаточными. В исследовании С. Burski et al. [4] было сделано заключение о том, что интервал 3–6 месяцев для наблюдения пациентов с псевдотуморозным ХП не являлся оптимальным из-за быстрого прогрессирования возможного рака ПЖ. В нескольких исследованиях были предприняты попытки установить критерии визуализации ЭУЗИ (без ТИБ) для выявления доброкачественных воспалительных псевдоопухолей и опухолей.

Несмотря на высокое разрешение ЭУЗИ, оно не обеспечивает надежной дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений ПЖ [12]. Новые технологии, такие как ЭУЗИ-эластография и контрастное ЭУЗИ, могли бы быть важными инструментами для дифференциальной диагностики. В многоцентровом исследовании 30 пациентов с доброкачественными очаговыми образованиями ПЖ (как проявлениями ХП) обследованы с помощью ЭУЗИ-эластографии [8]. Все очаговые образования при ХП имели признаки доброкачественности (смешанная зеленая окраска и низкая интенсивность синего). В то же время эластография выявляла признаки злокачественности (интенсивная синяя окраска) во всех случаях аденокарциномы ПЖ, эндокринных опухолей, метастазов в ПЖ и саркомы ПЖ. В исследовании М. Носке et al. [5] аденокарцинома, развившаяся при ХП, не контрастировалась после инъекции контраста. Напротив, псевдотуморозный ХП был

гиперваскуляризированным (91%) после инъекции SonoVue®. По нашим данным, пожилые пациенты с ХП имеют риск псевдотуморозного ХП и являются кандидатами для пристального наблюдения (табл. 1).

Ограничения нашей работы — это небольшой размер выборки и ретроспективный анализ. Характер заболевания затрудняет больший размер выборки для одного центра. Для будущих проектов необходимо планировать многоцентровые исследования. Наши данные полезны для будущих систематических обзоров и метаанализов.

В заключение, мы предполагаем, что за обнаружением псевдотуморозного ХП должно следовать тщательное наблюдение в отношении рака ПЖ с учетом конкретных характеристик пациента с помощью ЭУЗИ в течение менее чем 1 месяца после обнаружения образования или непосредственно перед хирургическим вмешательством. ЭУЗИ ТИБ может пропустить злокачественность почти у 25% пациентов с псевдотуморозным ХП.

Комментарии Справочная информация

Рак ПЖ при установлении диагноза недооценивается в 70% случаев. Трудно дифференцировать данные визуализации для рака ПЖ и псевдоопухоли в контексте ХП. Авторы наблюдали пациентов с ХП и новообразованиями ПЖ и оценили окончательный результат, определили оптимальный интервал наблюдения.

Инновации

Наблюдение за пациентами с псевдотуморозным ХП должно проводиться с учетом клинических особенностей и соответствовать программе наблюдения за больными с раком ПЖ с выполнением ЭУЗИ ТИБ в течение < 1 месяца после обнаружения образования или непосредственно перед резекцией ПЖ.

Экспертная оценка

Это интересный ретроспективный анализ пациентов с псевдотуморозным поражением в контексте ХП. Результаты заслуживают внимания.

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

Литература:

- Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer / R. E. Brand, M. M. Lerch, W. S. Rubinstein [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1460–1469.
- Balthazar E. J. Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation / E. J. Balthazar // *Pancreatology*. — 2005. — Vol. 5. — P. 330–344.
- Brimiene V. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a prospective study of 156 patients / V. Brimiene, G. Brimas, K. Strupas // *Medicina (Kaunas)*. — 2011. — Vol. 47. — P. 154–162.
- Burski C. Diagnosing cancer in chronic pancreatitis: the struggle persists / C. Burski, S. Varadarajulu, J. Trevino // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — Vol. 75. — P. AB193.
- Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer / M. Hocke, E. Schulze, P. Gottschalk [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 246–250.
- Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point

- mutation in the pancreatic juice / P. E. Queneau, G. L. Adessi, P. Thibault [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 700–704.
7. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis / M. Barthet, I. Portal, J. Boujaoude [et al.] // *Endoscopy.* — 1996. — Vol. 28. — P. 487–491.
 8. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study / M. Giovannini, B. Thomas, B. Erwan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1587–1593.
 9. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery / B. Brand, T. Pfaff, K. F. Binmoeller [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1221–1228.
 10. Farrell J. J. Diagnosing pancreatic malignancy in the setting of chronic pancreatitis: is there room for improvement? / J. J. Farrell // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 737–741.
 11. Feldman M. Sleissenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease / M. Feldman, L. Friedman, L. Brand. — 9th ed. — Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010. — P. 985–1014.
 12. Harewood G. C. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses / G. C. Harewood, M. J. Wiersema // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1386–1391.
 13. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study / S. Varadarajulu, I. Eltoun, A. Tamhane, M. A. Eloubeidi // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 66. — P. 501–509.
 14. Howes N. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis / N. Howes, J. P. Neoptolemos // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 765–766.
 15. The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening / L. J. Vitone, W. Greenhalf, C. D. McFaul [et al.] // *Best Pract. Res. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 253–283.
 16. Pancreatic cancer screening: state of the art / C. Gemmel, A. Eickhoff, L. Helmstädter, J. F. Riemann // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 3. — P. 89–96.
 17. Pancreatic pseudotumors: non-neoplastic solid lesions of the pancreas that clinically mimic pancreas cancer / N. V. Adsay, O. Basturk, D. S. Klimstra, G. Klöppel // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2004. — Vol. 21. — P. 260–267.
 18. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1433–1437.
 19. Role and limitations of ¹⁸F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions / C. Pery, G. Meurette, C. Ansquer [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2010. — Vol. 34. — P. 465–474.

УДК 616.37-002.182-036.82/86

RU Наблюдение за пациентами с псевдотуморозным хроническим панкреатитом: исход заболевания и выживание

F. I. Téllez-Ávila¹, Â. Villalobos-Garita², M. Giovannini³, C. Chan¹, J. Hernandez-Calleros¹, L. Uscanga¹, M. Â. Ramirez-Luna¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City, México (Мехико, Мексика)

²Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica (Сан-Хосе, Коста-Рика)

³Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France (Марсель, Франция)

Статья опубликована в журнале *World J. Gastroenterol.* — 2014. — № 20 (26). — С. 8612–8616.

Ключевые слова: хронический панкреатит, псевдотуморозный хронический панкреатит, наблюдение, эндоскопическое ультразвуковое исследование, тонкоигольная биопсия

Цель: наблюдение за пациентами с псевдотуморозным хроническим панкреатитом (ХП) для оценки исходов заболевания и определения оптимального интервала наблюдения.

Методы: ретроспективно были проанализированы данные, полученные проспективно. В исследование

включены пациенты с клиническими проявлениями ХП (боли в эпигастрии, стеаторея и сахарный диабет), с наличием 4 и больше критериев ХП при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (ЭУЗИ) и с результатами ЭУЗИ с тонкоигольной биопсией (ЭУЗИ ТИБ), подтверждающими ХП. Псевдоопухоль определяли как не неопластическое объемное образование, являющееся причиной ХП, которое может имитировать изменения, характерные для рака ПЖ при проведении компьютерной томографии или ЭУЗИ, но без гистологического подтверждения опухоли. Реальная опухоль определялась как опухолевое поражение ПЖ, подтвержденное гистологически.

Результаты: в исследование включены 35 пациентов с ХП, из которых 26 (74,2%) мужчин. У 9 (25,7%) пациентов был диагностирован псевдотуморозный ХП, у 2 (2/35, 5,7%) пациентов с псевдотуморозным ХП после наблюдения был диагностирован рак ПЖ. У 1 (11,1%) пациента в ходе наблюдения была диагностирована миофибробластическая опухоль ПЖ. Время между установлением диагноза псевдотуморозного ХП и опухоли ПЖ составляло у 1 больного 35 дней и у 2 пациентов 30 дней. Окончательный диагноз аденокарциномы ПЖ был подтвержден после хирургического вмешательства. У остальных 6 пациентов с псевдотуморозным ХП медиана наблюдения составила 11 месяцев (диапазон 1–22 месяцев), и у них не было доказательств наличия злокачественного новообразования. При наблюдении за пациентами без псевдотуморозного ХП, но с ХП, ни у

кого из них не был диагностирован рак ПЖ. По нашим данным, пожилые пациенты с ХП подвержены риску возникновения псевдотуморозного ХП.

Заключение: наблюдение за пациентами с псевдотуморозным ХП должно проводиться с учетом клинических особенностей и соответствовать программе наблюдения за больными с раком ПЖ с выполнением ЭУЗИ ТИБ в течение < 1 месяца после обнаружения образования или непосредственно перед резекцией ПЖ.

Основной совет: фактически не существует четких рекомендаций для наблюдения за пациентами с ХП и новообразованиями ПЖ. Мы наблюдали за пациентами с ХП и солидными панкреатическими новообразованиями и мы оценили конечный результат и определили оптимальный интервал наблюдения. Мы обнаружили, что почти у трети пациентов с ХП наблюдался псевдотуморозный ХП, а 22,2% имели неоперабельную аденокарциному ПЖ в течение менее 2 месяцев после установления диагноза псевдотуморозного ХП. Эндоскопическая ультразвуковая тонкоигльная биопсия может пропустить злокачественную опухоль почти у 25% пациентов с псевдотуморозным ХП.

УДК 616.37-002.182-036.82/86

UA **Спостереження за пацієнтами із псевдотуморозним хронічним панкреатитом: результат захворювання і виживання**

F. I. Téllez-Ávila¹, Â. Villalobos-Garita², M. Giovannini³, C. Chan¹, J. Hernandez-Calleros¹, L. Uscanga¹, M. Â. Ramirez-Luna¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City, México (Мексика, Мексика)

²Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica (Сан-Хосе, Коста-Рика)

³Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France (Марсель, Франція)

Стаття опублікована у журналі World J. Gastroenterol. — 2014. — № 20 (26). — С. 8612–8616.

Ключові слова: хронічний панкреатит, псевдотуморозний хронічний панкреатит, спостереження, ендоскопічне ультразвукове дослідження, тонкоігольова біопсія

Мета: спостереження за пацієнтами із псевдотуморозним хронічним панкреатитом (ХП) для оцінки результатів захворювання і визначення оптимального інтервалу спостереження.

Методи: ретроспективно були проаналізовані дані, отримані проспективно. У дослідження включені пацієнти з клінічними проявами ХП (болі в епігастрії, стеаторея і цукровий діабет), з наявністю 4 і більше критеріїв ХП при ендоскопічному ультразвуковому дослідженні (ЕУЗД) та з результатами ЕУЗД з тонкоігольовою біопсією (ЕУЗД ТГБ), що підтверджують ХП. Псевдопухлину визначали як не неопластичне об'ємне утворення, що є причиною ХП, яке може імітувати

зміни, характерні для раку підшлункової залози (ПЗ) при проведенні комп'ютерної томографії або ЕУЗД, проте без гістологічного підтвердження пухлини. Реальна пухлина визначалася як пухлинне ураження ПЗ, підтвержене гістологічно.

Результати: у дослідження включені 35 пацієнтів із ХП, з яких 26 (74,2%) чоловіків. У 9 (25,7%) пацієнтів був діагностований псевдотуморозний ХП, у 2 (2/35, 5,7%) пацієнтів з псевдотуморозним ХП після спостереження був діагностований рак ПЗ. У 1 (11,1%) пацієнта під час спостереження була діагностована міофібробластична пухлина ПЗ. Час між встановленням діагнозу псевдотуморозного ХП і пухлини ПЗ становив у 1 хворого 35 днів і у 2 пацієнтів 30 днів. Остаточний діагноз аденокарциноми ПЗ був підтверджений після хірургічного втручання. У решти 6 пацієнтів з псевдотуморозним ХП медіана спостереження становила 11 місяців (діапазон 1–22 місяці), і у них не було доказів наявності злоякісного новоутворення. При спостереженні за пацієнтами без псевдотуморозного ХП, але з ХП, ні у кого не було діагностовано рак ПЗ. За нашими даними, літні пацієнти із ХП схильні до ризику виникнення псевдотуморозного ХП.

Висновок: спостереження за пацієнтами із псевдотуморозним ХП має проводитися з урахуванням клінічних особливостей і відповідати програмі спостереження за хворими на рак ПЗ із виконанням ЕУЗД ТГБ протягом < 1 місяця після виявлення утворення або безпосередньо перед резекцією ПЗ.

Головна порада: фактично не існує чітких рекомендацій для спостереження за пацієнтами із ХП і новоутвореннями ПЗ. Ми спостерігали за пацієнтами із ХП і солидними панкреатичними новоутвореннями і ми оцінили кінцевий результат і визначили оптимальний інтервал спостереження. Ми виявили, що майже у третини пацієнтів із ХП спостерігався псевдотуморозний ХП, а 22,2% мали неоперабельну аденокарциному ПЗ протягом менше 2 місяців після встановлення діагнозу псевдотуморозного ХП. ЕУЗД ТГБ може пропустити злоякісну пухлину майже у 25% пацієнтів із псевдотуморозним ХП.

EN **Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance**

F. I. Téllez-Ávila¹, Â. Villalobos-Garita², M. Giovannini³, C. Chan¹, J. Hernandez-Calleros¹, L. Uscanga¹, M. Â. Ramirez-Luna¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City, México

²Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

³Paoli-Calmettes Institute, Marseille, France

World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, No 26. — P 612–8616.

Key words: chronic pancreatitis, pseudotumoral chronic pancreatitis, surveillance, endoscopic ultrasound, fine needle aspiration

Aim: to follow up patients with pseudotumoral chronic pancreatitis (PCP) to assess their outcome and identify an optimal surveillance interval.

Methods: data obtained prospectively were analyzed in a retrospective manner. Patients with clinical evidence of chronic pancreatitis (abdominal pain in the epigastrium, steatorrhea, and diabetes mellitus), endoscopic ultrasound (EUS) criteria > 4, and EUS-fine needle aspiration (FNA) were included. A pseudotumor was defined as a non-neoplastic space-occupying lesion, a cause of chronic pancreatitis that may mimic changes typical of pancreatic cancer on CT or endoscopic ultrasound but without histological evidence. A real tumor was defined as a neoplastic space-occupying lesion because of pancreatic cancer confirmed by histology.

Results: thirty-five patients with chronic pancreatitis were included, 26 (74.2%) of whom were men. Nine (25.7%) patients were diagnosed with PCP and two (2/35; 5.7%) patients with PCP were diagnosed with pancreatic cancer on follow-up. The time between the diagnosis of PCP and pancreatic adenocarcinoma was 35 and 30 days in the two patients. Definitive diagnosis of pancreatic adenocarcino-

ma was made by surgery. In the remaining six patients with PCP, the median of follow-up was 11 months (range 1–22 months) and they showed no evidence of malignancy on surveillance. In the follow-up of patients without PCP but with chronic pancreatitis, none were diagnosed with pancreatic cancer. According to our data, older patients with chronic pancreatitis are at risk of PCP.

Conclusion: according to characteristics of patient, detection of PCP should lead a surveillance program for pancreatic cancer with EUS-FNA in < 1 month or directly to surgical resection.

Core tip: actually, there are no clear recommendations for follow-up of patients with chronic pancreatitis and solid pancreatic mass lesions. We followed-up patients with chronic pancreatitis and solid pancreatic mass lesions and we assessed the final outcome and identified an optimal surveillance interval. We found that almost one-third of patients with chronic pancreatitis had PCP, and 22.2% had unresectable pancreatic adenocarcinoma less than 2 mo after the initial diagnosis. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration can miss malignancy in nearly 25% of patients with PCP.

Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, патогенез коморбідної патології, особливості клінічних проявів сполучених захворювань

Вступ

Епідеміологічні дослідження на сучасному етапі засвідчують, що вже у підлітковому віці людина стикається з численними захворюваннями [8], тим паче — у віці за 30 років. Відмічається також зростання ожиріння в осіб молодого віку, ранні прояви метаболічного синдрому [12] та розвиток атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Все частіше встановлюють діагноз хронічного панкреатиту (ХП) у дітей та осіб молодого і зрілого віку. Щодо поєднання ХП та ІХС, то частіше воно реєструється після 35 років і характеризується взаємним впливом, проявляючись більш тяжким перебігом або атипичним проявом кожного з цих захворювань, зумовлюючи складнощі в діагностиці, пізню адекватну терапію та високу летальність [9]. Такі фактори ризику, як гіпертрофія лівого шлуночка, підвищення в крові рівня гомоцистеїну, ліпопротеїду α , тригліцеридів або фібриногену, наявність в організмі збудника і маркерів запалення, підвищення рівня прокоагулянтів (плазміногену, VII фактору, інгібітора плазміногену 1-го типу, фактору Віллебранда) є також спільними [7]. Їх об'єднує такий механізм, як хронічно перебігаюча низькоінтенсивна генералізована запальна реакція (хронічна малоінтенсивна генералізована запальна відповідь на пошкодження) [3]. Так, О. О. Заздравнов і співавт. (2001), вивчаючи показники протеолізу (за лізісом низько- та високомолекулярних білків) та фібринолізу у хворих на ХП у поєднанні з ІХС, встановили, що інтенсивність протеолізу значно підвищувалася в хворих на ХП за ІХС (у 2 рази у порівнянні зі здоровими особами), що може призводити до зростання апоптотичної активності в тканині підшлункової залози (ПЗ) [5]. Автор при цьому виявив значне зниження фібринолітичної активності у цих хворих, що може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних та фібринових згустків у системі гемомікроциркуляції і розвиткові внутрішньосудинного мікрозгортання крові, а за прогресування патологічного процесу в ПЗ — порушувати місцевий кровообіг з подальшим наростанням гіпоксії, проникності

клітинних мембран, деструкцією ацинарних клітин та вивільненням панкреатичних ферментів до системного кровотоку [6]. На думку авторів, це обтяжує пошкодження, замикаючи «хибне коло» у фібротизації паренхіми ПЗ із розвитком екзо- та ендокринної недостатності аж до проявів мальдигестії та мальабсорбції [10]. Вказані вище ланки патогенезу можуть бути задіяні як при ХП, так і при ХП у поєднанні з ІХС. Не виключається, що оксидативний, карбонільний і нітрозитивний стрес, гіпоксія, ендотоксикоз можуть бути причинними факторами розвитку як локальної запальної реакції в ПЗ, так і хронічної системної малоінтенсивної запальної реакції через активацію цитокінової ланки, білків гострої фази запалення, порушення гемостазіологічних механізмів, які викликають латентний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (що також відіграє важливу роль у патогенезі обох захворювань), сприяючи розвитку ангіогенезу, апоптозу і заключної стадії запалення — фіброзу не тільки при ХП, але й за ІХС. Тобто апоптоз ацинарних клітин, вивільнення цитокінів, активація коагуляції, ішемія і некроз тканин є ключовими факторами в погіршенні стану і розвитку відповідних екстрапанкреатичних порушень, які пов'язані з мікросудинним тромбозом, що зумовлюється пошкодженням ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією (зокрема за ІХС). Це потребує детальнішого вивчення.

Встановлено позитивний зв'язок між накопиченням С-реактивного білка у крові та активацією коагуляційної системи (завдяки стимуляції вивільнення з моноцитів тканинного фактора, який ініціює коагуляцію та нейтралізує тромбоцитактивуєчий фактор, сприяючи атероматозу і тромбоутворенню), що є важливою ланкою у виникненні і розвитку запального процесу за багатьох захворювань внутрішніх органів, зокрема за ішемічного ХП [1]. Не виключено, що зміна рН чи редокс-гомеостазу, накопичення продуктів протеолізу або/та окиснення білків і ліпідів можуть пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати на достатньому рівні тромболізис. Такий ефект притаманний

зокрема продуктам деградації фібрину, які зв'язують певну кількість простагландинів та виводять їх із кров'яного руслу (збільшення продуктів деградації фібрину відбувається не тільки за атеросклерозу, а і при загостренні ХП, рецидивуючого ХП). Отже, такий самий механізм може бути єдиним як для перебігу ХП, так і за коморбідного його перебігу з ІХС. Виникаючі гемодинамічні розлади при ІХС можуть викликати ішемію ПЗ із наступним розгортанням в ній патологічних процесів [2, 4]. Відтак, ПЗ сама може бути джерелом змін метаболічних процесів [11, 13].

Мета дослідження — визначення показників фібринолітичної активності крові в хворих на ХП з ІХС.

Матеріали і методи

Обстежено 52 пацієнти, з них хворих на ХП — 21 (I група), на ІХС за хронічної серцевої недостатності (ХСН) — 12 (II група) і за коморбідності ХП із ІХС та ХСН — 19 хворих (III група) та 10 практично здорових осіб. Вік обстежених в середньому дорівнював ($49,7 \pm 1,2$) роки, давність захворювань становила від 7 до 11 років, чоловіків було 58,8%, жінок — 41,2%.

Діагноз ХП встановлювали згідно з клінічним протоколом наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит». Діагноз ІХС встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»».

Критеріями включення для ХП були абдомінальний больовий синдром, періодичні диспептичні розлади; підтвердження структурних змін ПЗ (за показниками ультразвукового дослідження), а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ознаки легкого, помірного загострення ХП, довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, наявність інформованої згоди хворого на участь в дослідженні. **Критеріями включення** у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги I–II ФК, ХСН ІА–Б, ФК II–III (НУНА) були: ХСН II або III ФК; відсутність нападів стенокардії впродовж 3 міс; регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, блокаторів β -адренорецепторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів впродовж 3 міс; інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були такими: онкологічні захворювання, рак ПЗ; особи, які перенесли гострий панкреатит або загострення рецидивуючого ХП, оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; стенокардія напруги, що вимагає прийому нітратів; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 міс; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; хронічне захворювання нирок, інсулінозалежний цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози.

Фібринолітичний потенціал оцінювали за сумарною фібринолітичною активністю (СФА),

ферментативною фібринолітичною активністю (ФФА) та неферментативною фібринолітичною активністю (НФА) плазми крові за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

Математичну обробку результатів проводили з використанням варіаційно-статистичного аналізу на IBM PC Pentium II за допомогою програм Statistica® 5.1 («Statsoft, Inc.»). Обраховували середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (q), похибку середньоарифметичної (m), коефіцієнти прямої (r) та непрямої (η) кореляції. Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз скарг пацієнтів засвідчив, що у більшості біль у животі локалізувався в лівому підребер'ї — у 7 (17,5%) та епігастрії — у 14 (35,0%), рідше в обох підребер'ях — у 6 (15%) хворих, у решти — в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому у більшості пацієнтів була помірною (періодичний біль помірної сили виявлявся у 12 хворих (57,1%) I групи і у 6 (31,5%) — III групи, супроводжувався метеоризмом, що виснажувало психофізіологічний стан хворих. Більше третини хворих вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию характерні для коморбідного перебігу і часто пов'язувалися пацієнтами з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не задихом і іншими кардіологічними симптомами. До особливостей коморбідного перебігу ХП із ІХС ми віднесли наявність коронарного атеросклерозу у 87,5%, що визначали за атеросклеротичними змінами сонних артерій (від локальних до дифузних) із значними або незначними гемодинамічними порушеннями. У хворих III групи в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта + черевний стовбур — 25,0%, аорта + верхня брижова артерія — 7,5%, черевний стовбур + верхня брижова артерія — 12,5%, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія — 17,5% (ультразвукове дослідження судин черевної порожнини).

