

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №6 от 26.03.2018 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 периодиче-
ских изданий Украины «Наукова періодика України» Наци-
ональной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского,
в наукометрические базы данных e-library.ru, Science Index

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория Медицинского Бизнеса»

Руководитель проекта: Труш Е. Н.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 2000 экз.

Подписано в печать: _____ 2018

№ заказа: _____

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. Христинич, Черновцы, Украина

О. В. Швеиц, Киев, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В. В. Аржаев, Черкассы, Украина

Э. И. Архий, Ужгород, Украина

О. Я. Бабак, Харьков, Украина

О. А. Бондаренко, Львов, Украина

Л. В. Винокурова, Москва, Россия

А. Э. Дорофеев, Киев, Украина

Н. В. Драгомирецкая, Одесса, Украина

Л. В. Журавлёва, Харьков, Украина

М. М. Каримов, Ташкент, Узбекистан

А. П. Кошель, Томск, Россия

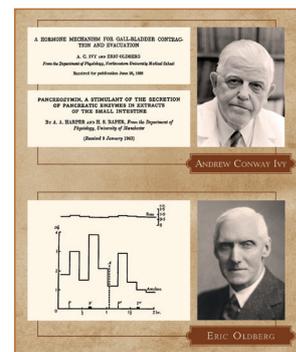
Е. Ю. Плотнокова, Кемерово, Россия

О. П. Ревко, Чернигов, Украина

И. Н. Скрипник, Полтава, Украина

Г. М. Ходжиматов, Андижан, Узбекистан

НА ОБЛОЖКЕ



Через 26 лет после открытия секрета **A. C. Ivy** (вверху справа) и **E. Oldberg** из Северо-Западного университета, изучая ткань желчного пузыря, обнаружили регуляторный гормон холецистокинин. В дальнейшем было показано, что этот гормон обладает стимулирующим эффектом на панкреатическую секрецию (отсюда второе название этого гормона — панкреозимин). В своей статье в *«American Journal of Physiology»* (1928) (вверху слева) Ivy и Oldberg продемонстрировали, что экстракт слизистой оболочки верхнего отдела кишечника стимулирует сокращение желчного пузыря и способствует эвакуации из него желчи. Последующие серии исследований позволили подтвердить гормональную природу вещества, содержащегося в экстракте, и в дальнейшем гормон был назван холецистокинином. Через 15 лет в публикации в *«Journal of Physiology»* (в центре слева) Harper и Raper из Манчестера (Великобритания) сообщили о веществе, полученном из слизистой оболочки тонкой кишки, которое при внутривенном введении приводит к повышенной секреции панкреатических ферментов (в частности, амилазы). **H. S. Raper** (внизу справа) из Йоркшира возглавлял кафедру физиологии университета в Манчестере. Он и Harper исследовали роль поджелудочной железы в переваривании жиров. В левой нижней части коллажа представлена репродукция рисунка из публикации 1943 г., отображающая минутный дебит амилазы (ось ординат) с течением времени (двухчасовой период) у кошек с удаленными висцеральными ветвями и дорсальным стволом блуждающего нерва. Четко прослеживается ответ амилазы на введение панкреозимина (P и P'), а также ингибирующий эффект инъекции атропина сульфата (A). Могли ли независимые группы исследователей по обе стороны Атлантики понять, что два обнаруженных ими вещества (одно — стимулирующее сокращение желчного пузыря, а второе — секрецию ферментов поджелудочной железы) были фактически идентичными? В 1966 г. Jorges, беглый российский генерал, который занялся биохимией, и Viktor Mutt из Стокгольма «разрубили» этот гордиев узел! *Ipsa facto* (в силу самого факта) — единственный гормон для гармоничного действия: сложенного пищеварения под действием панкреатического секрета и желчи.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



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

ОБЗОРЫ

Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита А. А. Литвин, А. А. Филатов, С. И. Сычев, А. С. Прокопцов.....	4
---	---

Заместительная ферментная терапия и качество, продолжительность жизни больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, В. С. Рахметова	10
--	----

Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту О. С. Земляк, Л. С. Бабінець.....	17
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы после острого панкреатита: долгосрочное наблюдение J. Tu, J. Zhang, L. Ke, Y. Yang, Q. Yang, G. Lu, B. Li, Z. Tong, W. Li, J. Li.....	21
--	----

Хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк.....	32
---	----

Первый опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы Т. В. Дибина, А. П. Кошель, Е. С. Дроздов, С. С. Клоков	41
--	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай) Л. Г. Вологжанина, И. В. Петухова	47
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина	51
---	----

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева	63
---	----

Клиническое наблюдение исхудания психогенного генеза после колэктомии Н. Б. Губергриц, К. Ю. Линевская, К. А. Воронин	72
---	----

Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, Л. А. Ярошенко, В. С. Рахметова	84
--	----



Дорогие коллеги!

Третий номер нашего журнала выходит после юбилейной — 50-й встречи Европейского Клуба панкреатологов в Берлине. Встреча прошла прекрасно: торжественные мероприятия, научные сессии, встречи коллег, обмен информацией. Украинские панкреатологи показали себя достойно. Но о конгрессе подробнее в следующем номере журнала.

Настоящий номер открывается принципиальным современным обзором д-ра мед. наук А. А. Литвина с соавт. (Калининград — Гомель) о системах оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита. Таких систем существует множество, разрабатываются новые. Вероятно, они не во всём удовлетворяют практических врачей. Авторы провели анализ систем, выделили преимущества и недостатки, показали, в каких случаях какую систему следует предпочесть.

Наша статья о качестве жизни больных хроническим панкреатитом, возможности её улучшения включает критический обзор литературы, результатов доказательных исследований. Показано, какие ферментные препараты, в каких дозах и в течение какого времени следует назначать, чтобы существенно улучшить качество жизни пациентов.

Ученик проф. Л. С. Бабинца (Тернополь) А. С. Земляк проанализировал роль метаболического ацидоза в патогенезе хронического панкреатита, глубоко изучив литературу по этому вопросу.

Раздел «Оригинальные исследования» включает результаты трёх работ. Безусловно, очень важными для практики являются результаты исследования китайских коллег о функциональной недостаточности поджелудочной железы после острого панкреатита. К сожалению, врачи часто не обращают внимания на этот аспект, что приводит к снижению качества жизни больных.

Как всегда, интересное и оригинальное исследование провели проф. Т. Н. Христинич с соавт. (Черновцы). Получены интересные результаты об изменениях липидного спектра крови у больных с сочетанием хронического панкреатита и ишемической болезни сердца.

Коллеги из Томска представили перспективные возможности дифференциальной диагностики кист поджелудочной железы с помощью ультразвуковой эластографии.

Поучительное клиническое наблюдение нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы описали канд. мед. наук Л. Г. Вологжанина с соавт. (Пермь). На примере конкретного клинического случая проанализированы трудности и ошибки диагностики.

В разделе «Не только панкреатология» помещена великолепная проблемная статья проф. Я. С. Циммермана с соавт. (Пермь) о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Как всегда, Яков Саулович не во всём соглашается с общепринятыми взглядами и положениями, представляет собственную оригинальную и обоснованную позицию.

Проф. Е. Ю. Плотникова (Кемерово) — известный гастроэнтеролог, специалист по синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке и другим вопросам гастроэнтерологии. В настоящем номере «Вестника» опубликована статья о связи указанного выше синдрома с функциональной диспепсией.

И, наконец, включает журнал наше клиническое наблюдение развития кахексии психогенного генеза. Особенностью случая является связь по времени, но не патогенетическая, с колэктомией. Эта связь и явилась «камнем преткновения» при проведении дифференциальной диагностики.

Желаю всем коллегам благополучия, здоровья, мира!