Завдяки тому, що гемостазіологічні процеси страждають при хронічному малоінтенсивному запаленні (що є однією з загальних ланок для прогресування ХП, ІХС, ХСН), з метою порівняння і встановлення особливостей їх реакції при коморбідності даних захворювань досліджували стан фібринолітичного потенціалу в усіх обстежених.

У досліджуваних групах виявлено зниження показника СФА на 14,6% у I групі та на 27% у II групі здебільшого внаслідок зниження ензиматичної фібринолітичної активності на 34,4% та 54% відповідно (табл. 1). Виявлені зміни супроводжувалися зростанням неензиматичної фібринолітичної активності у хворих на ХП на 8,8%, у осіб із ІХС за ХСН — на 10,3%, а за коморбідності ураженням ПЗ із ІХС за ХСН — на 19,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Таблиця 1

Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ХП та за коморбідного перебігу з ІХС за ХСН ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи, n = 10	ХП, n = 21	ІХС + ХСН, n = 12	ХП + ІХС + ХСН, n = 19
СФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,88 ± 0,05	1,64 ± 0,03*	1,44 ± 0,27*	1,35 ± 0,12**
НФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	0,68 ± 0,02	0,74 ± 0,01*	0,75 ± 0,19	0,81 ± 0,12**
ФФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,21 ± 0,03	0,90 ± 0,02*	0,71 ± 0,12*	0,62 ± 0,011**

Примітки: * — різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** — різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП ($p < 0,05$).

Отже, в хворих на ХП із ІХС за ХСН СФА може знижуватися за рахунок пригнічення ФФА, а порушення структури сумарного фібринолізу — пов'язуватися з підвищенням НФА (внаслідок гіпоксії та ацидозу).

Значне пригнічення ФФА поряд із помірним зниженням СФА може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків, призводячи до розвитку внутрішньосудинного мікрозгортання крові. В міру прогресування патологічного процесу в ПЗ такий процес порушує місцевий кровообіг, сприяє наростанню гіпоксії тканини ПЗ, деструкції ацинарних клітин, проникності клітинних мембран та вивільненню панкреатичних ферментів в системний кровообіг. До того ж порушення мікроциркуляції викликає цитопатичний вплив на ацинарні, стелатні та острівцеві клітини Лангерганса з наступною фібротизацією паренхіми залози і розвитком зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Крім того, зниження СФА, за даними деяких авторів [6], сприяє деградації клітинного матриксу, порушенню росту та ділення клітин, регенерації тканин, розвитку склерозу і фіброзу не тільки у ПЗ, а і в міокарді, що, з клінічного погляду, обтяжує перебіг обох захворювань.

Можливо, що зниження ФФА у хворих на ХП із ІХС за ХСН пов'язане з активацією фосфоліпази A_2 , рівень якої зростає як при загостренні, так і в період нестійкої ремісії ХП, порушуючи проникність мембран, сприяючи проникненню ліпази в ацинарні клітини, формуючи деструктивні процеси в ній, зокрема завдяки підвищенню концентрації тромбоксану A_2 і лейкотриєну B_4 , які є медіаторами запалення. Вони є також індукторами активації тромбоцитів, вазоконстрикторами, які посилюють ішемію тканин та пригнічують ФФА завдяки зменшенню кількості плазміногену, зумовлюючи скорочення ендотеліальних клітин, оголення їхньої базальної мембрани, на якій адгезуються тромбоцити, підвищуючи судинну проникність [10], активуючи синтез та виділення специфічних факторів активації та росту тромбоцитів. У кожному тромбоциті знаходиться тисяча молекул тромбоцитарного фактору росту (platelet-derived growth factor — PDGF), дія якого спрямована на стимуляцію репарації тканин. Рецептори до нього знаходяться у судинній стінці, на фібробластах і клітинах гладкої мускулатури, де PDGF стимулює

проліферацію та продукцію складових сполучної тканини (глікозаміногліканів, колагену тощо), формує зону некрозу та фіброзу. Ці процеси можуть відбуватися як у ПЗ, так і в міокарді. У формуванні зон фіброзу при ХП бере участь PDGF-B, PDGF-D, що впливає на міграцію та ангиогенез.

Наступним важливим фактором, який викликає мікроциркуляторні зміни, є фактор активації тромбоцитів — сильний фосфоліпідний медіатор запалення, який часто локалізується в ПЗ у місцях формування білого тромба. Також він впливає на систему ворітної вени та гепатоцелюлярну систему кровообігу, на формування гіпоксичного вогнища в міокарді, сприяє розладам у периферичній та центральній гемодинаміці. Для ХП більш значущим вважають процеси формування нових артеріовенозних анастомозів на місці затромбованої судини та реакції антигемостаза, які спрямовані на покращення умов кровопостачання ішемізованого регіону ПЗ [12, 14], особливо за ХСН.

Отже, ці механізми необхідно враховувати, призначаючи медичні реабілітаційні заходи хворим за коморбідності ХП, ІХС (зокрема за наявності ХСН).

Висновки

1. Клінічний перебіг ХП з ІХС характеризується зменшенням інтенсивності больового синдрому, превалюванням диспептичного синдрому, однією із причин посилення якого є не тільки розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, але й атеросклеротичні зміни стінок судин черевної порожнини (таких як аорта + черевний стовбур, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія).

2. У хворих на ХП із ІХС (зокрема за ХСН) спостерігається порушення структури сумарного фібринолізу за рахунок пригнічення ферментативної та зростання неферментативної складової, що сприяє мікроциркуляторним зрушенням, формуванню гіпоксичних вогнищ (зокрема завдяки процесам тромбоутворення), персистуванню хронічного низькоінтенсивного генералізованого запалення та фіброзування тканини ПЗ і міокарда.

Перспективою подальшого дослідження є пошук медикаментозної корекції виявлених проявів недостатності фібринолітичного потенціалу з метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на сукупну панкреатокардіальну патологію.

Література:

1. Бурдули Н. М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений / Н. М. Бурдули, С. К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 4. — С. 19–20.
2. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь. — 2011. — 464 с.
3. Заздравнов А. А. Возможные пути поражения поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасиешвили // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2001. — Вип. 32. — С. 100–103.
4. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум — фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки / І. П. Катеренчук // Практична ангіологія. — 2008. — № 5(16). — С. 47–52.
5. Кендзерська Т. Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. Б. Кендзерська. — Київ, 2003. — 190 с.
6. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. журнал. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
7. Паталах І. І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудінов // Укр. біохім. журнал. — 2008. — Т. 80, № 1. — С. 3–11.
8. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — 2011. — С. 132–140.
9. Христин Т. Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача. Гастроэнтерология. — 2008. — № 2/1. — С. 44–51.
10. Христин Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2004. — Вип. 35. — С. 374–380.
11. Barclay L. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis / L. Barclay // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 136. — P. 149–159.
12. Jakob M. Stromal cells and tumor milieu: PDGF et al. / M. Jakob, E. Pure // Cancer genome and tumor microenvironment / Ed. A. Thomas-Tikhonenko. — Philadelphia : Springer, 2009. — 480 p.
13. Owyang C. Chronic pancreatitis / C. Owyang, M. J. Di Magno // Textbook of Gastroenterology / Ed. Tadataka Yamada. — 5th ed. — Blackwell Publishing, 2009. — P. 1811–1852.
14. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 4. — P. 103–125.
15. The continuum of risk vascular pathophysiology, function, and structure / T. Alan, M. D. Hirsch, R. Aaron [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 10. — P. 2774–2777.

УДК 616.37-002-02:616.12-005.4]-008.92-008.318-036.1

УДК 616.37-002-02:616.12-005.4]-008.92-008.318-036.1

UA Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, патогенез коморбідної патології, особливості клінічних проявів сполучених захворювань

У статті наведено дані, що висвітлюють зміни фібринолітичного потенціалу у хворих при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. Результати засвідчують, що підвищення протеолітичного потенціалу (внаслідок зниження фібринолізу) та генералізація атеросклеротичного процесу, які активізують хронічний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, можуть ускладнювати клінічний перебіг хронічного панкреатиту, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, оскільки сприяють ризику розвитку кардіоваскулярних подій та ішемічного панкреатиту.

RU Особенности состояния фибринолитической активности крови при коморбидности хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца

Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолитический потенциал, патогенез коморбидной патологии, особенности клинических проявлений сочетанных заболеваний

В статье представлены данные, указывающие на изменения фибринолитического потенциала у больных при коморбидном течении хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца. Результаты свидетельствуют о том, что повышение протеолитического потенциала (вследствие снижения фибринолиза) и генерализация атеросклеротического процесса, активизирующие хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, могут являться факторами, отягчающими клиническое течение хронического панкреатита, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, поскольку способствуют риску развития кардиоваскулярных событий и ишемического панкреатита.

EN **Peculiarities of blood fibrinolytic activity in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease**

D. A. Gontsaryuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, fibrinolytic potential, pathogenesis of comorbid pathology, peculiarities of clinical manifestations of associated diseases

The article presents the original data indicating changes in the fibrinolytic potential in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease. The results indicate that the increased proteolytic capacity (due to the decreased fibrinolysis) and generalization of the atherosclerotic process, activating chronic DIC-syndrome may be considered as factors aggravating the clinical course of chronic pancreatitis, coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency, as they promote the risk of cardiovascular events and ischemic pancreatitis.

Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляева^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

²Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, наследственный панкреатит, мутация гена катионического трипсиногена, риск рака поджелудочной железы, клиническое наблюдение

Наследственность — омнибус, в котором нас сопровождают наши предки; то и дело кто-нибудь из них высовывается оттуда, ошеломляя нас своим появлением

Оливер Холмз,
американский писатель

Среди множества этиологических факторов, вызывающих патологию поджелудочной железы (ПЖ), пожалуй, наименее изученным является наследственность. С генетической предрасположенностью связывают целый ряд заболеваний ПЖ. Но основными из генетически обусловленных неэндокринных заболеваний органа считают муковисцидоз, наследственный панкреатит (НП) и наследственный рак ПЖ. Не случайно на логотипе Midwest Multicentre Pancreatic Study Group, созданной для всестороннего изучения наследственной патологии ПЖ (эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, прогноза и т. д.), указаны именно эти три заболевания (рис. 1). Кроме них наследственными являются также синдром Швахмана, синдром Йохансона — Близзарда, врожденная сидеробластическая анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ, синдром Кларка — Хэдвилда, синдром Андерсена, изолированная недостаточность отдельных панкреатических ферментов (липазы, колипазы, амилазы, трипсиногена), синдром недостаточности энтерокиназы, макроамилаземия, дефицит α_1 -антитрипсина и др. [16]. Безусловно, генетически обусловленными являются также аномалии развития ПЖ: pancreas divisum, pancreas annulare, pancreas aberrans, врожденные кисты ПЖ и др. [7, 8, 30].

Остановимся на НП. Впервые НП был описан М. W. Comfort и А. Е. Steinberg в 1952 г., которые обследовали около ста семей в различных странах мира (большинство обследованных были европейской расы, однако жители Азии и Восточной

Индии также вошли в когорту наблюдений). Они отметили, что НП имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью (около 80%), т. е. вероятностью развития проявлений заболевания при наличии соответствующей генетической предрасположенности [30].

Однако до точного объяснения патогенеза НП существовали предположения о связи заболевания с наследственной патологией протоков. Согласно этой гипотезе, первичными являются аномалии протоковой системы ПЖ, а развитие панкреатита — вторичным (из-за нарушения оттока панкреатического секрета). Эта гипотеза была основана на том, что при НП часто выявляются изменения протоковой системы ПЖ. Выдвигалась также теория дефицита антиоксидантов в ткани ПЖ, согласно которой основное значение в патогенезе придавалось оксидантному стрессу [7, 8, 16].

В 1996 г. D. C. Whitcomb et al. разработали генную теорию, объясняющую развитие НП и связывающую его с мутацией гена, кодирующего трипсиноген [19]. Была показана связь НП с наследованием специфических маркеров известных локусов хромосом, доказана ассоциация НП с мутацией гена в длинном плече 7-й хромосомы (7q35). При этой мутации происходит замена аргинина на гистидин в 117 положении молекулы трипсиногена — R117H (по новой номенклатуре — R122H) [5, 7]. Доказательство генетической предрасположенности к развитию панкреатита в 5% случаев заболевания нашло свое отражение в классификации факторов



Рис. 1. Логотип Midwest Multicentre Pancreatic Study Group (по P. Durie et al., 2002 [16]).

риска хронического панкреатита — классификации TIGAR-O. В этой аббревиатуре буква «G» расшифровывается как «genetic» [14]. НП выделяется также и в классификации M-ANNHEIM («Н» — «hereditary») [27]. Одной генетической предрасположенности, как правило, недостаточно для развития панкреатита — необходим инициирующий внешний фактор (чаще злоупотребление алкоголем, билиарная патология, вирусная инфекция и др.), способствующий манифестации заболевания. Конечно, генетическая предрасположенность является основанием для более вероятного развития того же алкогольного панкреатита [30]. НП одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин, не имеет различий в зависимости от расы [7, 8, 16].

Позже были выявлены мутации гена серин-протеазного ингибитора Казалея типа I (SPINK I) у пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом, доказана связь около половины случаев тропического панкреатита и части случаев идиопатического хронического панкреатита с мутацией *SPINK I* (N291) [13, 17, 21–23].

В настоящее время можно считать, что широкий спектр возможных ассоциаций генотипа/фенотипа НП включает и прямые аутосомные доминирующие черты заболевания с почти полной пенетрантностью (доминантные мутации гена *PRSS1*), и «мягкие» генетические факторы риска без признаков менделевского наследования (мутации генов *SPINK I* и трансмембранного регулятора кистозного фиброза (*CFTR*), химотрипсиногена (*CTRC*) и др.) [4, 18, 24, 28].

Учитывая, что ПЖ синтезирует множество пищеварительных ферментов, существует целый ряд дублирующих друг друга механизмов, препятствующих аутолизу ткани органа (рис. 2) [8, 25]:

- продукция ферментов ПЖ в неактивной форме (в форме проферментов);
- разделение в пространстве процессов продукции (в ПЖ) и активации ферментов (в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы);

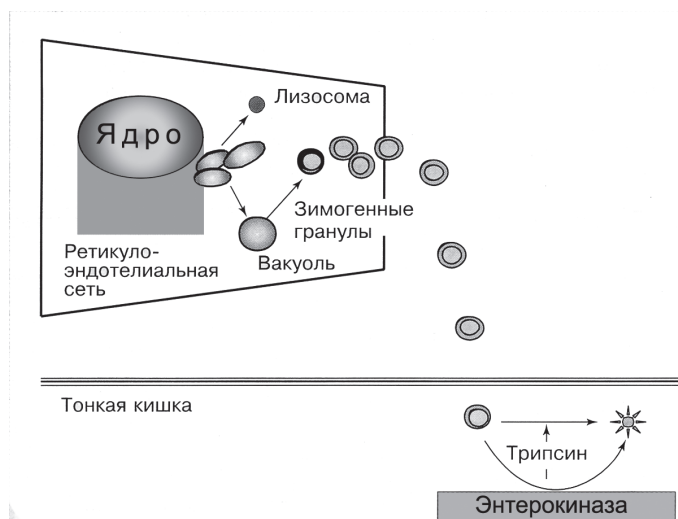


Рис. 2. Механизмы защиты от преждевременной активации ферментов ПЖ (по А. В. Охлобыстину, 1999 [9]).

- локализация ферментов в зимогенных гранулах ацинарных клеток, предотвращающих выход ферментов в цитоплазму;
- низкая концентрация ионов кальция в цитоплазме ацинарных клеток, в результате чего снижается вероятность активации трипсиногена;
- секреция SPINK I;
- способность ферментов ПЖ к аутолизу;
- продукция α_1 -антитрипсина и α_2 -микроглобулина в печени, обеспечивающих связывание активированных панкреатических ферментов в крови и перитонеальной жидкости.

В принципе, мутация любого из генов, кодирующих механизмы самозащиты ПЖ, может привести к развитию панкреатита при наличии внешних провоцирующих факторов.

Проанализируем подробнее патогенез НП, ассоциированного с мутациями R122H и N291. Молекула трипсина состоит из двух субъединиц, соединенных полипептидной цепью (рис. 3). В положении 117 этой цепи находится аргинин. Между двумя субъединицами трипсина располагается его активный центр, который способен распознавать аргинин и лизин и осуществлять в месте соединения этих аминокислот лизис полипептидной цепи. Именно таким образом трипсин, мезотрипсин и энзим Y инактивируют 80% интрапанкреатических трипсиногена и трипсина [8, 26]. Остальные 20% инактивации интрапанкреатических протеаз обеспечиваются

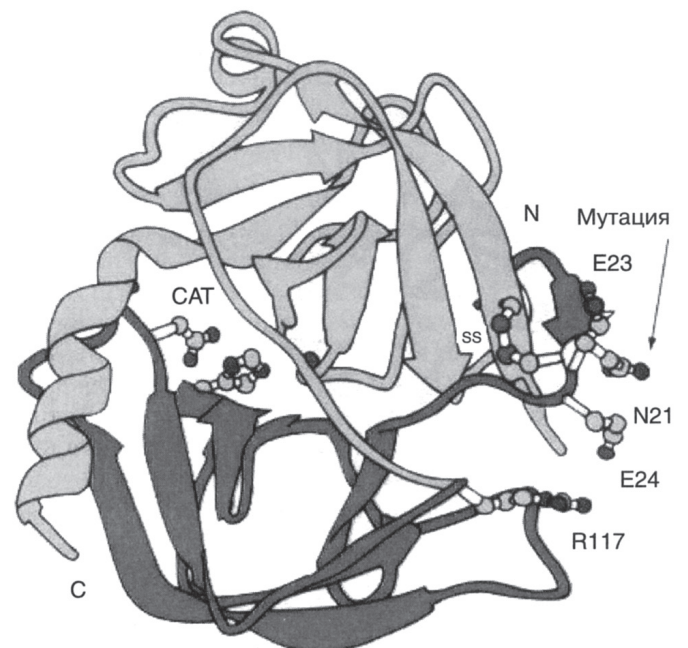


Рис. 3. Структура человеческого трипсиногена (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

- CAT — каталитическая триада;
- R117 — место мутации катионического трипсиногена;
- N21 — место мутации *SPINK I*;
- SS — дисульфидная связь;
- E29/E24 — глутаминовая кислота;
- C — карбоксильный конец области;
- N — аминоконечная область.

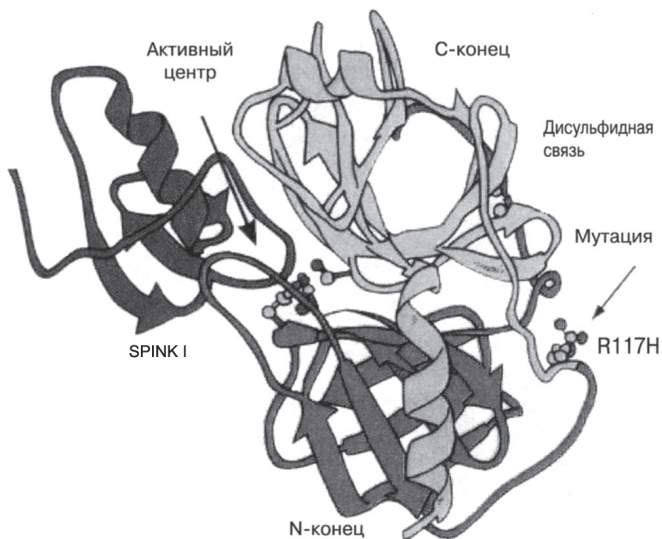


Рис. 4. Структура комплекса трипсиноген — SPINK I (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

SPINK I (рис. 4). Этот ингибитор представляет собой специфический субстрат для трипсина. SPINK I необратимо связывает серин трипсина с лизином своего активного центра. Важно, что SPINK I синтезируется в количестве, в 20 раз меньшем количества трипсиногена, продуцируемого ПЖ. В связи с этим SPINK I может полностью ингибировать трипсин в ткани органа только тогда, когда уровень активности трипсина низкий. В этих случаях SPINK I предотвращает последующую аутоактивацию трипсиногена и блокирует каскад активации панкреатических ферментов и аутолиза ПЖ (рис. 5). При интенсивной активации трипсиногена SPINK I не в состоянии его инактивировать. В этом случае трипсин и другие трипсиноподобные ферменты, как было сказано выше, лизируют полипептидную цепь,



Рис. 5. Протеолитический каскад — основа аутолиза ПЖ (по M. W. Buchler et al., 2004 [11]).

объединяющую 2 субъединицы трипсина, в положении 117, т. е. в месте соединения аргинина и лизина. При мутации катионического трипсиногена R122H аргинин заменяется на гистидин, поэтому трипсин не способен лизировать молекулы трипсиногена и трипсина. Мощности SPINK I в этих случаях не хватает для блокирования аутоактивации трипсиногена, продолжается каскад активации панкреатических ферментов и аутолиз ПЖ [8, 16]. При мутации SPINK I (N291) снижается степень инактивации трипсина и при воздействии мощного провоцирующего фактора (алкоголь) также развивается НП (рис. 6).

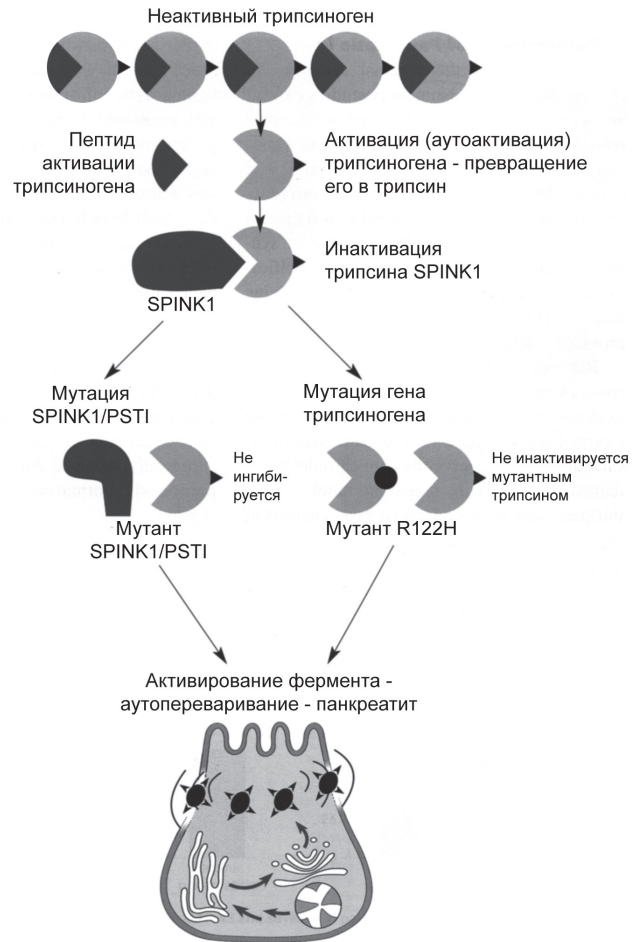


Рис. 6. Интрапанкреатическая активация трипсиногена и генетически детерминированные anomalies механизмов защиты от чрезмерной интраорганной активации этого профермента (по M. W. Buchler et al., 2004 [11]).