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

Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита

А. А. Литвин¹, А. А. Филатов², С. И. Сычев¹, А. С. Прокопцов¹

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

²Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Ключевые слова: острый панкреатит, шкалы оценки тяжести, системы EASY и PROMISE, стратификация, прогнозирование

Введение

Острый панкреатит (ОП) является одной из наиболее тяжелых патологий системы пищеварения и приводит к значительному числу неблагоприятных исходов лечения гастроэнтерологической патологии [1, 11, 21, 24]. Особо остро стоит проблема своевременной диагностики и объективизации степени тяжести ОП, а также прогнозирования его исходов. Существующие «традиционные» шкалы определения тяжести ОП, такие как Ranson [27], Glasgow (Imrie) [26], SIRS [19], APACHE II [8] и прочие, хоть и являются ценными диагностическими критериями на госпитальном этапе, не полностью удовлетворяют требованиям практической медицины [12, 18]. Так, например, шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II требуют определения сложных показателей и параметров, выходящих за пределы возможностей приемных отделений госпиталей или небольших больниц в целом [2, 7, 12]. В свою очередь, системам Ranson и Glasgow для оценки тяжести течения ОП требуется не менее 48 часов, что приводит к задержке в оказании интенсивной терапии (так называемой «терапии обрыва») пациентам с тяжелым ОП. А вот шкала APACHE II и вовсе создавалась для оценки состояния и прогноза лечения реанимационных пациентов в целом, а не специально для ОП, что также снижает ее диагностическую точность и специфичность. Отметим также Ревизованную классификацию ОП (Атланта, 1992–2012), которая довольно хорошо себя показала в диагностике ОП и его осложнений, однако не решила проблему раннего (досуточного) выявления тяжелых форм болезни — для установления диагноза тяжелого ОП требуется либо проведение компьютерной томографии органов брюшной полости, либо наличие у больного полиорганной недостаточности более 48 часов [5, 15].

Кроме того, с появлением новых критериев тяжести ОП, которые не учтены в «традиционных» диагностических системах, актуальность новых шкал предсказуемо повышается [2, 12]. В связи с этим врачи-исследователи разных стран продолжают работу над ранним выявлением тяжелых форм ОП с учетом

появившихся современных возможностей диагностики и лечения. Причем на первый план к разрабатываемым диагностическим системам выносятся следующие требования: 1) простота в использовании и интерпретации результатов; 2) информативность; 3) надежность и достоверность, подтвержденная клиническими исследованиями в условиях практической медицины [3].

Целью статьи явился обзор литературы, посвященной новым диагностическим шкалам определения тяжести и прогнозирования ОП.

Подбор литературы был проведен за десятилетний период по электронным информационным базам данных PubMed с использованием строки поиска: Scoring [All Fields] AND acute [All Fields] AND ("pancreatitis" [MeSH Terms] OR "pancreatitis" [All Fields])) AND ("2008/02/20"[PDat]: "2018/02/20"[PDat]; а также eLibrary: «шкалы» И «острый панкреатит» в эти же сроки публикации. В ходе первоначального поиска были отобраны 208 публикаций в базе данных PubMed и 104 в базе данных eLibrary.

По результатам проведенной обработки и анализа найденных статей выявлен ряд современных диагностических систем прогнозирования тяжелого ОП.

A. Brown et al. (2007) опубликовали статью с оценкой шкалы Panc 3, предложенной ими для диагностики тяжести ОП [23]. На клиническом материале, состоящем из 393 случаев ОП, были вычислены коэффициенты отношения правдоподобия для каждого возможного фактора риска тяжелого ОП. В итоге в шкалу Panc 3 вошли три наиболее информативных критерия: уровень гематокрита сыворотки крови более 44%, индекс массы тела более 30 кг/м² и наличие плеврального выпота при выполнении рентгенографии грудной клетки. Авторы изучили эффективность предложенной ими шкалы на клиническом материале, состоящем из 238 случаев ОП. По их данным, шкала Panc 3 проста и удобна для прогнозирования тяжелого ОП. Уровень гематокрита сыворотки крови оказался самым информативным критерием тяжелого ОП. А комбинация из указанных трех предикторов

явилась прогностически самой точной для определения тяжелых форм ОП [23].

V. K. Singh et al. (2009), используя метод регрессионного анализа с помощью «дерева решений», разработали клиническую систему оценки тяжести ОП BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) [1]. Система подсчета баллов была получена по данным, собранным в результате анализа 17 992 случаев ОП из 212 больниц в 2000–2001 годах. Новая оценочная шкала была подтверждена при обработке 18 256 случаев ОП, собранных из 177 больниц в 2004–2005 годах. Проведенный анализ выявил пять наиболее информативных переменных для определения тяжести ОП и прогнозирования внутрибольничной смертности: уровень мочевины крови >25 ммоль/л, нарушение сознания, SIRS (ССВО), возраст >60 лет, наличие плеврального выпота. Показатели оценивались в первые сутки пребывания пациента в стационаре. Летальность варьировала от 20% и более в группе с самым высоким риском летальности до менее 1% в группе с наименьшим риском. Точность определения тяжести ОП была сопоставима с APACHE II — AUC BISAP составил 0,82 (95% ДИ от 0,79 до 0,84), AUC APACHE II — 0,83 (95% ДИ от 0,80 до 0,85) [1].

В 2011 году группой исследователей из Каролинского университета (Швеция) опубликованы результаты изучения информативности предложенной ими шкалы HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score). Авторы на основании анализа данных о всех госпитализированных пациентах ($n=531$) с ОП за период с 2004 по 2009 год выявили наибольшую информативность следующих критериев — тяжесть перитонита, уровень гематокрита и уровень креатинина в сыворотке крови. Специфичность шкалы HAPS для прогнозирования нетяжелого ОП составила 96,3% (95% ДИ: 81,0–99,9) с соответствующим положительным прогностическим значением 98,7% (95% ДИ: 93,1–100). По мнению авторов, шкала HAPS — это информативный способ выявления нетяжелого ОП и может быть дополнительным инструментом в клинической дифференцировке различных форм ОП на ранних сроках [32].

V. Andersson et al. (2011) из 23 потенциальных показателей тяжести ОП с помощью искусственных нейронных сетей, которые в настоящее время получают большое распространение в анализе Big Data, отобрали шесть наиболее информативных параметров: продолжительность болевого приступа, уровень креатинина крови, гемоглобина, активность аланинаминотрансферазы, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и количество лейкоцитов крови. Авторы провели ретроспективный анализ результатов лечения 208 пациентов с ОП (с 2002 по 2005 г., $n=139$, с 2007 по 2009 г., $n=69$). Тяжесть ОП определялась в соответствии с критериями, предложенными на конференции по ОП в Атланте. Площадь под ROC-кривой у нейросетевой модели составила 0,92 (95% ДИ: 0,85–0,99), 0,84 (0,76–0,92) — у логистической регрессии ($P=0,030$, χ^2) и 0,63 (0,50–0,76) — при оценке тяжести ОП с помощью APACHE II ($P<0,001$, χ^2). Авторы заключили, что разработанная ими шкала на основании полученных при

поступлении пациента в стационар данных является достаточно точной для определения тяжести и прогнозирования исходов ОП [25].

Международной исследовательской группой во главе с E. de-Madaria в настоящее время изучается информативность шкалы PROMISE (Patient Reported Outcomes in the acute pancreatitis) [28]. Эта шкала сформирована на основании симптомов/жалоб самих пациентов с ОП. Участники исследования PROMISE изучают две гипотезы: 1) на основании субъективных жалоб пациента возможно определить тяжесть ОП согласно Ревизованной классификации ОП (Атланта 2012): тяжелый, средней тяжести и легкий ОП; 2) увеличение баллов по шкале PROMISE коррелирует с последующим уменьшением качества жизни, оцениваемого с помощью системы EORTC-30 QoL [28]. Переменными для PROMISE Study являются следующие жалобы больных: 1) опоясывающие боли в животе; 2) вздутие живота; 3) диспепсия; 4) неотхождение стула, газов; 5) тошнота и/или рвота; 6) жажда; 7) общая слабость. Каждый элемент шкалы оценивается по 10-балльной шкале в течение суток от момента госпитализации: от 0 — отсутствие симптома до 10 — максимальная выраженность симптома.