НП подразделяется на:

- 1) классический (аутосомно-доминантный, с пенетрантностью 80%; ген катионического трипсиногена PRSS1, R122H, N291);
- 2) идиопатический.

Отдельно выделяют особые формы НП: панкреатит с гипераминоацидурией (выделение с мочой аминокислот в результате генетического тубулярного дефекта); геморрагический панкреатит с увеличением выделения электролитов с потом; панкреатит, обусловленный нарушением обмена кальция.

В связи с новыми представлениями о роли генных мутаций в патогенезе хронического панкреатита, можно предположить, что две ведущие формы идиопатического панкреатита — с ранним и поздним началом — обусловлены разными генетическими механизмами. Более того, вариант с поздним началом может быть модифицирован факторами среды, такими, например, как алкоголь. В соответствии с этой гипотезой, возможно, что среди алкоголиков хронический панкреатит развивается только у лиц с генетической предрасположенностью к этой патологии. Данное предположение подтверждается тем фактом, что алкогольный хронический панкреатит диагностируется лишь у небольшой части людей, злоупотребляющих спиртными напитками. С этим согласуется тот факт, что клиническая манифестация доказанного НП появляется обычно в возрасте 3–10 лет и имеет второй пик в возрасте 20–25 лет, когда у большинства пациентов начинается прием алкоголя [6, 8, 16].

В развитии НП доказано значение и других мутаций [18]. Особое внимание уделяется мутации *CFTR* — гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза. Эта мутация и мутация *SPINK 1* наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При наличии у пациента мутации *CFTR* развивается муковисцидоз или генетически детерминированный гипоферментный панкреатит. Такой вариант НП возможен также при недостаточности продукции и нарушении активации трипсиногена [16].

Идентификация НП традиционными методами невозможна, поскольку специфических морфологических и биохимических маркеров не существует [5]. При обследовании каждого пациента необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, учитывать наследственность, никотиново-алкогольную зависимость, потерю массы тела. Хотя НП характеризуется ранним началом (у 80% больных приходится на возраст до 20 лет), но практически всегда — поздней диагностикой, образованием кальцификатов ПЖ округлой формы — в 50% случаев (рис. 7), псевдокист. Начальные его проявления сходны с клиникой острого панкреатита. Типичны повторные эпизоды болевого абдоминального и диспептического синдромов с постепенно увеличивающейся частотой и выраженностью рецидивов, нарастанием степени функциональной недостаточности ПЖ (у 15–20% больных выявляется выраженная стеаторея), что приводит к развитию хронического панкреатита. Но с течением времени для НП характерно нарастание длительности ремиссий. В поздних стадиях заболевания развиваются сахарный диабет (присоединяется через 8–10 лет у 20% больных), тромбозы крупных вен (воротной, селезеночной, нижней полой), геморрагии [8, 29]. Панкреатические атаки при НП не отличаются от других форм хронического панкреатита. Однако последние исследования доказали, что нельзя считать злоупотребление алкоголем или наличие холелитиаза факторами, исключаящими НП. Это говорит о том, что изменение трипсина является лишь фоном. Мутация приводит не к усиленной

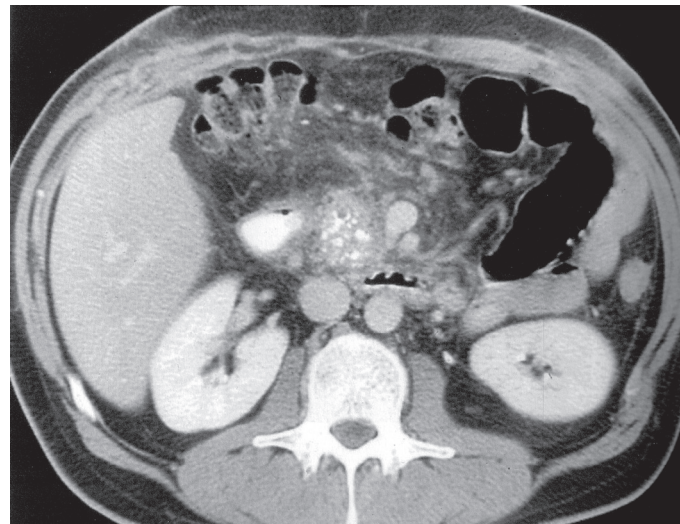


Рис. 7. При КТ больного с НП определяются множественные кальцификаты в головке ПЖ. В перипанкреатических тканях — спаечный процесс (по С. D. Johnson et al., 2005 [20]).

активации трипсина, а лишь нарушает один из защитных механизмов ацинарных клеток. Для возникновения заболевания, появления клинических симптомов необходимы иницирующие факторы, которые вызвали бы эту активацию. Поэтому для верификации диагноза НП необходимо выявление мутаций трипсиногена с помощью полимеразной цепной реакции [2].

Генетическое тестирование при подозрении на НП позволяет [14]:

- выяснить, действительно ли мутация катионического трипсиногена является причиной развития панкреатита;
- обосновать симптомы пациентов;
- провести раннее диагностирование НП у детей для дальнейшей рациональной тактики наблюдения за ними;
- выяснить степень риска у родственников пациента;
- применить превентивную терапию: изменение стиля жизни для уменьшения риска возможного развития панкреатита.

Другие методы диагностики НП являются традиционными для верификации хронического панкреатита вообще.

Одна из основных опасностей НП — резкое повышение риска развития рака ПЖ. Так, эпидемиология НП изучалась в двух независимых исследованиях в США и Европе, которые выявили повышение риска развития рака ПЖ у больных НП в 50–70 раз. Эти исследования проводились на основе баз данных Международной группы по изучению НП (International Hereditary Pancreatitis Study Group) и Европейского регистра НП и рака ПЖ (EUROPAC — European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer). Риск рака ПЖ повышается, начиная с 40 лет, и достигает 40–70% в возрасте 70 лет (особенно если НП прослеживается по мужской линии). Чаще всего рак развивается в семьях с мутациями *R122H*, *N291* или же без мутаций, но с явным фенотипом НП [16].

В то же время при генетических исследованиях больных с НП изменений онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста не обнаружено [32]. Это позволяет предположить, что причина частоты возникновения рака ПЖ при НП заключается в более высоком уровне активности воспалительного процесса и большей его длительности. Это лишний довод в пользу того, что само хроническое воспаление является предрасполагающим фактором развития рака ПЖ. Вероятно, имеет значение длительность воспалительного процесса, отсутствие этиотропной терапии при НП. В других исследованиях, напротив, показано, что при раке ПЖ, развившемся вследствие НП, мутации онкогена *K-ras* встречаются как в клетках опухоли, так и в прилежащих к ней тканях, а также при НП в зонах гиперплазии эпителия протоков [3, 15]. Мутации онкогенов можно выявить при биопсии ПЖ или при исследовании ее секрета (обычно для его получения используют секретинный или секретин-панкреозиминный тесты). Патогенез развития рака ПЖ при НП представлен на рис. 8.



Рис. 8. Причины высокой частоты рака ПЖ при НП (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

K-ras — онкоген, кодирующий белок, гомологичный эпидермальному и трансформирующему факторам роста; *p16*, *p53*, *DPC4* — гены-супрессоры опухолевого роста.

Большая часть опухолей исходит из протокового эпителия ПЖ. В настоящее время нет данных, подтверждающих различие патогенеза рака ПЖ при НП и при банальном хроническом панкреатите, а также при исходно интактной ПЖ [16].

Если у больного с НП развились клинические признаки, подозрительные в отношении рака ПЖ, то необходимо провести эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с биопсией клеток панкреатического протока [10]. Доказано, что предраковым состоянием в отношении аденокарциномы ПЖ является панкреатическая дисплазия (панкреатическая внутрипротоковая неоплазия — PanIN). Выделяют 3 степени PanIN [16]:

- PanIN I — интраэпителиальная протоковая гиперплазия;
- PanIN II — дисплазия низкой степени (рис. 9);
- PanIN III — дисплазия высокой степени или карцинома *in situ* (рис. 10).

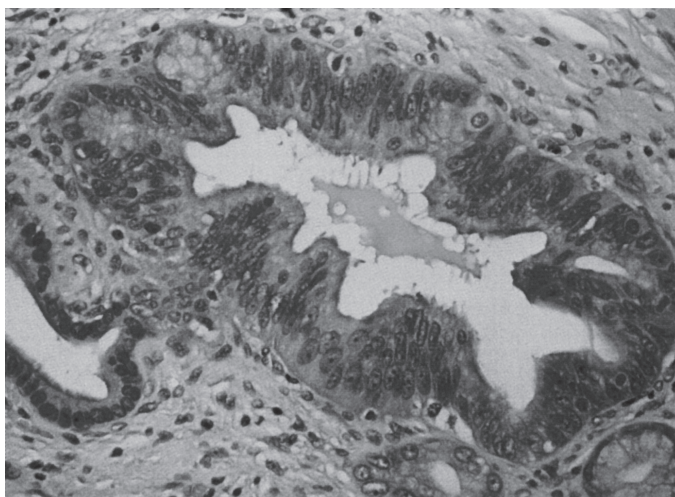


Рис. 9. PanIN II — дисплазия протокового эпителия низкой степени. Протоковый эпителий слоистый, клетки увеличены, ядра гиперхромные в сравнении с нормальным протоковым эпителием (в нижнем левом углу рисунка) [16].

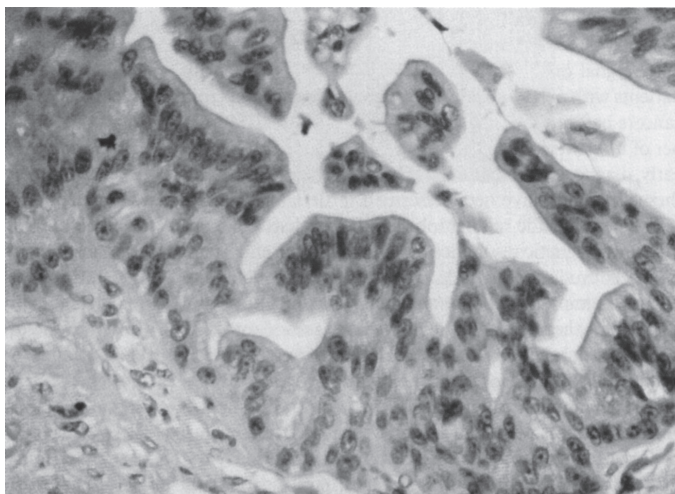


Рис. 10. PanIN III — дисплазия протокового эпителия высокой степени (карцинома *in situ*). Определяются выраженные сосочкоподобные образования, aberrации ядер, потеря полярности клеток [16].

Для скрининга дисплазии протокового эпителия и карциномы *in situ* на фоне НП применяют эндоскопическую сонографию (эндоУЗИ), ЭРХПГ, спиральную компьютерную томографию (КТ), определение уровня карбоантигена 19-9 (СА 19-9) и карциноэмбрионального антигена (СЕА) в крови. Однако достаточно информативными считают только эндоУЗИ и ЭРХПГ. Признаками панкреатической дисплазии при эндоУЗИ считают гетерогенность паренхимы, наличие гиперэхогенных фокусов и/или гипоэхогенных узелков (рис. 11, 12). По результатам ЭРХПГ признаком, ассоциированным с дисплазией, считают неравномерное расширение протоков иногда с мешковидными расширениями (рис. 13). Симптомы дисплазии протокового эпителия ПЖ, которые выявляются при эндоУЗИ и ЭРХПГ, представлены в табл. 1.

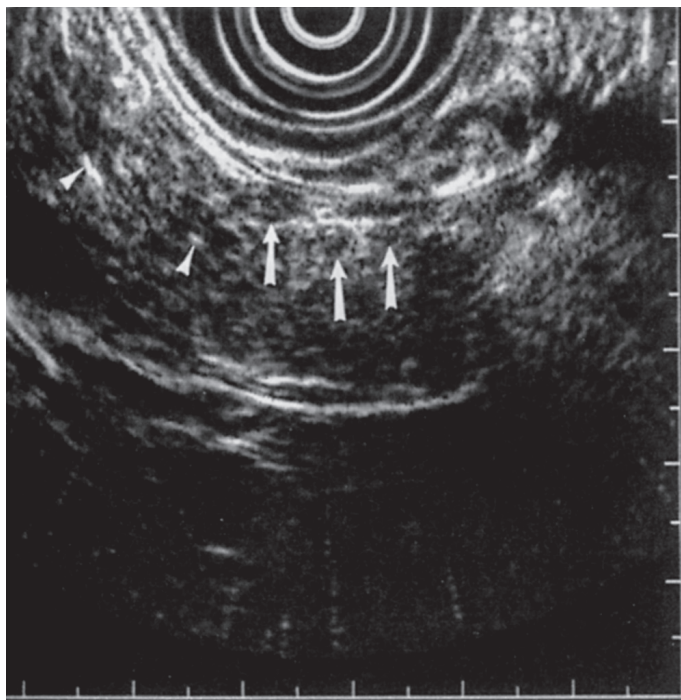


Рис. 11. При эндоУЗИ у больного с НП определяются признаки дисплазии протокового эпителия: гипозоногенные очаги (узелки), указанные стрелками, и гиперэхогенные фокусы (указаны только головками стрелок) в хвосте ПЖ. При гистологическом исследовании у больного выявлена дисплазия во множестве протоков [16].

Таблица 1

Симптомы, ассоциированные с протоковой дисплазией ПЖ [16]

эндоУЗИ	ЭРХПГ
Гетерогенность паренхимы	Неравномерность просвета главного панкреатического протока
Гиперэхогенные фокусы в паренхиме	Неравномерность просвета боковых протоков
Увеличение эхогенности стенок главного панкреатического протока	Расширение боковых протоков
Гипозоногенные узелки	Мешковидные расширения панкреатических протоков
Очаговые изменения паренхимы	

В апреле 2001 г. в Милане (Италия) был проведен III Международный симпозиум по наследственным заболеваниям ПЖ, где был принят Консенсус по профилактике, скринингу и лечению рака ПЖ при НП [16]. В этом Консенсусе указано, что в отсутствие каких-либо вакцин или иных профилактических средств для предотвращения развития рака ПЖ больным с НП необходимо избегать или стараться уменьшать влияние основных канцерогенных факторов, например курения или злоупотребления алкогольными напитками. Необходимы эти меры, а также банальные профилактические действия,

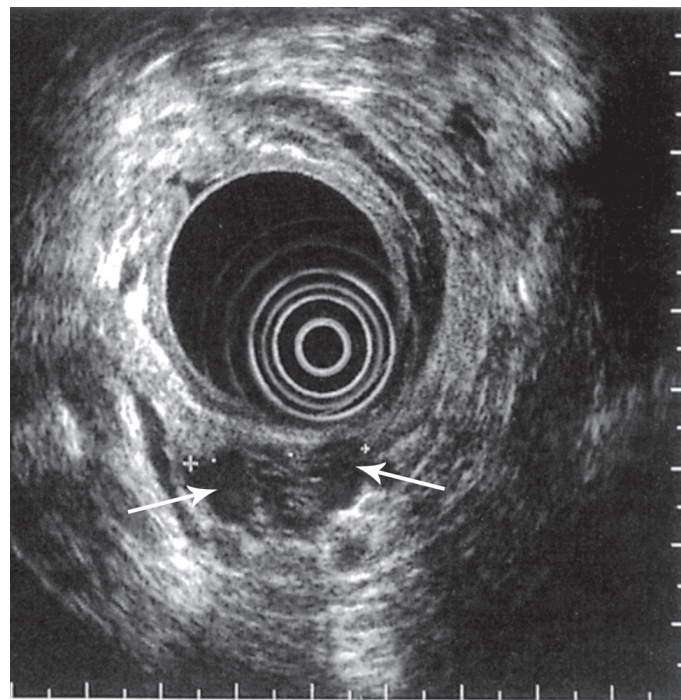


Рис. 12. При эндоУЗИ у больного с НП определяется гетерогенное гипозоногенное образование в головке ПЖ (стрелки). При резекции в препарате выявлен большой участок дисплазии (PanIN III — карцинома *in situ*) [16].

способствующие снижению частоты случаев острого панкреатита и обострений хронического панкреатита. Это, в свою очередь, уменьшает риск развития рака ПЖ. Таким образом, основные рекомендации следующие: полное воздержание от приема алкоголя и курения; отказ от панкреотоксических медикаментов; коррекция метаболических нарушений (гипертриглицеридемия или гиперкальциемия); пациенты с НП должны периодически проходить инструментальные обследования (эндоУЗИ, ЭРХПГ, КТ) для своевременного выявления и коррекции структурных нарушений (например, холедохолитиаза, стриктуры панкреатического протока), которые могут способствовать рецидивированию атак острого панкреатита и трансформации заболевания в хронический панкреатит.

До сих пор не существует каких-либо эффективных схем скрининга для обследования пациентов из

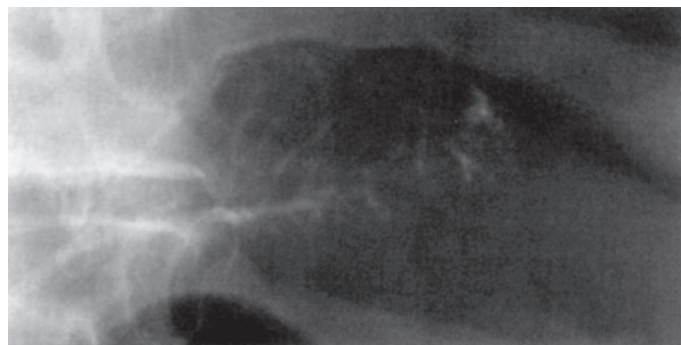


Рис. 13. У больного с НП при ЭРХПГ выявлена неравномерность просвета главного протока с расширением боковых протоков в хвосте ПЖ [16].

группы риска по панкреатической аденокарциноме (в частности, пациентов с НП). Это объясняется следующими причинами:

- 1) небольшое количество больных с верифицированным НП;
- 2) недостаточная чувствительность и специфичность, а значит и прогностическая ценность опухолевых маркеров по сравнению с диагностическим значением радиологических методов (значительно дешевле было бы использовать для скрининга опухолевые маркеры, если бы они имели достаточную информативность);
- 3) все же недостаточная чувствительность радиологических методик (спиральной КТ, эндоУЗИ, ЭРХПГ, магнитно-резонансной томографии и холангиопанкреатографии) для выявления опухолей на резектабельной стадии. Нет проспективных исследований, показывающих преимущества использования и экономической выгоды того или иного метода для ранней диагностики рака ПЖ у больных НП. Недостаточная эффективность имеющихся методов для скрининга НП объясняется очень ранним метастазированием даже небольших опухолей, ограниченным диапазоном чувствительности методов в условиях хронического панкреатита и высокой себестоимостью диагностических процедур.

На том же симпозиуме в Милане были приведены следующие данные [16]. Ежегодный скрининг 250 больных с НП в возрасте 40–50 лет в течение 5 лет с использованием спиральной КТ, ЭРХПГ, эндоУЗИ, с определением онкомаркеров в сыворотке крови и панкреатическом секрете стоил в среднем 362 857 USD на один установленный диагноз рака ПЖ. Тогда как ежегодное обследование подобной группы пациентов с использованием эндоУЗИ и забором крови и панкреатического секрета для хранения (без проведения исследований) обошлось в 69 943 USD на один диагноз рака ПЖ. Несмотря на неоптимистические выводы, Консенсус, принятый в Милане, утверждает, что больные с НП старше 40 лет обязательно должны проходить ежегодный скрининг в отношении рака ПЖ. В настоящее время наиболее информативным является эндоУЗИ, хотя окончательный вывод формулировать еще рано, так как продолжаются исследования по усовершенствованию диагностических методик.

Специфическое лечение НП не разработано. Учитывая быстрое прогрессирование функциональной недостаточности ПЖ, показано назначение заместительной ферментной терапии уже в ранних стадиях заболевания. Безусловно, препаратом выбора в этом отношении является Креон, имеющий существенные преимущества перед другими ферментными препаратами (минимикросферическая форма выпуска, высокая активность ферментов, особенно липазы, кислотоустойчивая оболочка минимикросфер, наличие других липолитических ферментов, оптимальное соотношение колипаза/липаза и др.).

В ряде случаев необходимо назначение ненаркотических анальгетиков в больших дозах, в том числе детям [5]. В единичных работах показано, что

прием больших доз антиоксидантов способствует снижению потребности в анальгетиках. Так, доказана эффективность антиоксидантного витаминно-минерального комплекса (сульфаденозил-метионин — 800 мг/сут, витамин С — 180 мг/сут, витамин Е — 30 мг/сут, витамин А — 2,4 мг/сут, селен — 75 мкг/сут). Введение в терапию НП этого комплекса способствовало снижению интенсивности болевого синдрома и потребности в анальгетиках [8, 31].

Подходы к ведению больных НП с аденокарциномой ПЖ не отличаются от таковых при опухоли различного от НП генеза. В Консенсусе высказывается мнение, что у пациентов с НП и аденокарциномой ПЖ нужно проводить панкреатэктомию. Панкреатэктомию выполняется также как профилактическая мера при выявлении протоковой дисплазии, обнаруженной с помощью биопсии панкреатического протока, особенно у пациентов старше 30 лет [15]. Хотя результаты таких мероприятий и не верифицированы ни одним из проспективных исследований, логическое рассуждение доказывает необходимость удаления всего органа, так как при НП в ткани ПЖ процессы регенерации выражены значительно и способствуют повышенной частоте малигнизации.

Приводим наше клиническое наблюдение, которое, насколько нам известно, является первым случаем диагностики НП в Украине.

Большая Б., 52 года, зав. продуктовым магазином.

Жалобы на периодические боли в эпигастрии, левом подреберье, иррадиирующие в поясницу, опоясывающие. Боли усиливаются вскоре после приема пищи, особенно острой, жирной, жареной, сладкой. Иногда возникают боли в животе неопределенной локализации, которые облегчаются после еды. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Диспептических жалоб нет. Отмечает постепенное похудание — на 7 кг за последние 6 месяцев (связывает со строгой диетой), общую слабость. Беспокоят боли в суставах (коленных, голеностопных), иногда их припухание. Периодически отмечает боль и дискомфорт в области подчелюстных слюнных желез. Температура в пределах нормы.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с возраста 35 лет (около 17 лет), когда стали беспокоить боли в животе, был установлен диагноз холецистопанкреатита. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) кальцификации ПЖ не выявлено. С тех пор четких обострений панкреатита не было.

В начале 2017 г. лечилась в неврологическом стационаре по поводу дисциркуляторной энцефалопатии, затем в феврале госпитализирована в аллергологический стационар по поводу крапивницы. При обследовании выявлена HCV-инфекция. Фиброскан 8.03.2017 — F1–2. С марта до середины июня 2017 г. получала Гепцинат. После лечения РНК HCV отр. до настоящего времени. Во время пребывания в аллергологическом стационаре проведена плановая сонография органов брюшной полости (3.02.2017) — выявлены гипозоногенные участки с неровными четкими контурами размером 16,0×11,0×7,6 мм, 6,4×3,8 мм в области тела ПЖ. Вывод: острый панкреатит.

Однако в связи с отсутствием клинико-лабораторных данных, подтверждающих острый панкреатит, такой диагноз в выписке не указан. Тогда же выявлено повышение уровня амилазы — 159 Ед/л (при норме до 100 Ед/л) и глюкозы крови — 8,09 ммоль/л. Получала Проксиум, Дуспаталин, Мезим без четкого эффекта.

По собственной инициативе выполнила КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (7.02.2017) (рис. 14). ПЖ: головка — 25 мм, тело — 22 мм, хвост — 20 мм. Структура неоднородная за счет множественных обызвествлений размером до 5 мм. Панкреатический проток не расширен. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Селезенка — 107×44 мм; добавочная долька — 9 мм; селезеночная вена — 10 мм. Портальная вена — 14 мм. Заключение: калькулезный панкреатит.

ФГДС (18.05.2017) — рефлюкс-эзофагит степени А. Эритематозная гастропатия на фоне дуоденогастрального рефлюкса. Постъязвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, легкая степень.

12.07.2017: STUL-тест на *Helicobacter pylori* — положительный.

Результаты биохимического анализа крови (июнь 2017 г.): амилаза крови — 154 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), креатинин — 91 мкмоль/л (норма — до 80 мкмоль/л), щелочная фосфатаза — 117 Ед/л (норма — до 104 Ед/л); аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин общий и прямой, общий анализ крови — в пределах нормы.

Скорость клубочковой фильтрации — 50 мл/мин (норма — 100–120 мл/мин). Ревматоидный фактор +, С-реактивный белок (СРБ) +++.

5.07.2017 обратилась в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса) к проф. Н. Б. Губергриц, которая установила следующий диагноз: определенный

хронический панкреатит, кальцифицирующий. Напомним, что по классификации M-ANNHEIM определенным, т. е. не вызывающим сомнения, панкреатит считают в том случае, если присутствует хотя бы один из следующих признаков: кальцификация ПЖ; выраженные изменения панкреатических протоков; тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (стеаторея), уступающая заместительной ферментной терапии; гистологические изменения ткани ПЖ, соответствующие хроническому панкреатиту [27]. Наличие у нашей пациентки кальцификации ПЖ является достаточным основанием для того, чтобы считать панкреатит у нее определенным.

Анамнез жизни. Работа с физической нагрузкой, вредностями никогда не была связана. В возрасте 20 лет выявлена дуоденальная язва, затем трижды отмечались обострения.

В 2016 г. диагностирован околоушной сиалоаденит. При УЗИ 24.05.2016: околоушная слюнная железа справа незначительно увеличена, структура неоднородная, с участками пониженной эхогенности, содержит мелкие гиперэхогенные включения до 0,6 мм.

Много лет пациентка и ее мать страдают мочекаменной болезнью, что подтверждается при неоднократной сонографии (последняя 21.09.2017).

Объективно. Общее состояние относительно удовлетворительное. Достаточного питания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Суставы внешне не изменены. Подчелюстные и околоушные слюнные железы чувствительны при пальпации.

Перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, деятельность сердца ритмичная, частота сердечных

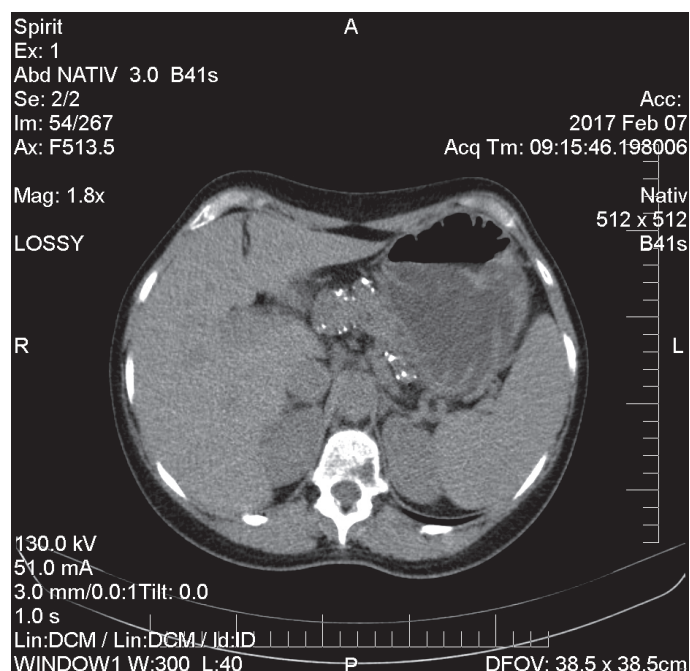
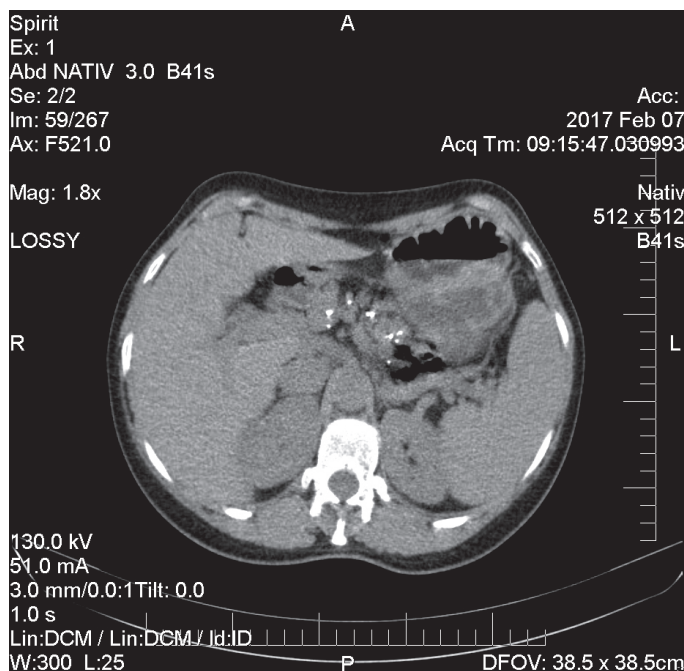


Рис. 14. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства больной Б. (без контрастирования в связи с наличием у пациентки ХПН) (объяснение в тексте).

покрашений — 66 в минуту, артериальное давление — 135/85 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при поверхностной пальпации мягкий, определяется чувствительность в проекции тела и хвоста ПЖ. При глубокой пальпации болезненность в зонах Шоффара и Губергрица — Скульского. Отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, эластичная, безболезненная, край закруглен, ровный, поверхность гладкая. Селезенка четко не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого слабо положительный с обеих сторон.

Данные дополнительных методов обследования

21.07.2017: панкреатическая эластаза в кале — 374 мкг/г (норма — более 200 мкг/г); копрограмма — нейтральный жир не обнаружен.

Биохимический анализ крови (15.09.2017): амилаза крови общая — 164 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), амилаза панкреатическая — 34 Ед/л (норма — до 53 Ед/л), амилаза мочи — 226 Ед/л (норма — до 447 Ед/л), липаза крови — 33,1 Ед/л (норма — до 60 Ед/л); глюкоза крови, HbA_{1c} — в пределах нормы.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с холангиографией (19.07.2017) (рис. 15). ПЖ: головка — 30 мм, тело — 18 мм, хвост — 16 мм. Структура диффузно неоднородная за счет кальцинатов, контуры четкие. В проекции тела по верхнему контуру единичные мелкие кисты до 6–7 мм без четкой связи с панкреатическим протоком. Вирсунгианов проток в теле диаметром максимум 6,34 мм. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Селезенка — 115×53×107 мм; селезеночная вена — 9 мм. Портальная вена — 12 мм. Заключение: магнитно-резонансная картина кальцинатов и единичных кист ПЖ. Спленомегалия, косвенные признаки портальной гипертензии.

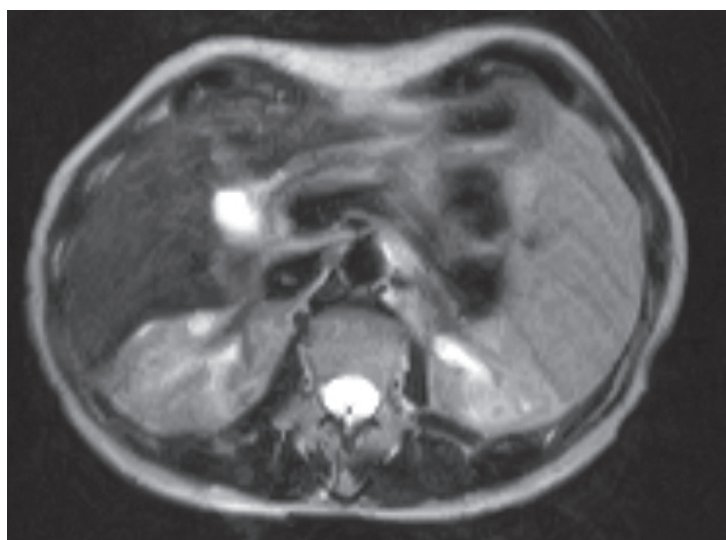
Хотя при проведении КТ обнаружено расширение портальной вены, а при магнитно-резонансной томографии — спленомегалия, у нас не было

оснований думать о циррозе печени. Его симптомов не было ни клинически, ни по результатам фиброскана (см. выше), РНК HCV после противовирусной терапии в крови не выявлялась. Решено было контролировать диаметр портальной вены и размеры селезенки в динамике.

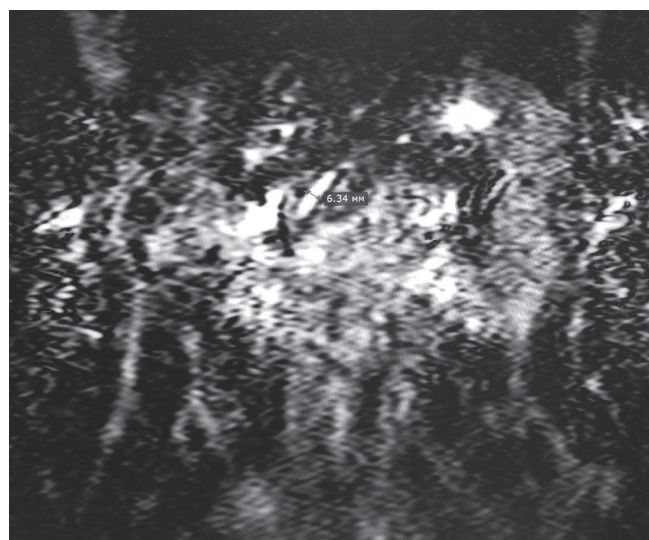
Диагноз определенного кальцифицирующего хронического панкреатита не вызывал сомнений, но необходимо было выяснить этиологию заболевания.

Для выяснения этиологии панкреатита были выдвинуты следующие гипотезы:

- алкогольный панкреатит (но пациентка злоупотребление алкоголем отрицает, активность γ -глутамилтранспептидазы в пределах нормы при неоднократных исследованиях);
- гиперпаратиреоз (эта гипотеза выдвинута в связи с сочетанием кальцифицирующего панкреатита с мочекаменной болезнью);
- вирусный панкреатит (связанный с вирусом паротита (боли в области слюнных желез, сиалоаденит в анамнезе), вирусом гепатита С);
- лекарственный панкреатит (пациентка принимала множество медикаментов, но не те, которые отличаются отчетливой вероятностью вызывать лекарственный панкреатит: вальпроаты, мочегонные средства, цефтриаксон, азатиоприн, 5-аминосалицилаты и др.; влияние на ПЖ софосбувира и ледипасвира, входящих в состав Гепцината, не изучено);
- аутоиммунный панкреатит (сочетание панкреатита с болями в суставах, повышением показателя СРБ, положительным ревматоидным фактором);
- тропический панкреатит (но пациентка не посещала экзотических стран);
- патология ПЖ на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН) вследствие мочекаменной болезни;
- НП (хотя семейный анамнез не отягощен, но пациентка знает только родственников по



а)



б)

Рис. 15. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости больной Б. (объяснение в тексте). а) МР-последовательность T2 ВИ; б) магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

материнской линии; отец умер много лет назад, и родственников по отцовской линии больная не знает).

Для исключения гиперпаратиреоза были проведены следующие исследования: кальций общий — 2,42 ммоль/л (норма — 2,15–2,5 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,3 ммоль/л (норма — 1,16–1,32 ммоль/л), паратгормон — 33,1 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл) (19.07.2017). УЗИ паразитовидных желез (21.07.2017) — норма.

Денситометрия (28.07.2017) — остеопения поясничных позвонков, требующая медикаментозной коррекции; шейка бедра справа и слева — норма. Однако для гиперпаратиреоза характерен диффузный выраженный остеопороз.

В отношении исключения панкреатита, связанного с вирусным паротитом, выполнены следующие исследования: антитела IgM к вирусу паротита — 1,26 (выше 1,1 — позитивный результат), антитела IgG к вирусу паротита — 5,4 (выше 1,1 — позитивный результат) (19.07.2017). В динамике (15.09.2017): антитела IgM к вирусу паротита — 0,71 (выше 1,1 — позитивный результат), антитела IgG к вирусу паротита — 5,8 (выше 1,1 — позитивный результат).

УЗИ слюнных желез (21.07.2017) — патологии не выявлено.

19.09.2017: осмотрена зав. кафедрой инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета проф. Т. В. Чабан — клинических и лабораторных данных, подтверждающих вирусный паротит, нет. Однократное незначительное повышение показателя антител IgM к вирусу паротита, вероятно, обусловлено перекрестными иммунными реакциями.

Что касается связи панкреатита с HCV-инфекцией, то она крайне сомнительна. Не описано столь тяжелое поражение ПЖ вирусом гепатита С. Кроме того, в настоящее время вирус в крови не определяется, а панкреатит прогрессирует (повышение активности амилазы крови).

Далее проведено обследование для исключения аутоиммунного панкреатита и системного заболевания: антинуклеарные антитела менее 1:100 (норма) (19.07.2017); антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофильных гранулоцитов (p-ANCA, c-ANCA) обнаружены, но в низком титре 1:10; Ig G4 — 1,4 г/л (норма — до 1,2 г/л) — повышение незначительное, не имеет диагностического значения (26.07.2017).

Белок в суточной моче (31.07.2017) — 58 мг/сут (норма — менее 100 мг/сут).

Рентгенография органов грудной клетки (1.08.2017) — норма.

2.08.2017: консультирована ревматологом, д-ром мед. наук Т. В. Анисеевой: учитывая вирусный гепатит в анамнезе, наличие ANCA и повышение уровня СРБ могут быть обусловлены этим диагнозом. Однако повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин свидетельствует о поражении почек. Нельзя исключить ANCA-ассоциированный васкулит. Назначено дообследование.

14.08.2017: СРБ — 0,02 мг/дл (норма — менее 0,5 мг/дл), циркулирующие иммунные комплексы — 66,0 Ед (норма — до 120 Ед).

18.08.2017: выполнено качественное определение p-ANCA, c-ANCA — отр.

Повторный осмотр д-ра мед. наук Т. В. Анисеевой: данных, подтверждающих ANCA-ассоциированный васкулит, нет (рекомендован мониторинг скорости клубочковой фильтрации, общего анализа мочи, суточного анализа мочи на белок). На момент осмотра данных, подтверждающих синдром Шегрена, нет (слезные железы функционируют, слюна выделяется в достаточном количестве, сухости во рту нет, профиль антинуклеарных антител отрицательный).

Учитывая мочекаменную болезнь и ХПН, мы могли думать о поражении ПЖ, связанном с ХПН. Однако развитие такого панкреатита ставится под сомнение в принципе. Кроме того, панкреатическая гиперферментемия развивается при уровне креатинина в крови выше 300 мкмоль/л [1].

Для исключения НП выполнено генетическое исследование (11.08.2017): ген катионического трипсиногена PRSS1, полиморфизм R122H — А/а (гетерозигота); ген секреторного ингибитора трипсина SPINK1, полиморфизм N34S — А/А (норма).

У матери (74 года) и дочери (19 лет) пациентки полиморфизм R122H — А/А (норма).

Матери и дочери пациентки выполнено УЗИ органов брюшной полости (21.09.2017): у дочери признаков структурной патологии ПЖ не выявлено, в почках мелкие гиперэхогенные включения 2–3 мм с обеих сторон; у матери умеренные диффузные изменения ПЖ, мочекаменная болезнь, конкременты обеих почек, ХПН (истончение паренхимы).

СА 19-9 (06.11.2017) — 13,4 Ед/мл (норма до 34 Ед/мл).

Таким образом, после проведенных исследований мы сформулировали *окончательный диагноз*:

основной: определенный кальцифицирующий наследственный панкреатит в стадии обострения;

сопутствующий: мочекаменная болезнь с локализацией конкрементов в обеих почках, ХПН II стадии. Хронический вирусный гепатит С, РНК (–). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, неактивная фаза, с наличием постязвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

Считаем необходимым отметить несколько позиций относительно заболевания нашей пациентки.

Важно, что, несмотря на наличие кальцификации ПЖ и расширения главного панкреатического протока, результаты фекального эластазного теста остаются нормальными. Это указывает на то, что панкреатит развился недавно (возможно, в феврале 2017 г., когда впервые были выявлены повышение показателей амилазы и глюкозы крови, изменения ПЖ при сонографии). Если бы панкреатит развился раньше, то с высокой вероятностью можно было бы ожидать снижения внешнесекреторной функции ПЖ (по данным литературы, внешнесекреторная недостаточность ПЖ при сочетании ее кальцификации и расширения вирсунгианова протока

имеет место в 90% случаев [12]). Указанное выше обстоятельство (сохраненная внешнесекреторная функция ПЖ) свидетельствует о необходимости эффективных лечебных действий (см. ниже) без промедления.

Консервативная терапия нашей пациентки, безусловно, малоперспективна. Учитывая расширение вирсунгианова протока, мы предположили, что высока вероятность наличия конкрементов в нем. В связи с этим больной проведена эндосонография ПЖ и желчных путей для последующего решения о необходимости выполнения ЭРХПГ и эндоскопического или оперативного вмешательства. ЭндоУЗИ ПЖ и желчных путей выполнено 6.11.2017 (рис. 16) в центре «OLYMED» (г. Киев), исследование проводил зав. эндоскопическим отделением С. В. Музыка. По результатам эндоУЗИ ПЖ не увеличена, контуры ее ровные, четкие. Эхогенность ПЖ неравномерная, преимущественно в головке и в теле определяются очаговые анэхогенные включения размерами 4–5 мм, гиперэхогенные протяженные включения, утолщение стенки вирсунгианова протока. Диаметр протока неравномерный (с участками расширения до 5 мм в головке и 4 мм в теле), включения в протоке не визуализируются. Внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены, без включений. Увеличенные лимфатические узлы в клетчатке, окружающей желудок и ПЖ, не визуализируются. Выводы: эндосонографические признаки хронического панкреатита. Рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога, эндоУЗИ ПЖ в динамике.

Манифестация НП в возрасте 52 лет является нетипичной (обычно он проявляется раньше). Предполагаем, что разрешающим фактором явилась HCV-инфекция и/или противовирусная терапия.

Необходимы периодические контроль СА 19-9 и эндосонография ПЖ (ориентировочно 1 раз в 6 мес).

Учитывая мочекаменную болезнь с ХПН у матери пациентки, у самой больной и мочекислый диатез у дочери пациентки, считаем целесообразным рекомендовать участие в генетической программе по мочекаменной болезни (гены *VEGFA* – vascular endothelial growth factor A, *VDR* – vitamin D receptor, *TNF-α* – tumor necrosis factor-α), которая проводится в Немецком диагностическом центре св. Павла (г. Одесса).

В настоящее время пациентке назначено следующее лечение: Нольпаза 20 мг утром и вечером за 30 минут до еды 1 месяц, Бускопан по 1/2 таблетки 3 раза в сутки до еды 1 месяц, глутатион 1 капсула (250 мг) 2 раза в сутки 1 месяц. При снижении показателя фекального эластазного теста и после нормализации активности амилазы крови будут назначены ферментные препараты, доза которых будет зависеть от степени панкреатической недостаточности. Эрадикацию *Helicobacter pylori* решено отложить.

Запрещен прием алкоголя даже в минимальном количестве, а также запрещено курение, прием в пищу острого, кислого, горького, очень жирного и очень сладкого.

Предполагаем, что НП – не такая уж редкая патология. Врачи должны знать о возможности такого

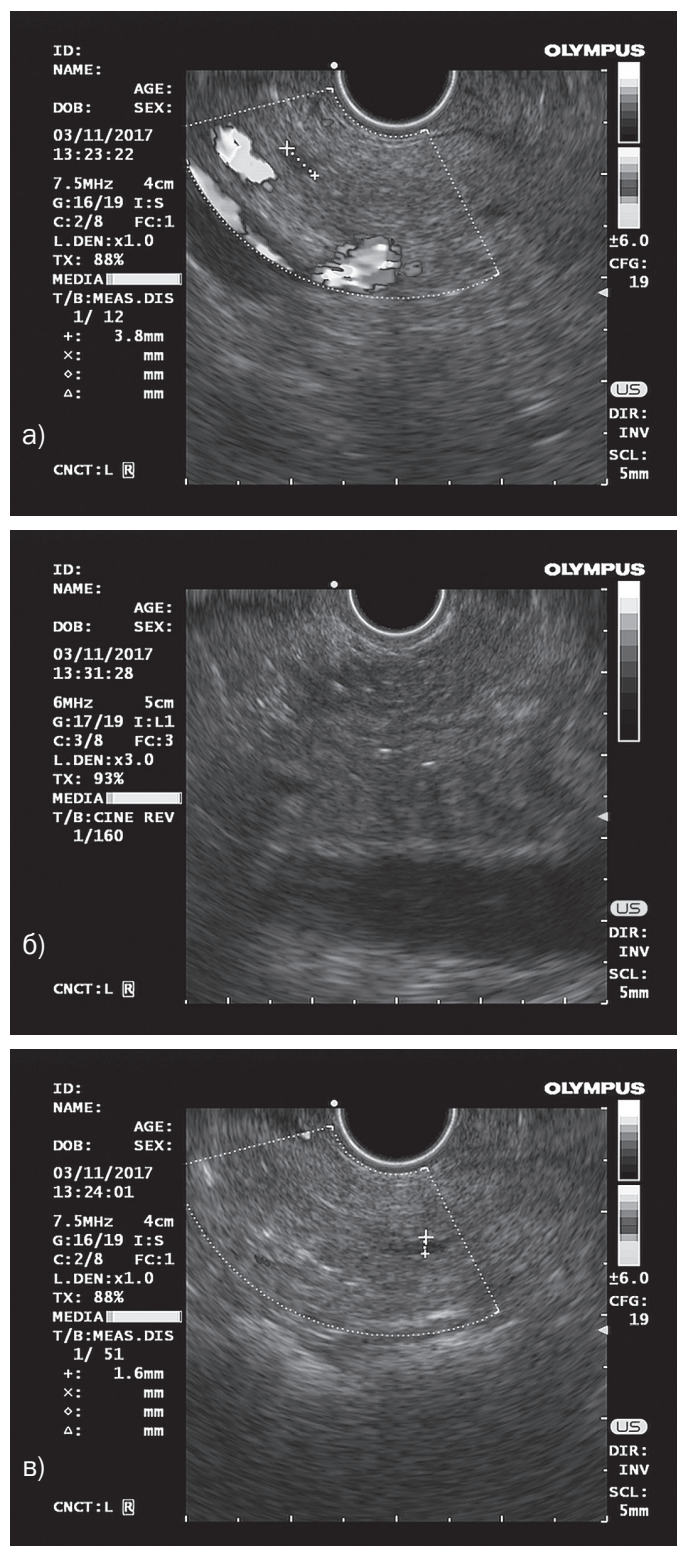


Рис. 16. Результаты эндоУЗИ ПЖ больной Б. а) анэхогенный участок в паренхиме; б) гиперэхогенные включения, вероятно кальцификаты; в) неравномерный просвет протока, участок расширения.

панкреатита. Генетические исследования стали более доступными, и нужно понимать, в каких случаях целесообразно направлять больных на соответствующее исследование.

Мы стоим только у истоков изучения НП во всех его аспектах. НП – это одна из загадочных сторон панкреатологии, которую нам предстоит познавать. Все же не стоит во всех случаях панкреатитов с неясной для врача этиологией считать их

наследственными. Для такого суждения необходимы только результаты генетического тестирования, которое, к сожалению, в настоящее время недостаточно доступно для практических врачей Украины. В отсутствие таких результатов, опираясь только на

эмпирические суждения, легко сделать спекулятивное заключение о НП, ведь: «Генетика — наука, объясняющая, почему ты похож на своего отца, если похож, и почему не похож на него, если так получилось» (Оливер Холмз).

Литература

1. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь, 2011. — 464 с.
2. Калинин А. В. Острый и хронический панкреатиты / А. В. Калинин. — М. : МЕДпресс-информ, 2016. — 160 с.
3. Кубышкин В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневецкий. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 386 с.
4. Кучерявый Ю. Мутации химотрипсинагена С в патогенезе хронического панкреатита / Ю. Кучерявый, А. Смирнов, З. Тибилова // Врач. — 2011. — № 10. — С. 39–41.
5. Кучерявый Ю. А. Наследственный панкреатит с аутосомно-доминантным типом наследования / Ю. А. Кучерявый, Е. И. Демочко // Врач. — 2004. — № 8. — С. 8–11.
6. Литовский И. А. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. — СПб. : СпецЛит, 2015. — 231 с.
7. Маев И. В. Наследственные болезни поджелудочной железы / И. В. Маев // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 20–27.
8. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2005. — 504 с.
9. Охлобыстин А. В. Новые данные о патогенезе наследственного панкреатита / А. В. Охлобыстин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 4. — С. 18–23.
10. Charnley R. M. Hereditary pancreatitis / R. M. Charnley // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, No 1. — P. 1–4.
11. Diseases of the pancreas / M. W. Buchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel ; Freiburg ; Paris [et al.] : Karger, 2004. — 212 p.
12. Dominguez-Munoz J. E. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons / J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : Blackwell Publishing, 2005. — 535 p.
13. Drenth J. P. H. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type I are strongly associated with chronic pancreatitis / J. P. H. Drenth, R. te Morsche, J. B. M. J. Jansen // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 687–692.
14. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
15. Exocrine pancreas cancer: The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC) / Eds. : T. M. Gress, J. P. Neoptolemos, N. R. Lemoine, F. X. Real. — Hannover : Felsenstein CCCP, 2005. — 531 p.
16. Genetic disorders of the exocrine pancreas: an overview and update / Eds. : P. Durie, M. M. Lerch, A. B. Lowenfels [et al.]. — Basel [et al.] : Karger, 2002. — 155 p.
17. Germline mutations in CFTR and PSTI genes in chronic pancreatitis patients / E. Gaia, P. Salacone, M. Gallo [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47, No 11. — P. 2416–2421.
18. Hegyi E. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway / E. Hegyi, M. Sahin-Toth // Dig. Dis. Sci. — 2017. — Vol. 62, No 7. — P. 1692–1701.
19. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation of cathionic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // Natural Genet. — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
20. Johnson C. D. Mayo Clinic gastrointestinal imaging review / C. D. Johnson, J. D. Schmit. — Rochester (USA) : Mayo Clinic Scientific Press, 2005. — 737 p.
21. Mossner J. Surveillance and diagnostics of chronic pancreatitis / J. Mossner // Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology (Falk Symposium No 150). — Berlin, 2005. — P. 35–36.
22. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type I are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // Nat. Genet. — 2000. — Vol. 25. — P. 213–216.
23. Pfitzer R. H. SPINK 1/PST 1 polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic of chronic pancreatitis / R. H. Pfitzer, M. M. Barmada, A. P. Brunskil // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 615–623.
24. Rebours V. An overview of hereditary pancreatitis / V. Rebours, P. Levy, P. Ruzsiewicz // Dig. Liver Dis. — 2012. — Vol. 44, No 1. — P. 8–15.
25. Sahin-Toht M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cathionic trypsinogen / M. Sahin-Toht, M. Toht // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 279, No 2. — P. 286–289.
26. Sahin-Toht M. High-affinity Ca²⁺ binding inhibits autoactivation of rat trypsinogen / M. Sahin-Toht, M. Toht // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 275, No 2. — P. 668–671.
27. Schneider A. 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. Lohr, M. V. Singer // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
28. Solomon S. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors / S. Solomon, D. C. Whitcomb // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2012. — Vol. 14, No 2. — P. 112–117.
29. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic

pancreatitis / O. Paolini, P. Hastier, M. Buckley [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 17. — P. 226–271.

30. *The pancreas* / Eds. : H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

31. Uomo G. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study of three young patients / G. Uomo,

G. Talamini, P. G. Rabitti // *Dig. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 33, No 1. — P. 58–62.

32. Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for understanding the genetic basis of acute and chronic pancreatitis / D. C. Whitcomb // *Pancreatology*. — 2001. — Vol. 1. — P. 565–570.

УДК 616.37-002-056.7(048.8)]-07(477)«752»

RU **Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение)**

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беяева^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

²Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, наследственный панкреатит, мутация гена катионического трипсिनогена, риск рака поджелудочной железы, клиническое наблюдение

В статье проведен обзор литературы по основным генетическим мутациям, приводящим к развитию панкреатита, проанализирован патогенез наследственного панкреатита и высокого риска рака поджелудочной железы при этом заболевании. Авторы описали собственное клиническое наблюдение кальцифицирующего панкреатита, развившегося у пациентки с мутацией гена катионического трипсिनогена. Обсуждены тактика лечения и наблюдения.

EN **Hereditary pancreatitis: tactics of diagnostics and differential diagnostics (clinical case)**

N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{1,2}, G. M. Lukashevich¹, P. G. Fomenko¹

¹Donetsk National Medical University, Ukraine (Lyman)

²Multidisciplinary Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: pancreas, hereditary pancreatitis, mutation of the cationic trypsinogen gene, risk of pancreatic cancer, clinical observation

The article presents a literature review on the main genetic mutations leading to the development of pancreatitis, analyzes the pathogenesis of hereditary pancreatitis and the high risk of pancreatic cancer upon this disease. The authors described their own clinical case of calcifying pancreatitis that developed in a patient with a mutation of the cationic trypsinogen gene. The tactics of treatment and observation is discussed.

УДК 616.37-002-056.7(048.8)]-07(477)«752»

UA **Спадковий панкреатит: тактика діагностики і диференціальної діагностики (клінічне спостереження)**

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беяева^{1,2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹

¹Донецький національний медичний університет, Україна (м. Лиман)

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, спадковий панкреатит, мутація гена катіонічного трипсिनогена, ризик раку підшлункової залози, клінічне спостереження

У статті наведено огляд літератури з головних генетичних мутацій, що призводять до розвитку панкреатиту, проаналізовано патогенез спадкового панкреатиту і високого ризику раку підшлункової залози при цьому захворюванні. Авторів описали власне клінічне спостереження кальцифікуючого панкреатиту, що виникнув у пацієнтки з мутацією гена катіонічного трипсिनогена. Обговорено тактику лікування і спостереження.

Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия), дефиниция, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Основное, подчас решающее значение из внутренних причин болезней имеют факторы наследственного предрасположения и индивидуальность.
И. В. Давыдовский (1887–1968) [3].

Дефиниция

До сих пор не существует однозначного определения болезни Вильсона. Приведем несколько наиболее удачных, как нам представляется, ее определений.

Болезнь Вильсона, или гепатоцеребральная дистрофия, — это редкое, генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным ее накоплением, преимущественно в печени и в центральной нервной системе [5].

Болезнь Вильсона — это редко встречающееся наследственно детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением меди в печени, головном мозге, почках и других органах [12].

Болезнь Вильсона, или гепатолентикулярная дегенерация, — это редкое, наследственно обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена меди с ее накоплением в органах-мишенях: печени, головном мозге (чечевицеобразных ядрах, подкорке и коре), с коричнево-зеленой пигментацией края роговицы и поражением почек [7].

В Международную классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), 1995 года болезнь Вильсона включена под шифром (кодом) E83.0 [12].

Терминология

Термин «болезнь Вильсона» (Wilson's disease) происходит от фамилии британского невролога (Samuel Alexander Kinnier Wilson, 1878–1937), описавшего эту болезнь в 1912 году. Однако намного раньше ее описание было представлено двумя немецкими учеными: Karl Friedrich Otto Westphal (1833–1890) — в 1883 году (Arch. Psychiatr., 1883; 14: 87–134) и Adolf Strumpel (1853–1925) — в 1898 году (Dtsch. Zschr. Nervenkrankh., 1898; 12: 115–149), в связи с чем ее первоначально именовали болезнью Вестваля — Штрюмпеля [20]. Причина этого расхождения

состояла в том, что сначала болезнь Вестваля — Штрюмпеля и болезнь Вильсона (в русской транскрипции фамилию «Wilson» в переводе с английского следует обозначать как «Уильсон») рассматривали как два самостоятельных заболевания, и только в 1920 году Spielmeier и Hall доказали, что болезнь Вестваля — Штрюмпеля — это лишь один из вариантов (форм) болезни Вильсона. Впоследствии удалось установить, что первое описание этой болезни было представлено еще раньше — в 1854 году (Frerichs) [20].

В нашей стране до сих пор часто болезнь Вильсона именуют «болезнью Вильсона — Коновалова» (Н. В. Коновалов (1900–1966), российский невролог). Это связано с тем, что в послевоенные годы (1949–1953) в СССР официальными властями была инициирована очередная шумная политическая кампания под лозунгами «борьбы с космополитизмом и преклонением перед иностранщиной», которая в медицинской науке вылилась в поиск, во что бы то ни стало, приоритета отечественных авторов в различных разделах медицины. Именно в то время появились без достаточных научных обоснований «двойные» эпонимические термины многих клинических симптомов и болезней: симптомы Щеткина — Блюмберга, Грекова — Ортнера, Виноградова — Дюрозье, Георгиевского — Мюсси и много др. Одним из них и стал термин «болезнь Вильсона — Коновалова», которым нигде в мире не пользуются. Мы полагаем, что следует использовать международно признанный термин — болезнь Вильсона [13].

Синонимы

В медицинской литературе можно встретить множество других наименований болезни Вильсона: болезнь Вестваля — Штрюмпеля — Вильсона — гепатолентикулярная дегенерация (degeneration hepatolenticularis); болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия (dystrophia hepatocerebralis); нейрогепатическая дегенерация и др. Однако чаще всего

пользуются эпонимическим термином — болезнь Вильсона [20].

Распространенность

Большинство авторов указывают, что частота болезни Вильсона составляет 1:100 000 популяции, — это редкое заболевание [2]. Болезнь обычно манифестирует в возрасте 8–18 лет, а иногда и раньше, но в случаях, когда в начальной стадии она протекает латентно или малосимптомно, ее диагностируют в более старших возрастных группах, нередко уже при сформировавшемся циррозе печени. Несколько чаще болезнь Вильсона встречается у мужчин, чем у женщин [2].

Этиология и патогенез

Среди этиологических факторов болезни Вильсона целесообразно различать внешнесредовые и внутренние факторы. В разное время в качестве возможных внешнесредовых этиологических факторов фигурировала инфекция — бактериальная и вирусная, а также микробная интоксикация, однако доказать инфекционное происхождение болезни Вильсона так и не удалось [14].

В настоящее время установлено, что основное значение в происхождении болезни Вильсона принадлежит наследственности — генетическим факторам.

Болезнь Вильсона — это наследственно-детерминированное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение выведения меди (Cu) из печени с желчью и ее избыточное накопление в органах и тканях, прежде всего в печени и в головном мозге (в чечевицеобразных ядрах, в подкорке и в коре), — это своеобразная «врожденная ошибка обмена меди» [5, 10, 14, 16, 19].

Ген болезни Вильсона расположен на длинном плече 13-й хромосомы. Он кодирует структуру медьтранспортирующей АТФазы Р-типа (АТР7В), локализуемой в транспортной сети аппарата Гольджи и в мембранах митохондрий, а также на каналикулярной мембране гепатоцитов [1, 10, 14, 18, 25]. Важным в функциональном отношении являются: 1) 6 медьсвязывающих доменов; 2) домен, высвобождающийся при гидролизе АТФ, который участвует в транскрипции энергии, и 3) АТФ-связывающий домен.

Ген болезни Вильсона часто подвергается мутациям (их известно около 100), из которых наиболее важна мутация Н1069Q [10].

Вместе с пищей в организм человека ежедневно поступает 2–5 мг меди, которая, всасываясь в кишечнике, транспортируется по воротной вене в печень, где соединяется в аппарате Гольджи с *церулоплазмином* — особым сывороточным белком из фракции α -глобулинов, принадлежащим к группе металлопротеидов, который содержит медь и обладает свойствами окислительного фермента. Он синтезируется в печени и регулирует транспорт меди в организме человека. Затем медь экскретируется в кишечник вместе с желчью. При болезни Вильсона абсорбция меди в кишечнике повышается (до 1,2–1,7 мг/сут), а ее экскреция с желчью, напротив, — снижается (до

0,6 мг/сут), что является следствием резкого снижения или полного отсутствия гена болезни Вильсона. При этом медь в повышенном количестве депонируется в кровяном русле, в ткани печени, головном мозге, роговице глаза, почках и других органах. Так, содержание меди в ганглиях головного мозга повышается в 10 раз.

Повышенная концентрация меди в органах и тканях вызывает блокаду сульфгидрильных (SH) групп ряда ферментов, нарушая метаболические процессы в печени и вызывая интоксикацию, а также обуславливает энергетическое голодание головного мозга [7, 28].

Медь служит активатором инсулина, обуславливая расстройство углеводного обмена — *гиперинсулинизм*.

Кроме того, медь является прооксидантом, поэтому ее избыточное накопление в гепатоцитах проявляется в повышенной генерации продуктов свободнорадикального окисления липидов, снижении содержания антиоксидантов и запасов глутатиона в печени, что, как следствие, приводит к цитолизу (некрозу) гепатоцитов. При этом медь высвобождается из печеночных клеток, накапливаясь в повышенном количестве в кровяном русле, и откладывается в органах-мишенях [10, 16, 25].

В специальном исследовании семейный (наследственный) характер болезни Вильсона был отмечен в 80 случаях из 175 обследованных семей больных. При этом была установлена полная конкордантность по болезни Вильсона однойцевых близнецов. Была доказана также высокая пенетрантность гена болезни Вильсона [7, 16].

Носителями патологического аллеля являются *гетерозиготы*, составляющие 1% практически здоровых лиц, — у них выявляют аномалии метаболизма меди. У гетерозиготных родителей рождается 25% больных с болезнью Вильсона, 25% здоровых детей и 50% — гетерозиготных, у которых генотип подобен родительскому.

Клиника

Клиническая картина болезни Вильсона отличается полиморфизмом. Чаще всего (в 40–65% случаев) заболевание дебютирует с поражения печени, развивающегося в возрасте 5–18 лет; реже (в 30%) — с неврологических и психических расстройств. Значительно реже возможно начало болезни с гемолитического криза и гемолитической анемии (форма Керара). Течение болезни может быть fulminantным и медленно прогрессирующим.

Абдоминальная форма болезни Вильсона может проявляться fulminantной печеночной недостаточностью, острым и хроническим гепатитом с исходом в цирроз печени, характеризующийся портальной гипертензией и отечно-асцитическим синдромом, а также кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. В 1% случаев возможно начало болезни с поражения почек, протекающего с проксимальной канальцевой дисфункцией (синдром Фанкони), повышенной экскрецией кальция с мочой, с гиперфосфатурией и нарушением

ее ацидофикации, что способствует развитию мочекаменной болезни и нефрокальциноза; IgA-нефропатии или хронического гломерулонефрита. Иногда наблюдается эндокринная дисфункция с признаками гипогонадизма (олиго- и аменорея, бесплодие, признаки гирсутизма) [1, 2, 4, 5, 8, 12, 14, 21, 25].

Фульминантная печеночная недостаточность протекает с быстро прогрессирующей желтухой, острой печеночной недостаточностью, энцефалопатией, умеренной спленомегалией, внутрисосудистым гемолизом с последующей гемолитической анемией (до 50 г/л и менее); тромбоцитопенической пурпурой с выраженным геморрагическим синдромом; гипербилирубинемией за счет конъюгированной и неконъюгированной его фракций при низком уровне щелочной фосфатазы и значительном повышении содержания свободной меди в сыворотке крови, что является основной причиной гемолитического криза и внутрисосудистого гемолиза (у 15% больных). При этом наблюдается гемоглобинурия и возможно развитие острой почечной недостаточности, а соотношение «щелочная фосфатаза: билирубин» снижается до 2,0/100% [9].

В короткие сроки фульминантная печеночная недостаточность приводит к летальному исходу, который может быть предотвращен только срочной трансплантацией печени [1, 14, 19]. В качестве провоцирующих факторов развития фульминантной печеночной недостаточности могут выступать острый вирусный гепатит с репликацией вируса в печени и вирус герпеса 6-го типа, поражающий ткань печени [17, 22, 31]. Хронический гепатит при болезни Вильсона характеризуется высокой активностью, выраженной желтухой и некрозом гепатоцитов, о чем свидетельствует существенное повышение содержания в сыворотке крови ферментов цитолиза (аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ)), ферментов холестаза (щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы), гипергаммаглобулинемия и быстрая трансформация в цирроз печени с характерными для него портальной гипертензией, асцитом и периферическими отеками [1, 2, 14, 25, 27, 30]. Гистологически при этом определяют наличие микровезикулярной жировой дистрофии и коагуляционный некроз гепатоцитов [7].

В сравнительно редких случаях в начальном периоде болезни Вильсона встречается латентное или малосимптомное течение со «стертой» клинической симптоматикой, проявляющейся легкой желтухой, астеническим синдромом, умеренным отклонением от нормы функциональных печеночных проб (АсАТ и АлАТ, ЩФ и др.). В этих случаях болезнь удается диагностировать только на стадии сформировавшегося цирроза печени [2].

Внепеченочные поражения при болезни Вильсона проявляются, прежде всего, неврологическими и психическими расстройствами.

Они развиваются обычно позднее — в возрасте 20–30 лет и проявляются экстрапирамидными расстройствами: «порхающим тремором» вытянутых рук и всего тела, который усиливается при эмоциональном напряжении и тревожном состоянии

больных; гипомимией («маскообразное» лицо); гиперсаливацией; монотонной, как бы затрудненной речью, мышечной ригидностью и хореоатетозными торсионно-спастическими гиперкинезами в виде «бьющихся крыльев», изменением тембра голоса и дисфонией [1, 4, 7, 14, 19]. При тяжелой форме болезни Вильсона описан синдром Гийена — Барре (Gillain — Barre): полирадикулоневропатия с периферическим тетрапарезом [9, 24].

Психические расстройства при болезни Вильсона проявляются изменениями в эмоциональной сфере и поведении больных; эпилептиформными припадками; шизофреноподобной симптоматикой; постепенным снижением интеллекта [1, 2, 4, 14, 29].

Весьма характерно поражение глаз при болезни Вильсона: появление роговичного «медного кольца» *Кайзера — Флейшера* (Kayser — Fleischer) — зелено-желто-буроватого окрашивания на границе склеры и роговицы. Реже встречается катаракта в виде «подсолнуха» [9].

В части случаев наблюдается *поражение почек*, протекающее с микро- и макрогематурией, протеинурией, аминокислотурией, глюкозурией, отечным синдромом, повышением содержания креатинина в сыворотке крови, а также проксимальной почечной дисфункцией — синдромом Фанкони (в 1% случаев). Кроме того, возможны гиперурикозурия со склонностью к нефролитиазу; нефротический и отечный синдромы; хронический гломерулонефрит [1, 2, 8, 14].

Поражения суставов при болезни Вильсона протекают с артралгией, дизартрией, сгибательными контрактурами, изменениями в позвоночнике, коленных суставах; остеопорозом и остеомаляцией.

Нередко наблюдается поражение системы крови: острый внутрисосудистый гемолиз, гемолитическая анемия, развивающаяся после гемолитического криза [21].

У некоторых больных с болезнью Вильсона наблюдаются *признаки гипогонадизма*, проявляющиеся нарушениями менструального цикла, аменореей, бесплодием [4].

Кожный синдром проявляется васкулитами, кожной, сосудистой и тромбоцитопенической пурпурой [4, 8].

Болезнь Вильсона может осложняться интеркуррентными инфекциями.

Классификация

Общепризнанной международной классификации болезни Вильсона не существует. Мы разработали клиническую классификацию этого заболевания, которая представлена ниже [12].

Клиническая классификация болезни Вильсона

I. Латентная (или малосимптомная) стадия.

II. Стадия клинических проявлений (рис. 1).

1. *Поражения печени*, острый и хронический гепатит; цирроз печени; фульминантная печеночная недостаточность.

2. *Неврологические расстройства*: а) ранние — монотонная, затрудненная речь; гиперсаливация; атаксия; нарушение координации движений; б) поздние — экстрапирамидные расстройства; мышечная

ригидность; эпилептиформные припадки; тремор; гипомимия; гиперкинезы; дисфония.

3. *Психические нарушения*: эмоциональные расстройства; изменение поведения; эпилептиформные припадки; шизофреноподобная симптоматика.

4. *Поражение глаз*: кольцо Кайзера — Флейшера; катаракта.

5. *Поражение почек*: микро- и макрогематурия, протеинурия, аминоацидурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, глюкозурия; нефролитиаз; синдром Фанкони; нефротический синдром; хронический гломерулонефрит.

6. *Поражение суставов*: артралгии; остеопороз и остеомалация; сгибательные контрактуры.

7. *Поражение системы крови*: острый внутрисосудистый гемолиз; гемолитическая анемия.

8. *Поражение кожных покровов*: васкулиты; кожная, сосудистая и тромбоцитопеническая пурпура.

III. Терминальная стадия [12].

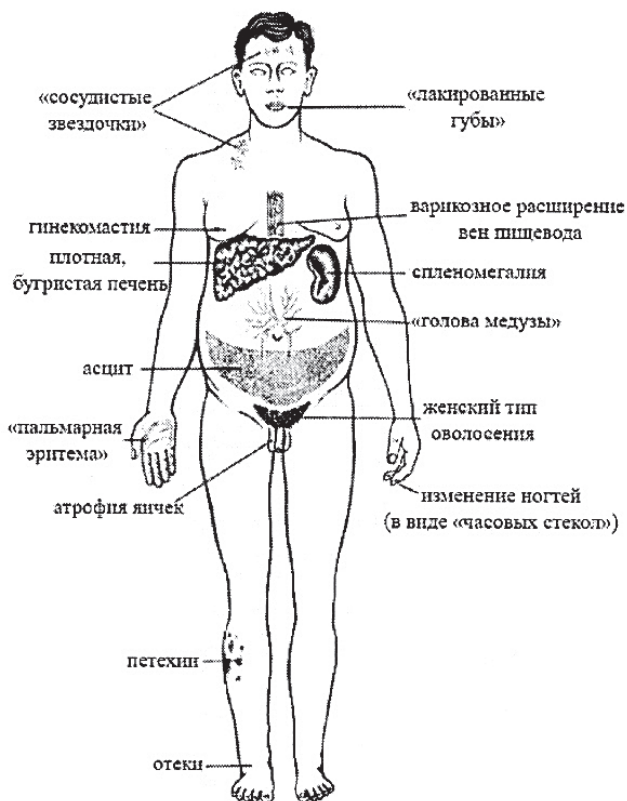


Рис. 1. Клинические проявления болезни Вильсона.

Диагностика

Многочисленные «маски» болезни Вильсона и (в небольшой части случаев) малосимптомное течение начальной стадии заболевания затрудняют ее своевременную диагностику.

Наиболее частым и надежным признаком болезни Вильсона служит наличие кольца Кайзера — Флейшера на роговице глаза (определяется в 90% случаев и может считаться патогномичным симптомом): исследование с помощью щелевой лампы.

Отдельные авторы указывают на «триаду» диагностических признаков: 1) кольцо Кайзера — Флейшера; 2) желтуха; 3) гемолитическая анемия [1, 5, 7, 10].

Выраженная гемолитическая анемия развивается вследствие некроза гепатоцитов, депонировавших медь, которая, высвобождаясь, индуцирует гемолиз эритроцитов [30].

Диагностическое значение имеет также *семейный анамнез*: наличие аналогичного заболевания у кровных родственников первой степени родства. При генетическом исследовании можно определить мутацию гена *АТР7В*, ответственного за развитие болезни Вильсона [18].

Важное диагностическое значение имеют характерные нервно-психические расстройства и развитие фульминантной печеночной недостаточности.

Лабораторные исследования позволяют установить: 1) снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (на 35–65%) у 95% больных — до 0–200 мг/л (при норме (355 ± 100) мг/л); 2) повышение содержания свободной меди в крови (до 300 мкг/л и более) и в биоптатах печени (при окраске орсеином и роданином) — более 250 мг/г сухой массы (при норме < 50 мг/г); 3) в биоптатах печени, кроме того, можно определить присутствие *липофусцина*, жировую дистрофию печени, фиброз и цирроз печени; 4) уровень ЩФ, как правило, снижен, несмотря на наличие желтухи; умеренно повышено содержание ферментов цитолиза: больше АсАТ, чем АЛАТ.

Выделение меди с мочой до начала лечения D-пеницилламином чаще всего (у 65% больных) снижено (на 50% и более), а при систематическом приеме D-пеницилламина ее выделение с мочой увеличивается до 50 раз(!) (норма: < 50 мкг/сут) — *гиперкупурия*.

Инструментальная диагностика. Магнитно-резонансная томография выявляет изменения в базальных ядрах головного мозга.

При скинтиграфическом исследовании биоптатов печени с радиоактивной медью, которая поглощается печеночной тканью, через 2 и 24 ч после внутривенного введения радионуклида соотношение радиоактивности печени составляет 0,2–0,3 (при норме 1,4–9,0).

Всем больным целесообразна консультация психоневролога.

Дифференциальную диагностику следует проводить с гепатоцеребральными синдромами при вирусных и других заболеваниях печени; с рассеянным склерозом; энцефалитом; дрожательным параличом (болезнью Паркинсона).

Лечение

Лечебные мероприятия при болезни Вильсона направлены в первую очередь на предотвращение необратимых изменений в органах и тканях путем воздействия на врожденные дефекты билиарной секреции меди [6].

При установлении диагноза болезни Вильсона лечение нужно назначать немедленно. При этом необходимо следить за тем, чтобы уровень свободной меди в сыворотке крови во время лечения не поднимался выше 20 мкг/дл. *Лечение должно быть непрерывным и пожизненным, поскольку это неизлечимая болезнь*.

Лечебное питание (диета № 5 по М. И. Певзнеру) с повышенным содержанием белка. Необходимо исключить из пищевого рациона содержащие медь продукты: ракообразные (раки, крабы и др.), баранину, куриное и утиное мясо, рыбу, бобовые, орехи, чернослив, какао, шоколад, мед, перец [7].

Фармакотерапия. Основным препаратом для лечения болезни Вильсона по-прежнему (уже в течение более 50 лет!) является *D-пеницилламин* в индивидуально подобранной дозе — в пределах от 1,5 до 4 г/сут; оптимальной дозой считается 0,9–1,2 г/сут [7, 14, 10, 25].

Лечение *D-пеницилламином* — это патогенетическая терапия, способствующая выведению избыточного количества меди из организма.

При многолетнем лечении *D-пеницилламином* возможны различные *побочные эффекты*: развитие нефротического синдрома; синдрома Гудпасчера; интерстициального гломерулонефрита; агранулоцитоза; тромбо- и лимфопении; фиброзирующего альвеолита (за счет нарушения синтеза коллагена); волчаночноподобного синдрома; апластической анемии; неврита зрительного нерва; фолликулярного конъюнктивита; пемфигуса; афтозного стоматита; кожной эритемы; глубоких язв голени, фурункулеза и др. [7, 11, 26, 27].

Несмотря на столь обширный перечень побочных эффектов, большинство больных переносят многолетний курс лечения *D-пеницилламином* вполне удовлетворительно.

P. Ferenci [10] в качестве альтернативы *D-пеницилламину* предлагает лечение *триентином* (*trientin*), также способствующим выведению избыточного количества меди из организма больного; доза 1,0–1,5 г/сут. По его данным, эффективность триентина при болезни Вильсона не уступает *D-пеницилламину*, но у него меньше побочных явлений.

D-пеницилламин, как и триентин, — это хелатирующая медь соединения.

Ценным методом лечения болезни Вильсона (особенно в случае непереносимости *D-пеницилламина*) является применение препаратов цинка (сульфата или ацетата). Цинк конкурирует с медью за связывание с белком-переносчиком на мембране эритроцитов и тем самым блокирует транспорт меди, которая выводится с калом вместе с десквамированными эпителиоцитами. Доза: 75–200 мг/сут 3 раза в сутки за 30 мин до приема пищи, длительно. Это недорогой, безопасный и достаточно эффективный метод лечения [1, 7, 14].

При развитии фульминантной печеночной недостаточности — наиболее грозного проявления

болезни Вильсона — используют плазмаферез, альбуминовый диализ, гемофильтрацию, перитонеальный диализ, а при их неэффективности возникает необходимость в срочной ортотопической аллотрансплантации печени [1, 5, 7, 14, 15, 19].

Адъювантная (вспомогательная) терапия. Ряд авторов считает оправданным назначение больным с болезнью Вильсона *унитиола*, который содержит две сульфгидрильные (SH) группы и способен восстанавливать функции ферментных систем печени, обладает детоксицирующим действием [5, 7]. Доза *унитиола*: 5–10 мл 5% раствора внутримышечно ежедневно или через день, 25–30 дней.

Близок по механизму действия к унитиолу зарубежный препарат «БАЛ — британский антилюизит» (димеркапрол-2,3-димеркаптопропанол), но он более токсичен [7]. Он вводится внутримышечно в дозе 1,25–2,5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 20 дней; проводится несколько курсов с перерывом в 20 дней.

При поражении печени у больных с болезнью Вильсона оправдано применение *гепамерца* (L-орнитина-L-аспартата), особенно при наличии гепатодепрессивного (гепатопривного) синдрома, в дозе 500 мг/сут в 500 мл физраствора, внутривенно капельно (4–8 капель в минуту).

Безусловно полезен прием антиоксидантов: *витамина Е* (α -токоферола ацетат): 10% масляный раствор, 1 мл (100 мг) внутрь по 1 капле, в течение 2–3 месяцев.

Более эффективен комбинированный антиоксидант — *антиоксикапс*, который содержит селен (15 мг), аскорбиновую кислоту (100 мг), α -токоферола ацетат (30 мг) и Р-каротин (20 мг). Его принимают внутрь по 1 капсуле в сутки после еды в течение 2–3 месяцев.

При асците и периферических отеках назначают мочегонные средства: *спиронолактоны* (*альдактон, верошпирон*) по 100–200 мг 2–3 раза в сутки или *амилорида гидрохлорид* по 5–10 мг/сут — до полной ликвидации асцита и отеков. Используют также *фуросемид* (*лазикс*) по 40 мг внутрь 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно медленно струйно: по 20–60 мг 1 раз в сутки.

Болезнь Вильсона неизлечима, но при своевременном и непрерывном (пожизненном) лечении самочувствие больных долгие годы остается стабильным, и они длительное время сохраняют жизнь.

При неэффективности медикаментозного лечения единственным методом спасения их жизни является трансплантация печени.

Литература:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002. — С. 220–235.
2. Болезнь Вильсона (клиническое наблюдение) / М. В. Маевская, А. В. Ведерникова, В. Т. Ивашкин [и др.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 20–22.
3. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. Этиология / И. В. Давыдовский. — М., 1962 — 176 с.
4. Клинические варианты гепатоцеребральной дистрофии / Г. В. Сухарева, С. Д. Шепелева, Т. В. Нилова [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 1. — С. 133–134.
5. Лопаткина Т. Н. Болезнь Вильсона — Коновалова / Т. Н. Лопаткина // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М., 2010. — С. 579–583.
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер ; пер. с нем. — М., 1999. — С. 252–260.
7. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство / С. Д. Подымова. — 4-е изд. — М., 2005.
8. Рахимова О. Ю. Варианты поражения почек при болезни Вильсона / О. Ю. Рахимова // Терапевт. архив. — 2004. — № 9. — С. 88–91.
9. Сосудистая пурпура и синдром Гийена — Барре при тяжелом течении болезни Вильсона — Коновалова / Т. П. Разина, О. Ю. Рахимова, Е. А. Арион [и др.] // Клин. мед. — 2005. — № 6. — С. 80–83.
10. Ференци П. Гемохроматоз и болезнь Вильсона / П. Ференци // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 64–67.
11. Фиброзирующий альвеолит, как осложнение терапии D-пеницилламином при болезни Вильсона / О. Ю. Рахимова, Т. П. Розина, Е. Н. Попова [и др.] // Клин. мед. — 2004. — № 11. — С. 57–60.
12. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — 4-е расшир. и перераб. изд. — Пермь, 2014. — С. 131–132.
13. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1996. — № 4. — С. 6–10.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. — М., 1999. — 859 с.
15. Clinical differentiation of fulminant Wilson's hepatitis from other causes of hepatic failure / D. H. Berman, R. I. Leventhal, J. S. Gavalier [et al.] // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1129–1134.
16. Gollan J. L. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects / J. L. Gollan, J. G. Gollan // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — P. 28–36.
17. Harma M. Human herpes-virus-VI and acute liver failure / M. Harma, K. Hockerstedt, I. Lautenschlager // Transplantation. — 2003. — Vol. 76, No 3. — P. 536–539.
18. Human copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilsons disease protein): biochemical properties and regulation / S. Lutsenko, R. G. Efremov, R. Tsivkovskij, J. M. Walker // J. Bioenerg. Biomembr. — 2002. — Vol. 34, No 5. — P. 351–362.
19. An international symposium on Wilson's and Monkes diseases / P. Ferenci, T. C. Gillian, J. D. Gitlin [et al.] // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 952–958.
20. Leiber B. Die klinischen Syndrome / B. Leiber, G. Olbrich. — Munchen ; Berlin-Wien, 1966.
21. Matsumura A. Plasma exchange for hemolytic crisis in Wilson disease / A. Matsumura, H. Hiraishi, A. Terano // Ann. Int. Med. — 1999. — Vol. 131, No 11. — P. 866–868.
22. Prevalence of herpes-viridae and hepatitis E virus DNA in the liver of patients with non-A, non-B fulminant hepatic failure / A. Mason, R. Sallie, P. Perillo [et al.] // Hepatology. — 1996. — Vol. 24, No 6. — P. 1361–1365.
23. Roberts E. A. A practice guideline in Wilson's disease / E. A. Roberts // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, No 6. — P. 1475–1492.
24. Role of gancyclovir and HAART administration in the treatment of a rare complication of HIV disease: cytomegalovirus-associated Gillain — Barre syndrome / L. Calza, R. Manfredi, G. Marinacci [et al.] // J. Chemother. — 2001. — Vol. 13, No 5. — P. 575–577.
25. Schiff's Diseases of the Liver. — 8th ed. — Philadelphia ; New-York, 1999. — P. 1091–1106.
26. Sternlieb I. D-penicillamine induced Goodpasture's syndrome in Wilson disease / I. Sternlieb, B. Bennett, I. H. Scheinberg // Ann. Intern. Med. — 1975. — Vol. 82. — P. 673–675.
27. Sternlieb I. Prospectives on Wilsons disease / I. Sternlieb // Hepatology. — 1999. — Vol. 12. — P. 1234–1239.
28. Tao T. Y. Hepatic copper metabolism insighis from genetic Aiseese / T. Y. Tao, J. D. Giflin // Hepatology. — 2003. — Vol. 37, No 6. — P. 1241–1242.
29. Wilsons disease associated with olfactory paranoid syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura / M. Segawa, M. Tacao, S. Nogawa [et al.] // No. To. Shinkei. — 2003. — Vol. 55, No 10. — P. 899–902.
30. Wilsons disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge / P. Steindl, P. Ferenci, H. P. Dienes [et al.] // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 2012–2018.
31. Wilsons disease with HCV-infections / A. Halecz, J. Socha, A. Czlonkowska, J. Gajda // Radiatr. Pol. — 1995. — Vol. 70, No 5. — P. 431–435.

RU **Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия), дефиниция, этиология, патогенез, диагностика, лечение

В статье представлен подробный обзор современных представлений о болезни Вильсона — гепатоцеребральной дистрофии. Изложены определение, терминология, история изучения заболевания. Большое внимание уделено разбору патогенеза гепатоцеребральной дистрофии, в том числе генетической основе ее развития, нарушениям обмена меди. Тщательно описана клиника с учетом особенностей поражения печени и внепеченочных проявлений, диагностика, классификация. Особое внимание уделено средствам патогенетического и симптоматического лечения.

EN **Wilson's disease — hepatocerebral dystrophy**

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: Wilson's disease (hepatocerebral dystrophy), definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

The article presents a detailed review of modern ideas on Wilson's disease — hepatocerebral dystrophy. The definition, terminology, history of the study of the disease are stated. Special attention is paid to the analysis of the pathogenesis of hepatocerebral dystrophy, including the genetic basis of its development, the disturbance of copper metabolism. The clinical picture is thoroughly described, taking into account the characteristics of liver lesion and extrahepatic manifestations, diagnostics, classification. Particular attention is paid to the means of pathogenetic and symptomatic treatment.

UA **Хвороба Вільсона — гепатоцеребральна дистрофія**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: хвороба Вільсона (гепатоцеребральна дистрофія), дефініція, етіологія, патогенез, діагностика, лікування

У статті представлений детальний огляд сучасних уявлень про хворобу Вільсона — гепатоцеребральну дистрофію. Викладені визначення, термінологія, історія вивчення захворювання. Велику увагу приділено розбору патогенезу гепатоцеребральної дистрофії, зокрема генетичній основі її розвитку, порушенням обміну міді. Ретельно описана клініка з урахуванням особливостей ураження печінки і позапечінкових проявів, діагностика, класифікація. Особливу увагу приділено засобам патогенетичного та симптоматичного лікування.

Постинфекционный синдром раздраженной кишки

Е. Ю. Плотникова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженной кишки, диарея, пробиотики, рифаксимин, диагностика

Синдром раздраженной кишки (СРК) является хроническим рецидивирующим и функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В прошлом СРК рассматривался как диагноз исключения. В последние 10–20 лет СРК стал вызывать значительный научный интерес. Принятие биопсихосоциальной модели [10], применение симптомов на основе диагностических критериев (например, III Римских диагностических критериев), рост биологических и поведенческих технологий исследования [11, 12] позволили создать эффективную территорию для новых исследований СРК с перспективой для более эффективного лечения.

В настоящее время очевидно, что СРК — это не одно заболевание, а четко выявляемый симптомокомплекс, который сочетает симптомы различных базовых физиологических детерминант «от кишечника к мозгу и обратно». Таким образом, одна «волшебная палочка» в качестве лечения этого расстройства вряд ли применима: лечение должно основываться на моно- или полинаправленном фармакологическом воздействии для целевой коррекции физиологической детерминанты, индивидуальной для каждого человека [13].

СРК — страдание, имеющее полиэтиологическую природу, характеризуется рецидивирующей болью в животе или дискомфортом наряду с нарушением частоты или формы стула [21].

СРК имеет определенную симптоматику — «ABCDE синдрома раздраженной кишки»:

A — боль в животе или дискомфорт, обычно в нижней части живота, но может быть без четкой локализации по всему животу (**Abdominal pain or discomfort**).

B — вздутие живота или ощущение распирания (**Bloating or visible distention**).

C — запор: затрудненная эвакуация при дефекации или редкая дефекация (**Constipation: hard, difficult-to-evacuate, or infrequent stools**).

D — диарея: кашицеобразный, водянистый или частый стул (**Diarrhea: loose, watery, or frequent stools**).

E — внекишечные симптомы, такие как усталость, головная боль, боли в спине, боль в мышцах, нарушение сна (**Extra-bowel symptoms: fatigue, headache, backache, muscle pain, and sleep disturbance**).

Классификация СРК, основанная на симптоматике:

- СРК с преобладанием кишечной дисфункции;
- СРК с преобладанием болевого синдрома;
- СРК с преобладанием метеоризма.

Классификация СРК, основанная на наличии отягчающих факторов:

- постинфекционный СРК (ПИ-СРК);
- СРК, связанный с определенными пищевыми продуктами;
- СРК, связанный со стрессом.

В нашей статье мы хотим более подробно разобрать тип СРК, который встречается почти у каждого третьего больного, перенесшего бактериальную, вирусную или паразитарную острую желудочно-кишечную инфекцию (ОКИ), — ПИ-СРК. Впервые ПИ-СРК описали N. A. Chaudhary и S. C. Truelove [5]. После изучения 130 случаев «синдрома раздраженной толстой кишки» они выявили 26% пациентов, у которых СРК стал следствием перенесенной дизентерии.

У большинства людей, которые заболевают острой бактериальной диареей, самопроизвольное исчезновение симптомов наступает в течение < 5 дней, однако у части больных разовьется неспецифическая кишечная симптоматика, которая может проявляться в течение многих лет [32]. СРК развивается у 4–32% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита [43] как ответ на неспецифические инфекции, вызванные различными кишечными возбудителями, такими как, например, *Campylobacter*, *Salmonella*, диарейные штаммы *Escherichia coli*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Yersinia*, *Cryptosporidia*, *Legionella* [26, 23, 45, 49]. K. Rex Douglas в своем исследовании выявил, что ПИ-СРК развивается после перенесенного лямблиоза в 46% случаев, в контрольной группе — в 14% [37].

ПИ-СРК диагностируется при наличии симптомов, соответствующих III Римским диагностическим критериям СРК (наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца с началом симптомов не менее 6 месяцев, которые должны сочетаться с двумя или более из следующих признаков: улучшение после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы стула) [21].

После эпизода острого инфекционного гастроэнтерита необходимо наличие 2 из следующих симптомов: повышение температуры тела, рвота, диарея и обнаружение маркеров ОКИ в биологических средах больного [17]. Как правило, острые инфекционные симптомы рвота и лихорадка купируются через несколько дней с разрешением инфекции, однако дискомфорт в животе, вздутие живота и диарея сохраняются. Ряд факторов, таких как продолжительность и тяжесть ОКИ, может увеличить риск развития ПИ-СРК [25, 31].

Ключевым фактором для развития СРК являются отклонения в работе системы «мозг — кишечник». За функциональную связь компонентов системы отвечает ряд нейромедиаторов, таких как холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин и др. На сегодняшний день более 60 генов исследовано на предмет их влияния на развитие СРК.

ПИ-СРК возникает в результате резкой ответной реакции иммунной системы на какую-либо инфекцию при последующем медленном ослаблении эффекта иммунного ответа. При этом у пациентов наблюдается слабо выраженное воспаление толстой кишки и повышенная кишечная проницаемость. Важными регуляторами иммунного ответа являются цитокины. В ряде независимых работ была выявлена связь полиморфизмов в генах IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α , кодирующих провоспалительные интерлейкины, с развитием ПИ-СРК. К. А. Gwee и соавт. [27] сообщили об увеличении экспрессии IL-1b в образцах, полученных при ректальной биопсии у пациентов с ПИ-СРК, по сравнению с теми, кто страдал инфекционным энтеритом без последующего ПИ-СРК. L. H. Wang и соавт. также наблюдали увеличение экспрессии IL-1b у пациентов с ПИ-СРК после шигеллезной инфекции по сравнению с пациентами без СРК [49]. Недавнее исследование, проведенное A. Villani и др. [48], определило три гена — *TLR9*, *CDH1* и *IL6*, которые были связаны с развитием ПИ-СРК. Ген *TLR9* кодирует трансмембранный рецептор, являющийся важным компонентом иммунного ответа организма. Также была обнаружена связь однонуклеотидной замены в промоторе гена *CDH1*, кодирующего трансмембранный гликопротеин, регулирующий межклеточную адгезию, с развитием ПИ-СРК [46, 51].

У пациентов с ПИ-СРК в ряде исследований выявлено повышение уровня серотонина в энтерохромаффинных клетках (ЭК) кишечника по сравнению со здоровыми людьми. Результаты биопсии у всех пациентов были в пределах нормы с использованием обычных критериев, однако количественное исследование показало увеличение ЭК ($p = 0,017$) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$). Также были увеличены собственные пластинки Т-лимфоцитов ($p = 0,026$) и количество тучных клеток ($p = 0,054$) по сравнению с контрольной группой [16]. Увеличение на 25% в ректальной зоне количества ЭК может привести к увеличению уровня серотонина и к последующей диарее. У пациентов с ПИ-СРК было выявлено повышение уровня постпрандиального серотонина в плазме крови по

сравнению с пациентами с СРК с запором и здоровыми добровольцами [2].

Воспаление слизистой оболочки кишки при ОКИ изменяет висцеральную сенсорику и часто предшествует началу симптомов в группе пациентов с ПИ-СРК. Даже легкий бессимптомный острый колит может вызывать длительную висцеральную гипералгезию при наличии дополнительных стимулов [41]. Такое «вздутие» значительно быстрее вызывало болезненную реакцию у пациентов с СРК, чем в контрольной группе [38, 39].

Риск развития ПИ-СРК коррелирует с тяжестью ОКИ и повышается по крайней мере в два раза, если диарея продолжается более одной недели, и в три раза, если диарея продолжается более трех недель [24, 31]. Спазмы в животе и боль, потеря массы тела, кровавый стул увеличивают риск возникновения ПИ-СРК в четыре раза [24, 31]. Возбудители, такие как *Campylobacter* и *Shigella*, могут вызвать более серьезные повреждения слизистой оболочки и более длительные заболевания, чем *Salmonella* [7]. В исследовании с участием 231 пациента, которые наблюдались в течение 3 месяцев, чаще (4,2% из 119 пациентов) развивался ПИ-СРК после инфекции *Campylobacter*, чем после заражения сальмонеллой (2,6% из 38 пациентов), но эта разница не была значимой [25].

М. А. Sykes и соавт. [33] определили, что люди с психиатрическими преморбидными диагнозами, в частности тревожными расстройствами, также подвергаются повышенному риску развития ПИ-СРК после ОКИ. Кроме того, депрессия, невротизации, соматизированные расстройства, стресс и негативное восприятие болезни также связаны с ПИ-СРК [9, 36, 42]. В недавнем исследовании пациенты, у которых развился ПИ-СРК, имели значительно более высокий уровень восприятия напряжения, тревоги, соматизированных расстройств и негативного отношения к заболеванию во время ОКИ, чем пациенты, у которых не развивался ПИ-СРК [42]. Кроме того, К. А. Gwee и соавт. [40] установили, что пациенты с ПИ-СРК имели более высокие показатели ипохондрии. Эти наблюдения показывают психосоматические взаимодействия, которые могут вызвать симптомы ПИ-СРК и поддерживать длительно психические расстройства у этих пациентов [42]. Данная парадигма обеспечивает поддержку когнитивно-поведенческой терапии для лечения ПИ-СРК. Для объективной оценки психологической картины может помочь «Шкала госпитальной тревожности и депрессии» (HADS) [1]. Мы в своей практике регулярно используем этот простой опросник из 14 пунктов, предназначенный для оценки уровня тревожности и депрессии.

Несмотря на то, что не существуют гендерных различий в развитии ОКИ и иммунном ответе, риск развития ПИ-СРК выше среди женщин, чем мужчин [8, 42]. Женская предрасположенность к ПИ-СРК может быть обусловлена более выраженной реакцией на психологический стресс. В исследовании К. А. Gwee и соавт. [40] женский пол не был существенным фактором риска, когда психологические переменные контролируются в многофакторном

анализе. В двух исследованиях риск развития ПИ-СРК уменьшается с увеличением возраста старше 60 лет [31]. S. P. Dunlop и соавт. [15] показали, что пожилые люди имеют меньше лимфоцитов и тучных клеток в слизистой оболочке прямой кишки, что может ослаблять воспалительные реакции и способствовать снижению риска ПИ-СРК.

Вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в шесть раз после острых желудочно-кишечных инфекций при наличии следующих факторов риска развития ПИ-СРК: молодой возраст, женский пол, диарея > 7 дней, наличие крови в кале, боль в животе, потеря массы тела — по крайней мере десять фунтов (примерно 4,5 кг), тревожное или депрессивное расстройство, ипохондрия, предшествующие неблагоприятные жизненные события [44].

Диагноз ПИ-СРК является диагнозом, который может быть установлен после тщательного обследования, позволяющего исключить у пациента органические заболевания ЖКТ. Решающее значение в обследовании больных с ПИ-СРК имеют данные ирригоскопии, компьютерной колоноскопии, дуоденоскопии, сигмоскопии или эндоскопической колоноскопии для исключения воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, паразитозов и других заболеваний кишечника (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальный диагноз с ПИ-СРК [44].

Диагноз	Основные признаки
Рак толстой кишки	Лица \geq 40 лет и пациенты с семейной историей рака толстой кишки
Дивертикулярная болезнь	Пожилые пациенты
Целиакия	Ретродуоденальная биопсия; повышены титры различных антител: анти-глиадиновых (к L-глиадину), к эндомиозину гладкомышечных клеток, тканевой трансглутаминазе
Болезнь Крона	Анемия, повышение СОЭ, ночная диарея и боли
Язвенный колит	Колоноскопия и биопсия
Лекарственно-индуцированная диарея	Прием антибиотиков, содержащих магний антацидов, ингибиторов протонного насоса, ангиотензин-превращающего фермента или статинов
Микроскопический колит	Ректороманоскопия и биопсия
Синдром избыточного бактериального роста	Дыхательный водородный тест с лактулозой
Лактазная недостаточность	Дыхательный водородный тест с лактозой

Показано обследование кала для определения количества лейкоцитов, скрытой крови, паразитов. Выявление дивертикулеза кишечника не противоречит диагнозу ПИ-СРК. У некоторых больных с целиакией и спру также выявляются симптомы ПИ-СРК. У больных с ПИ-СРК с HLA-DQ2 и интестинальными антителами к глиадину и другим пищевым протеинам после ограничения глютена частота дефекаций и уровень кишечных иммуноглобулинов уменьшаются.

Лечение ПИ-СРК, как правило, симптоматически направленное и включает в себя диетические рекомендации, психотерапию и средства, предназначенные для лечения СРК с диареей. Эмпатия и поддержка доктора имеют решающее значение для пациента. Врач должен подчеркнуть, что ПИ-СРК не является опасным для жизни расстройством, и должен успокоить пациента, объяснить, что его симптомы не являются мнимыми и связаны с различными факторами. Диетические рекомендации направлены на исключение продуктов, провоцирующих диарею и метеоризм, пища должна быть химически и термически щадящая с хорошей кулинарной обработкой. Психотерапевтические мероприятия направлены на устранение напряжения, тревоги, депрессии, ипохондрии и включают в себя различные методики и/или психотропную коррекцию. Разумно назначать психотропные препараты, которые имеют побочным эффектом запоры, и в данной ситуации «работают» анксиолитики или антидепрессанты, при этом уменьшая или устраняя диарею. К таким препаратам относятся сульпирид, амитриптилин, антидепрессанты (с точкой приложения 5-HT₁ - или 5-HT₃ -рецепторы), антигистаминные и ГАМКергические анксиолитики.

Антидиарейные средства, такие как лоперамид, могут быть эффективными в снижении частоты диареи. Лоперамид тормозит перистальтику и секрецию жидкости, что приводит к увеличению времени транзита по ЖКТ, повышает поглощение жидкости и электролитов в ЖКТ. Тем не менее лоперамид не уменьшает боли в животе, связанные с ПИ-СРК [3]. Общие побочные реакции на лоперамид включают судороги и тошноту. Также необходимо исключить синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, при котором прием лоперамида может усилить интоксикацию.

Достаточно часто ПИ-СРК бывает ассоциирован с СИБР, особенно после курсов специфической терапии ОКИ. У таких пациентов еще более выражены синдромы мальабсорбции, мальдигестии, нарушена деконъюгация желчных кислот, беспокоят метеоризм, диарея и боль в животе. Исключить или подтвердить диагноз СИБР помогает дыхательный водородный тест с лактулозой. При сочетании ПИ-СРК и СИБР показано применение антибиотиков [47], пребиотиков и пробиотиков [1]. Препаратом выбора для деконтаминации тонкой кишки во многих исследованиях и рекомендациях стал рифаксимин, который показал хорошие результаты при лечении СРК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 124 пациентам был проведен 10-дневный курс рифаксимины 400 мг 3 раза в сутки или плацебо,

рифаксимин статистически значимо уменьшал вздутие живота и флатуленцию [1]. Эти результаты были подтверждены в 2006 году в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 87 пациентов с СРК. По окончании лечения большинство пациентов в группе рифаксимины отмечали значительное уменьшение симптомов СРК (37,7% в сравнении с 23,4%) ($p < 0,05$) и стойкий клинический ответ (37,2% в сравнении с 5,9%) ($p < 0,05$) [18].

Ведущий симптом ПИ-СРК — боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит непроизвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Главные механизмы развития абдоминальной боли обусловлены нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. В национальных практических руководствах (Guideline IBS) разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: otilonium, trimebutine, cimetropium, hyoscine, pinaverium, alverine, mebeverine, в том числе и peppermint (масло перечной мяты). Все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [29]. В зависимости от основного механизма воздействия на этапы сокращения мышечного волокна выделяют несколько групп мышечных релаксантов.

Антихолинергические средства (атропин, платифиллин, гиосцина бутилбромид) снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Важно отметить, что степень релаксации находится в прямой зависимости от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы.

Блокаторы фосфодиэстеразы — миотропные спазмолитики (папаверин, дротаверин) способствуют накоплению в клетке цАМФ и уменьшению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином. Данные препараты используются кратковременно (от однократного приема до недели) для купирования спазма, но не для курсового лечения, направленного на купирование и профилактику рецидива заболевания.

Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. В настоящее время в лечении больных СРК используется агонист опиатных рецепторов — тримебутин — регулятор моторики ЖКТ. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по СРК А. О. Quartero и соавт. (2005) и А. С. Ford и соавт. (2008) тримебутин не показал значительного преимущества и статистически значимо не отличался от плацебо [4, 19].

Мебеверин (Дюспаталин, «ЭББОТТ ПРОДАКТС ООО») является спазмолитиком, который успешно используется в лечении СРК на протяжении многих лет. Он оказывает спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника [50]. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Во время приема внутрь в дозе 135–270 мг 3 раза в сутки он не вызывает типичных

антихолинергических побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушения мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, была не выше, чем плацебо. Этот препарат сейчас продается примерно в 56 странах, а его эффективность и переносимость были продемонстрированы в 10 контролируемых и во многих открытых клинических исследованиях [30, 50]. Назначается Дюспаталин при СРК по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, принимать за 20 минут до еды.

Дицетел® («ЭББОТТ ПРОДАКТС ООО»), основным действующим веществом которого является пинаверия бромид, представляет собой спазмолитик миотропного действия — антагонист кальция для лечения нарушений перистальтики кишечника [22]. Он избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дицетел® проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [20]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата ЖКТ зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение — сокращение», но и в связке «возбуждение — расслабление». Кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ активируются двумя путями.

Первый, наиболее полно изученный, характеризуется деполяризацией клеточной мембраны посредством воздействия нервного импульса, с последующим сокращением гладкомышечной клетки.

Второй способ включает активацию кальциевого канала пищеварительными гормонами и медиаторами, такими как холецистокинин, гастрин или субстанция P. Связываясь со специфическими рецепторами, они активируют рецептор-управляемые Ca^{2+} каналы, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны и приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов. В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромида, действие указанных выше пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и путь, вовлеченный в висцеральную гиперчувствительность — второй признак синдрома раздраженной толстой кишки. Кроме того, в мембранах гладкомышечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией. Об эффективности применения Дицетела у больных СРК всех типов свидетельствует большое количество исследований, как в нашей стране, так и за рубежом [6, 35]. Большинство исследований показывают хорошие и очень

хорошие результаты по полному купированию и уменьшению интенсивности боли при СРК на фоне приема Дицетела в качестве монотерапии в стандартной дозировке (на уровне более 60%).

Обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 1778$) сравнения 12 различных спазмолитиков (в том числе пинавериум, тримебутин и дицикломин) показал статистически значимый эффект терапии. Уменьшение болевого синдрома имело место у 39% пациентов, получающих лечение, и у 56% пациентов, получающих плацебо. При этом пинавериум показал статистически значимый эффект терапии в отличие от тримебутина. Болевой синдром сохранился у 28% пациентов, получающих лечение, и у 61% пациентов, получающих плацебо [6, 35].

Дицетел® в остром периоде (3–6 дней) назначается по 100 мг 2–3 раза в сутки во время еды. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинаверия бромида является стандартная доза — 50 мг 3–4 раза в сутки, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, Дицетел® не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

В своей клинической практике мы достаточно часто встречаемся с СРК, в том числе и с ПИ-СРК. Особенности течения ПИ-СРК заключаются в более выраженной и длительной диарее и стойком болевом синдроме.

Приводим интересные клинические случаи из нашей практики.

Пациент М., 35 лет. В декабре 2009 года перенес тяжелый стресс (смерть матери от онкологического заболевания), через несколько дней началась диарея до 5–7 раз в сутки, которая прогрессировала, самостоятельные попытки купировать симптоматику были тщетны. В январе 2010 года обратился к инфекционисту, при обследовании были выявлены антитела к возбудителю иерсиниоза, проведен курс лечения антибиотиками. Диарея сохранялась. В феврале 2010 года при повторном обследовании титр антител к возбудителю иерсиниоза сохранялся на прежнем уровне, курс антибиотикотерапии был повторен. После второго курса лечения диарейный синдром сохранялся. За время лечения отмечена потеря массы тела более 10 кг, резко снизилась трудоспособность, появилась выраженная слабость, ангедония, канцерофобия, бессонница. С марта по апрель 2010 года был на приеме у нескольких гастроэнтерологов, обследование: клинические и биохимические анализы крови, ирригоскопия, колоноскопия, копроовоскопия — без патологии, обычное лечение диареи (лоперамид, смекта) было малоэффективным. В мае 2010 года назначен курс лечения с учетом основных симптомов ПИ-СРК: Дицетел 200 мг утром и 100 мг вечером в течение месяца, Просульпин 50 мг 3 раза в сутки в течение месяца. Назначен дыхательный водородный тест с лактулозой, в результате которого выявлена высокая

бактериальная контаминация тонкой кишки. К лечению добавлен Альфа-Нормикс 400 мг 3 раза в сутки — курс 6 дней, затем Линекс по 2 капсулы 3 раза в сутки — курс 14 дней и Дюфалак по 5 мл до 3 месяцев. Через месяц лечения отмечает значительное улучшение, стул не чаще 1–2 раз утром после завтрака, остается умеренная тревожно-депрессивная симптоматика, страх возврата диареи. Дицетел рекомендован для приема по потребности при боли в животе, вместо Просульпина назначен Тразодон по 150 мг в сутки до 6 месяцев. В декабре 2010 года — следующий визит к гастроэнтерологу: жалоб не предъявляет, масса тела восстановилась, занимается спортом, вернулся к обычной профессиональной деятельности.

Пациентка П., 86 лет. Направлена инфекционистом в апреле 2012 года с выраженным абдоминальным болевым синдромом, диареей, страхом приема пищи, которая усиливает боль в животе. В анамнезе месяц назад перенесла ОКИ в сочетании с лямблиозом, лечилась антибиотиками, нитрофуранами, похудела на 7–8 кг. Обследования: клинические и биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроудоденоскопия, колоноскопия — в пределах возрастной нормы. При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой выявлен СИБР. Назначено лечение: Дицетел 200 мг утром и 100 мг вечером в течение месяца, Альфа-Нормикс 400 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней, затем Риа-флора Баланс по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 14 недель. Через месяц на приеме гастроэнтеролога: значительное улучшение самочувствия, боль в животе возникает значительно реже, стул не чаще 2 раз в сутки, остается страх приема пищи, нарушенный сон. Рекомендован прием Дицетела по 50–100 мг при боли в животе по потребности, Флувоксамин по 50 мг на ночь в течение полугода. В июне 2012 года отмечает значительное улучшение самочувствия, прибавку в массу тела, стул нормализовался, расширила рацион употребляемых продуктов, продолжает прием Флувоксамина.

Заключение. Лечение ПИ-СРК должно иметь четкие и реалистичные цели, к которым необходимо стремиться как врачу, так и пациенту. Согласованная тактика лечения должна включать в себя мероприятия по уменьшению выраженности (или исключению) симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Большинство пациентов нуждаются в коррекции СИБР путем деконтаминации тонкой кишки с помощью современных энтеросептиков. Части пациентов с течением ПИ-СРК средней степени тяжести и тяжелым часто необходима рациональная психотерапия, назначение препаратов разных фармакологических групп — спазмолитиков, пробиотиков, пребиотиков, антибиотиков, антидирейных препаратов, антидепрессантов и некоторых других. Разумно использовать различные схемы этих препаратов как для лечения симптомов обострения, так и с профилактической целью для удлинения периода ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с ПИ-СРК.

Литература:

1. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Синдром раздраженного кишечника: глобальные перспективы / E. Quigley, M. Fried, K. A. Gwee [et al.] — 20 апреля 2009. — Available at : <http://www.worldgastroenterology>
2. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome / S. P. Dunlop, N. S. Coleman, E. Blackshaw [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 349–357.
3. Baker D. E. Loperamide: a pharmacological review / D. E. Baker // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2007. — Vol. 7, Suppl. 3. — S. 11–18.
4. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome / A. O. Quatero, V. Meineche-Schmidt, J. Muris [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2005. — Vol. 2. — CD003460.
5. Chaudhary N. A. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases / N. A. Chaudhary, S. C. Truelove // *Q. J. Med.* — 1962. — Vol. 31. — P. 307–322.
6. Christen M. O. Action of pinaverium bromide, a calcium-antagonist, on gastrointestinal motility disorders / M. O. Christen // *General Pharmacology: The Vascular System.* — 1990. — Vol. 21, No 6. — P. 821–825.
7. Connor B. A. Sequelae of traveler's diarrhea: focus on post-infectious irritable bowel syndrome / B. A. Connor // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41, Suppl. 8. — S. 577–586.
8. Development of functional diarrhea, constipation, irritable bowel syndrome, and dyspepsia during and after traveling outside the USA / A. K. Tuteja, N. Talley, S. S. Gelman [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 271–276.
9. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study / S. D. Parry, R. Stansfield, D. Jelley [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1970–1975.
10. Drossman D. A. Presidential address: gastrointestinal illness and the biopsychosocial model / D. A. Drossman // *Psychosom Med.* — 1998. — Vol. 60. — P. 258–267.
11. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // *Rome III: the functional gastrointestinal disorders* / D. A. Drossman, E. Corazzari, M. Delvaux [et al.]. — 3rd ed. — VA : Degnon Associates, 2006. — P. 1–30.
12. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
13. Drossman D. A. Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome / D. A. Drossman // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145, No 8. — P. 557–563.
14. Du Pont H. L. Postinfectious irritable bowel syndrome: clinical aspects, pathophysiology, and treatment / H. L. du Pont // *Practical Gastroenterology.* — 2007. — Vol. XXXI, No 9. — P. 18–24.
15. Dunlop S. P. Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells / S. P. Dunlop, D. Jenkins, R. C. Spiller // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 16. — P. 1011–1015.
16. Dunlop S. P. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome / S. P. Dunlop, D. Jenkins, R. C. Spiller // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1578–1583.
17. Dunlop S. P. Distinctive histological patterns of chronic inflammatory cells in rectal biopsies of patients with different clinical subtypes of IBS / S. P. Dunlop, D. Jenkins, R. C. Spiller // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122, Suppl. 1. — P. 60.
18. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial / M. Pimentel, S. Park, J. Mirocha [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145. — P. 557–563.
19. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, M. R. Spiegel [et al.] // *BMJ.* — 2008. — Vol. 337. — P. 2313.
20. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome / T. Wittmann, A. Feher, A. Rosztoczy, J. Janosi // *Orv. Hetil.* — 1999. — Vol. 140, No 9. — P. 469–473.
21. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
22. Guslandi M. The clinical pharmacological profile of pinaverium bromide / M. Guslandi // *Minerva Med.* — 1994. — Vol. 85, No 4. — P. 179–185.
23. Gwee K. A. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1b in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome / K. A. Gwee, S. M. Collins, N. W. Read // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 523–526.
24. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery / J. K. Marshall, M. Thabane, A. X. Garg [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 131. — P. 445–450.
25. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection / M. R. Borgaonkar, D. C. Ford, J. K. Marshall [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 1026–1032.
26. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome / R. C. Spiller, D. Jenkins, J. P. Thornley [et al.] // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 804–811.
27. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 beta in recently acquired postinfectious irritable bowel syndrome / K. A. Gwee, S. M. Collins, N. W. Read [et al.] // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 523–526.
28. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario / J. K. Marshall, M. Thabane, A. X. Garg [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1317–1322.
29. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care / National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. — No. 61. — London : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. — 881 p.
30. McCallum R. W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract / R. W. McCallum // *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility* // *Experta Medica.* — 1989. — P. 28–31.
31. Neal K. R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients / K. R. Neal, J. Hebden, R. Spiller // *BMJ.* — 1997. — Vol. 314. — P. 779–782.
32. Neal K. R. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study / K. R. Neal, L. Barker, R. C. Spiller // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 410–413.
33. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model / M. A. Sykes, E. B. Blanchard, J. Lackner [et al.] // *J. Behav. Med.* — 2003. — Vol. 26. — P. 361–372.

34. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence / A. I. Sharara, E. Aoun, H. Abdul-Baki [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 326–333.
35. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome / R. A. Awad, V. H. Cordova, M. Dibildox [et al.] // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* — 1997. — Vol. 27, No 4. — P. 247–251.
36. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS / S. P. Davenport, D. Jenkins, K. R. Neal, R. C. Spiller // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1651–1659.
37. Rex D. K. Add parasites to the causes of postinfectious irritable bowel syndrome / D. K. Rex // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 214.
38. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome / J. Ritchie // *Gut.* — 1973. — Vol. 14. — P. 125–132.
39. Rogers J. Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome / J. Rogers, M. M. Henry, J. J. Misiewicz // *Gut.* — 1989. — Vol. 30. — P. 634–641.
40. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction / K. A. Gwee, Y. L. Leong, C. Graham [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 400–406.
41. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model / A. B. T. Liebrechts, J. M. Gschossmann [et al.] // *Pain.* — 2006. — Vol. 123. — P. 179–186.
42. Spence M. J. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis / M. J. Spence, R. Moss-Morris // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1066–1071.
43. Spiller R. C. Post-infectious irritable bowel syndrome / R. C. Spiller, E. Campbell // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 22. — P. 13–17.
44. Thabane M. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D. T. Kottachchi, J. K. Marshall // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 15. — P. 535–544.
45. Triantafyllidis J. K. Postinfectious irritable bowel syndrome / J. K. Triantafyllidis, G. Peros // *Annals of Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 20, No 4. — P. 243–245.
46. Van der Veek P. P. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome / P. P. Van der Veek, M. van den Berg, Y. E. De Kroon // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2510–2516.
47. Viera J. A. Management of irritable bowel syndrome / J. A. Viera, S. Hoag, J. Shaugnessy // *Am. Fam. Physician.* — 2002. — Vol. 66, No 10. — P. 1867–1875.
48. Villani A. Genetic risk factors for post-infectious IBS in the E. coli O157: H7 outbreak in Walkerton (Canada) in 2000 / A. Villani, M. Lemire, M. Thabane // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — A122.
49. Wang L. H. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis / L. H. Wang, X. C. Fang, G. Z. Pan // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1096–1101.
50. Wesdorp I. The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility / I. Wesdorp // *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility* // *Experta Medica.* — 1989. — P. 20–27.
51. Zanini B. Norovirus gastroenteritis may lead to post-infectious IBS / B. Zanini // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1038.

УДК 616.34-008.6-06:616-022.1

RU Постинфекционный синдром раздраженной кишки

Е. Ю. Плотникова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженной кишки, диарея, пробиотики, рифаксимин, диагностика

В статье приводятся данные о распространенности и этиопатогенезе развития постинфекционного синдрома раздраженной кишки, описаны основные проявления этого заболевания и методы их диагностики. Подробно рассмотрена тактика лечения, при этом акцент сделан на применении пробиотиков как для профилактики, так и для терапии описываемого заболевания. Представлены различные исследования по заявленной тематике.

УДК 616.34-008.6-06:616-022.1

UA Постінфекційний синдром подразненої кишки

К. Ю. Плотнікова

Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

Ключові слова: постінфекційний синдром подразненої кишки, діарея, пробіотики, рифаксимін, діагностика

У статті наведено дані щодо поширеності та етіопатогенезу розвитку постінфекційного синдрому подразненої кишки, описано основні прояви цього захворювання і методи їх діагностики. Докладно розглянута тактика лікування, акцент зроблено на застосуванні пробіотиків як для профілактики, так і для терапії описуваного захворювання. Наведені різні дослідження з даної тематики.

EN Post-infectious irritable bowel syndrome

E. Y. Plotnikova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Key words: post-infectious irritable bowel syndrome, diarrhea, probiotics, rifaximin, diagnostics

Data on prevalence and etiopathogenesis of development of a post-infectious irritable bowel syndrome are provided in the article, the main manifestations of this disease and methods of their diagnostics are described. Treatment tactics is considered in details, the application of probiotics both for prevention, and for therapy of the described disease is being emphasized. Different studies on the related subject are presented.

Перспективные направления неинвазивной диагностики фиброзных изменений в печени при неалкогольной жировой болезни

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, диагностика, информативность, метаболический синдром, оценка

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний печени во всем мире, с наибольшей частотой встречаемости у жителей западных стран [20, 28]. Результаты опубликованного в 2014 году ретроспективного анализа показали 10-кратное увеличение частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), связанной именно с НАЖБП, за период наблюдения с 2000 года по 2010 год, что составило 34,8% всех случаев ГЦК [22].

Согласно проведенным расчетам, НАЖБП создает и серьезную экономическую проблему для общественного здравоохранения в связи с тем, что прямые медицинские затраты на ведение пациента с НАЖБП в США составляют примерно \$1613, а в Европе €1163 на пациента в год, что является весьма беспокоящим прецедентом, учитывая стремительно растущую распространенность заболевания в мире [15].

В последние годы было доказано, что именно выраженный фиброз ткани печени при НАЖБП в большей степени связан с повышенным риском развития цирроза печени, ГЦК и смертности пациентов, независимо от наличия или тяжести других выявленных гистологических признаков заболевания [19, 26]. В настоящее время активное проведение морфологического исследования для диагностики фиброза печени у пациентов с НАЖБП нередко ограничено наличием коморбидной патологии и, как следствие, высоким риском развития осложнений при проведении биопсии, инвазивностью самой процедуры, малым размером биоптата, не отражающим полную картину состояния печени, и рядом других значимых факторов. Именно поэтому встает вопрос о поиске неинвазивных маркеров для прогнозирования развития и прогрессирования фиброзных изменений в печени, описанию которых и посвящен представленный литературный обзор.

Система оценки ВААТ

Данная система является одной из наиболее первых прогностических панелей, разработанных специально для оценки риска формирования фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и НАЖБП. В данной диагностической панели

применяются четыре переменные (индекс массы тела (ИМТ), возраст, уровень аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и триглицеридов в сыворотке крови), увеличение которых независимо коррелирует с наличием септального фиброза, подтвержденного при биопсии печени, как это было показано на примере ретроспективного анализа когорты из 93 пациентов [25].

Система оценки ВААТ представляет собой взвешенную сумму баллов по каждому из показателей: ИМТ ($\geq 28 = 1$, $< 28 = 0$), возраст пациента на момент проведения биопсии печени (≥ 50 лет = 1; $< 50 = 0$), уровень АсАТ ($\geq 2N = 1$, $< 2N = 0$) и показатель триглицеридов в сыворотке крови ($\leq 1,7$ ммоль/л = 1, $> 1,7 = 0$). Итоговая сумма баллов может колебаться в пределах от 0 до 4. Сумма баллов, равная 0, ассоциируется со 100% отсутствием признаков септального фиброза печени, при этом показатель площади под ROC-кривой составляет 0,84 [25].

Система оценки BARD

Данная система была разработана впервые S. A. Harrison с группой исследователей [11] на основании результатов ретроспективного логистического регрессионного анализа показателей 827 пациентов с НАЖБП. При этом были выявлены 3 переменные, которые учитывались при математическом подсчете суммы баллов: ИМТ (**Body mass index**) ≥ 28 кг/м² = 1 балл, соотношение АсАТ/аланинаминотрансфераза (АлАТ) (**AST/ALT Ratio**) $\geq 0,8$ = 2 балла и наличие у пациента сахарного диабета (**Diabetes mellitus**) = 1 балл. При проведении оценки валидности данной системы счета было отмечено, что суммарный показатель от 2 до 4 баллов имел коэффициент соотношения 17 (95% доверительный интервал (ДИ) 9,2–39,9) для выраженных стадий фиброза (F3–F4), при этом отрицательное прогнозирующее значение было получено в 96% случаев для исключения начальных проявлений фиброзных изменений в печени (F0–F1).

В настоящее время результаты практического применения данной системы счета весьма противоречивы. В ряде исследований была показана высокая отрицательная прогностическая ценность данного метода прогнозирования, начиная от 81% до 97% [8, 36, 37]. Напротив, в исследовании G. Ruffillo

и коллег [36] было продемонстрировано, что система оценки BARD имеет чувствительность лишь 51,4%, а специфичность — 77,2% и только для выраженных стадий фиброза. Более того, имеются предположения, что система BARD может приводить к избыточной переоценке значения ИМТ и сахарного диабета при проведении итогового подсчета результатов [24].

Система FibroTest

Система FibroTest или Fibrosure представляет собой один и тот же тест, продаваемый под разными коммерческими наименованиями в государствах Европы. Данная система представляет собой диагностическую панель, включающую оценку уровня общего билирубина, γ -глутамилтранспептидазы, α_2 -макроглобулина, гаптоглобина и аполипопротеина А1 с учетом возраста и пола пациента. Данная система предназначена для прогнозирования развития выраженных стадий фиброза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [33, 34], а также НАЖБП [13].

Прогностическая значимость панели FibroTest была подтверждена в исследовании V. Ratziu и коллег, под наблюдением которых находились 267 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НАЖБП [1]. В группу контроля вошли 954 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы. По результатам данного исследования было отмечено, что панель FibroTest продемонстрировала AUROC 0,86 и 0,92 для прогнозирования фиброза F2–F4 и фиброза F3–F4, соответственно, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данной модели прогнозирования. При этом чувствительность панели для прогноза «значимого» фиброза составила 77%, а специфичность — 98% [1].

На сегодняшний день единственным ограничением широкого применения диагностической панели FibroTest в реальной клинической практике является то, что ряд оценочных показателей, таких как уровень α_2 -макроглобулина, гаптоглобина и аполипопротеина А1 не доступны для рутинного исследования в большинстве клинических лабораторий поликлиник и стационаров.

Система FibroMeter

Данная система представляет собой комплекс панелей на основе сывороточных маркеров и клинических параметров, которые были специально разработаны для оценки стадии фиброза печени в зависимости от этиологического фактора, в частности FibroMeter для вирусного гепатита, алкогольного поражения печени и НАЖБП [6].

Система FibroMeter для НАЖБП включает в себя такие показатели, как возраст, масса тела, уровень глюкозы, АсАТ, АлАТ и ферритина в сыворотке крови, а также количество тромбоцитов. В большом сравнительном исследовании по оценке диагностической значимости системы FibroMeter для диагностики фиброза печени при НАЖБП, в сравнении с другими системами (NFS и APRI), FibroMeter показал самый высокий показатель площади под ROC-кривой (AUROC) для значимого фиброза ($\geq F2$) = 0,943 (95% ДИ 0,91–0,98) в отличие от показателей NFS — 0,855 (95% ДИ 0,83–0,93) и APRI — 0,866 (95% ДИ 0,81–0,92) [18].

Кроме того, система FibroMeter для НАЖБП показала высокую чувствительность в оценке различных стадий фиброза: F0/F1 (чувствительность 95%), F0/F1/F2 (чувствительность 75%), F2/F3/F4 (чувствительность 87,9%), с общей чувствительностью 91,9%. Проведенная оценка в целом показала, что диагностическая воспроизводимость FibroMeter при НАЖБП оказалась наилучшей для выявления промежуточных стадий фиброза (F1/2) и менее значимой — для выраженных стадий фиброза печени (F3/4) [18].

Система FIB-4

Данная система была первоначально разработана для практического применения в оценке фиброза в печени у больных хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с инфицированием вирусом иммунодефицита человека (коинфицированная популяция) [9]. Данная диагностическая панель состоит из легко оцениваемых в рутинной практике параметров: возраст, количество тромбоцитов, уровень АсАТ и АлАТ [7].

В исследовании, выполненном A. G. Shah и коллегами, была проведена оценка возможности использования FIB-4 у пациентов с НАЖБП в сравнении с другими диагностическими системами (FibroTest, Fibroscan, BARD, NFS и NASH) [38]. Согласно результатам данного исследования, показатель AUROC для панели FIB-4 в выявлении пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4) составил 0,802 (95% ДИ 0,758–0,847) и был сопоставим с таковым для панели NFS, и был выше, чем показатели AUROC для других сравниваемых систем [38]. Кроме того, выявленный в данном исследовании показатель $\geq 2,67$ для панели FIB-4 был ассоциирован с положительным прогностическим значением в 80% случаев, а показатель $\leq 1,0$ имел отрицательное прогностическое значение для диагностики выраженных стадий фиброза печени в 90% случаев [38]. Аналогичные данные были получены и в ряде других исследований [10, 23, 32], при этом было отмечено, что диагностическая панель FIB-4 имеет наиболее значимую прогностическую ценность в оценке начальных и умеренных фиброзных изменений у больных НАЖБП при значении показателя $\geq 1,43$.

Соотношение АсАТ/АлАТ

Ранее было продемонстрировано, что соотношение АсАТ/АлАТ является достаточно специфичным показателем в диагностике цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [4]. При этом данные, подтверждающие использование соотношения АсАТ/АлАТ в качестве системы подсчета риска развития фиброза печени при НАЖБП, весьма ограничены. В одном когортном исследовании пациентов с неалкогольным стеатогепатитом методом многофакторного анализа было установлено, что соотношение АсАТ/АлАТ может использоваться в качестве независимого предиктора выраженной стадии фиброза печени (F \geq 3)/цирроза [3].

В работе S. McPherson и соавторов [35], при обследовании когорты из 145 пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП была показана высокая прогностическая ценность соотношения АсАТ/АлАТ в обнаружении выраженного фиброза печени с чувствительностью 74% и специфичностью 78%, площадь под ROC-кривой составила 0,83.

В настоящее время считается, что отношение АсАТ/АлАТ может быть полезным инструментом в качестве первичного скрининга для исключения выраженного фиброза печени [35]. Однако при проведении интерпретации результатов соотношения АсАТ/АлАТ следует помнить, что с возрастом показатели АлАТ постепенно снижаются, в то время как уровень АсАТ остается стабильным. Эта возрастная особенность может привести к ложному увеличению показателя соотношения АсАТ/АлАТ у пациентов без выраженного фиброза [12]. Тем не менее в настоящее время диагностическая ценность соотношения АсАТ/АлАТ для выявления выраженных стадий фиброза печени признается многими исследователями, неслучайно данный параметр включен в другие более сложные диагностические панели — NFS и BARD.

Соотношение АсАТ и количества тромбоцитов (индекс APRI)

Оценка с помощью системы APRI является наиболее простым методом, который первоначально был разработан и апробирован у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и выраженным фиброзом печени (стадия \geq F3 по шкале Metavir) [5].

Позже были предприняты попытки применения данного метода для прогнозирования развития фиброза печени у пациентов с НАЖБП, но результаты подобных исследований оказались весьма неоднозначными. Так, в ретроспективном когортном исследовании 358 пациентов с подтвержденным по биопсии печени диагнозом НАЖБП показатель APRI > 1 был ассоциирован с вероятностью наличия выраженного фиброза в печени, однако при этом данный тест показал довольно низкую чувствительность (30%) при относительно высокой специфичности (92,8%) [14]. Кроме того, результаты других сравнительных исследований показали, что панель APRI имеет наименьшую диагностическую значимость в выявлении выраженных стадий фиброза при НАЖБП с AUROC от 0,67 до 0,78, по сравнению с BARD и FIB-4 [6, 34].

Следовательно, на сегодняшний день широкое внедрение в клиническую практику данной системы оценки в отношении прогнозирования фиброза печени у больных НАЖБП лимитировано ее низкой прогностической ценностью.

Диагностическая панель оценки фиброза у больных НАЖБП (NFS)

На сегодняшний день система подсчета NFS является самой изученной системой для оценки выраженных стадий фиброзных изменений в печени, с 2012 года рекомендована для применения в клинической практике Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [27], в 2015 году — Европейской ассоциацией по изучению печени [29].

По сравнению с другими существующими неинвазивными системами оценки фиброза, NFS является одной из наиболее надежных [34]. Данная диагностическая панель была разработана в процессе проведения многоцентрового исследования с участием 733 пациентов с НАЖБП, подтвержденной по результатам биопсии печени [16]. Показатели 480 пациентов были использованы для разработки системы подсчета, а показатели оставшихся 253 пациентов

были взяты для проверки эффективности применения данной системы.

В системе NFS оценивается шесть переменных: возраст, уровень глюкозы в плазме венозной крови, ИМТ, количество тромбоцитов, содержание альбумина и соотношение АсАТ/АлАТ в качестве независимых предикторов выраженного фиброза печени [16]. При создании NFS был применен множественный логистический регрессионный анализ с включением указанных выше переменных, и выделены два оптимальных диапазона, один из которых исключает наличие выраженного фиброза печени ($< -1,455$), а другой констатирует его наличие у пациента ($> 0,766$).

Диагностическая значимость системы NFS была подтверждена в исследовании S. McPherson и соавторов, сравнивающим между собой ряд неинвазивных систем для оценки наличия выраженного фиброза печени: FIB-4, BARD, отношение АсАТ/АлАТ и NFS, где последняя показала лучшие прогностические возможности с AUROC 0,81 (95% ДИ 0,71–0,91) [34].

Усиленный тест на фиброз печени (ELF)

Диагностическая система ELF-тест является упрощенным алгоритмом оригинального европейского теста на фиброз печени [17, 31] и применима при различных хронических заболеваниях печени. В данную систему входит оценка содержания аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP), тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 (ТИМП-1) и гиалуроновой кислоты.

Система ELF показала неплохие результаты в оценке выраженных стадий фиброза в печени (\geq F3) в когорте из 196 пациентов с показателем площади под ROC-кривой 0,90 (95% ДИ 0,84–0,96). При этом пороговое значение в 0,3576 балла обладало чувствительностью 80% и специфичностью 90% при диагностике выраженного фиброза печени [31]. Аналогичные результаты были получены в педиатрической практике у детей с ожирением и НАЖБП [31].

Имеются сведения о том, что тест ELF является хорошим предиктором смертности от цирроза печени, формирующегося в исходе хронических заболеваний печени, включая НАЖБП [17].

Кроме того, по результатам экономического анализа, применение сывороточной панели ELF оказалось наиболее рентабельным по сравнению с другими диагностическими панелями и методами визуализации, такими как эластография печени на аппарате «Фиброскан» или магнитно-резонансная эластография печени [21], что позволило включить использование данной системы оценки в современные европейские рекомендации по ведению больных с диффузными заболеваниями печени для скрининга фиброза печени. Однако в отечественной клинической практике этот метод не получил широкого распространения в связи с его недоступностью в большинстве регионов России.

Заключение

В настоящее время ведется активный поиск неинвазивных диагностических систем для оценки риска формирования и прогрессирования фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП [1]. В проведенных нами исследованиях было

показано, что диагностическую значимость в оценке фиброза печени могут иметь как клинические, так и лабораторные показатели. Согласно полученным результатам, наиболее информативными показателями, отражающими риск прогрессирования стадии фиброза F1 в стадию F2, оказались уровни липопротеидов низкой плотности, глюкозы, матриксной металлопротеиназы 9 и лептина в сыворотке крови; тогда как увеличение размеров печени при физикальном осмотре, уровень систолического артериального давления, наличие нарушений углеводного обмена, значения соотношений АЛТ/АсАТ и объем талии/объем бедер, а также концентрация ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови

являлись предикторами прогрессирования фиброза стадии F2 в стадию F3 [2].

Таким образом, проблема поиска неинвазивных высокоинформативных систем прогнозирования фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП является весьма актуальной, принимая во внимание имеющиеся ограничения в повседневном использовании биопсии печени и инструментальных методов диагностики фиброза, что ведёт к поиску новых неинвазивных систем диагностики для выработки наиболее высоковалидных и экономически обоснованных прогностических моделей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература:

1. Ахмедов В. А. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. А. Ахмедов, О. В. Гаусс // Доктор. Ру, Гастроэнтерология. — 2017. — № 2. — С. 9–12.
2. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / М. А. Ливзан, В. А. Ахмедов, Т. А. Кролевец [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — № 12. — С. 78–84.
3. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / G. B. Goh, M. R. Pagadala, J. Dasarathy [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2015. — Vol. 60. — P. 1825–1831.
4. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? / S. McPherson, Q. M. Anstee, E. Henderson [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25. — P. 652–658.
5. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / S. G. Sheth, S. L. Flamm, F. D. Gordon [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 44–48.
6. Calès P. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD / P. Calès, F. Lainé, J. Boursier // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50. — P. 165–173.
7. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis study / W. Sun, H. Cui, N. Li [et al.] // Hepatol. Res. — 2016. — Vol. 46. — P. 862–870.
8. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / G. Ruffillo, E. Fassio, E. Alvarez [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54. — P. 160–163.
9. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A. G. Shah, A. Lydecker, K. Murray [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1104–1112.
10. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, J. George, E. Bugianesi [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 26. — P. 1536–1543.
11. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease / S. A. Harrison, D. Oliver, H. L. Arnold [et al.] // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1441–1447.
12. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 55. — P. 2005–2023.
13. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2006. — Vol. 6. — P. 6.
14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 63. — P. 237–264.
15. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe / Z. M. Younossi, D. Blissett, R. Blissett [et al.] // Hepatology. — 2016. — Vol. 64. — P. 1577–1586.
16. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values / R. Lichtinghagen, D. Pietsch, H. Bantel [et al.] // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59. — P. 236–242.
17. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease / J. Parkes, P. Roderick, S. Harris [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 1245–1251.
18. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard, V. Mallet, B. Nalpas [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 32–36.
19. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up / M. Ekstedt, H. Hagström, P. Nasr [et al.] // Hepatology. — 2015. — Vol. 61. — P. 1547–1554.
20. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. — 2016. — Vol. 64. — P. 73–84.
21. Guideline Development Group. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance / J. Glen, L. Floros, C. Day [et al.] // BMJ. — 2016. — Vol. 354. — P. i4428.
22. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team / J. Dyson,

- B. Jaques, D. Chattopadhyay [et al.] // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 110–117.
23. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / P. Angulo, J. C. Keach, K. P. Batts [et al.] // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1356–1362.
 24. Kaswala D. H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016 / D. H. Kaswala, M. Lai, N. H. Afdhal // *Dig. Dis. Sci.* — 2016. — Vol. 61. — P. 1356–1364.
 25. Liver fibrosis in overweight patients / V. Ratziu, P. Giral, F. Charlotte [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 1117–1123.
 26. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, D. E. Kleiner, S. Dam-Larsen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 149. — P. 389–397.
 27. The NAFLD fibrosis score: noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini [et al.] // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45. — P. 846–854.
 28. NAFLD in Asia — as common and important as in the West / G. C. Farrell, V. W. Wong, S. Chitturi // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 307–318.
 29. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers / I. N. Guha, J. Parkes, P. Roderick [et al.] // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 455–460.
 30. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Calès, F. Oberti, S. Michalak [et al.] // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 1373–1381.
 31. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 160–167.
 32. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. S. Siddiqui, K. R. Patidar, S. Boyett [et al.] // *Liver Int.* — 2016. — Vol. 36. — P. 572–579.
 33. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients / R. P. Myers, Y. Benhamou, F. Imbert-Bismut [et al.] // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17. — P. 721–725.
 34. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson, S. F. Stewart, E. Henderson [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1265–1269.
 35. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C. T. Wai, J. K. Greenon, R. J. Fontana [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 518–526.
 36. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / H. Cichoż-Lach, K. Celinski, B. Prozorow-Król [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2012. — Vol. 18. — P. 735–740.
 37. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / J. Raszeja-Wyszomirska, B. Szymanik, M. Qawniczak [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 67.
 38. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population / Y. Sumida, M. Yoneda, H. Hyogo [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 2.

УДК 616.36-003.826-006.324-036

RU Перспективные направления неинвазивной диагностики фиброзных изменений в печени при неалкогольной жировой болезни

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, диагностика, информативность, метаболический синдром, оценка

Обзорная статья посвящена анализу имеющихся на сегодняшний день неинвазивных систем диагностики для прогнозирования формирования фиброзных изменений печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Проведен анализ преимуществ и возможных ограничений каждой из имеющихся диагностических систем.

EN Perspective directions of non-invasive diagnostics of fibrosive changes in the liver upon non-alcoholic fatty liver disease

V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, diagnosis, informative value, metabolic syndrome, evaluation

The review is devoted to the analysis of currently available non-invasive diagnostic systems for predicting the formation of fibrous changes in the liver of patients with non-alcoholic fatty liver disease. The advantages and possible limitations of each of the available diagnostic systems are analyzed.

УДК 616.36-003.826-006.324-036

UA Перспективні напрямки неінвазивної діагностики фіброзних змін у печінці за неалкогольної жирової хвороби

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, діагностика, інформативність, метаболічний синдром, оцінка

Оглядова стаття присвячена аналізу наявних на сьогоднішній день неінвазивних систем діагностики для прогнозування формування фіброзних змін печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. Проведено аналіз переваг і можливих обмежень кожної з наявних діагностичних систем.

Ю-Тріп

УЛІНАСТАТІН 100 000 МО

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



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

Витяг з інструкції до медичного застосування лікарського засобу Ю-Тріп

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

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

Представництво

«БХАРАТ СІРАМС енд ВАКЦИНС ЛІМІТЕД в Україні.

Місцезнаходження: 02160, м. Київ,

проспект Возз'єднання, 15 офіс 221.

Тел: +3044 568 53 63. Моб: +38 067 452 75 32;

+38 063 641 75 70; +38 050 348 17 59

E-mail: bespalko.yulia@bharatserums.com

Website: www.bharatserums.com



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

01.11.2016

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



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

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

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

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

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

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

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

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

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

Дети. Креон® можно применять детям.

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

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

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

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

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

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

Категория отпуска. Без рецепта.

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

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

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

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

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

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

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