Шкала PROMISE является практическим применением принципов PROMs. PROMs (Patient Reported Outcomes Methods — методы оценки исходов заболевания на основе ответов пациента) определяется как любой отчет о жалобах и состоянии пациента без интерпретации врачом-исследователем. В системе PROMs пациент рассматривается как субъект лечебного процесса. Данные о состоянии пациента поступают непосредственно от него самого. Суть данного подхода заключается в отсутствии всякого рода вмешательств в обработку данных о тяжести состояния пациента [22]. На первом этапе исследования PROMISE был сформирован перечень основных жалоб пациента в соответствии с принципами PROMs. Исследовательской группой были учтены симптомы ОП, которые больше всего беспокоили пациентов. На втором этапе исследования, в котором принимают участие авторы статьи, изучается применимость этой шкалы на примере международной когорты пациентов. Дизайн исследования представляет собой проспективное международное многоцентровое исследование. Предметом исследования являются все пациенты, поступившие с ОП в участвующие центры исследования и соответствующие критериям включения. При этом сбор переменных имеет ряд особенностей. Пациент включается в выборку в течение первых 24 часов от момента госпитализации в стационар. После получения информированного согласия проводится оценка анамнеза и клинической картины заболевания. Шкала PROMISE определяется при поступлении пациента в приемное отделение, в первые 24 часа госпитализации, затем спустя 48 часов, далее на 5, 7, 12–15, 16–30-е сутки, затем спустя 15 суток (± 2 суток) после выписки (вместе со шкалой EORTC QLQ-C30).

Шкала PROMISE имеет ряд как преимуществ, так и недостатков. С одной стороны, на достоверность результатов, полученных с помощью шкалы PROMISE,

могут влиять как немотивированная аггравация, так и отрицание или уменьшение выраженности каких-либо жалоб. С другой стороны, использование шкалы является максимально простым, не требует специального обучения и проведения дополнительных клинико-лабораторных исследований. Использование данной шкалы возможно позволит сократить длительность определения тяжести ОП и может стать хорошим дополнением к стандартной диагностике. При подтверждении в ходе исследования информативности шкалы ее можно будет использовать для оценки эффективности новых методов лечения ОП. Кроме того, очевидным достоинством данного подхода к диагностике заболевания является переход пациента из объекта в субъект лечебного процесса. Пациент сам «устанавливает» тяжесть своего состояния, что в ряде случаев может помочь установить более прочные и доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом, а также повысить приверженность пациента лечению [22, 28]. Предварительные результаты исследования позволяют заключить, что шкала PROMISE, составленная на основании жалоб пациентов с ОП, может использоваться в качестве количественного показателя в оценке тяжести ОП и эффективности его лечения, а также в оценке прогноза качества жизни пациентов.

G. I. Papachristou et al. (2017) создали многоцентровой международный консорциум для полномасштабного изучения ОП и разработки платформы для будущих рандомизированных клинических исследований у больных ОП. В 2014 году был сформирован регистр пациентов с ОП для изучения новых методов лечения — APPRENTICE (Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience) [6]. Были разработаны подробные интернет-опросники для проспективного сбора информации по всем ключевым пунктам диагностики и лечения ОП. В исследовании участвуют 20 клиник (8 в США, 5 в Европе, 3 в Южной Америке, 2 в Мексике и 2 в Индии), проспективно зарегистрированы 509 пациентов с ОП. Исследование APPRENTICE продемонстрировало возможность и необходимость создания большого проспективного многоцентрового регистра пациентов для изучения ОП. Анализ собранных данных может обеспечить более глубокое понимание проблемы ОП и будет служить хорошей платформой для рандомизированных клинических исследований [6].

Венгерский панкреатологический клуб в 2015 году инициировал проспективное многоцентровое когортное исследование EASY (Early Achievable Severity) [20]. Цель исследования — разработать простую и точную систему клинического скрининга и дифференциальной диагностики ОП, которая может использоваться даже в небольших больницах с ограниченным доступом к диагностическим возможностям. Основной особенностью исследования является попытка рандомизации пациентов с ОП по доступным клиническим и лабораторным параметрам в первые часы от момента поступления в стационар (не позднее 6–12 часов). При этом первостепенной задачей ставится диагностирование как раз тяжелого ОП, при котором исход заболевания и смертность зависят именно от правильно

начатой как можно более ранней интенсивной терапии. В качестве исходных параметров было взято 29 клинических и лабораторных критериев: анамнестические — ОП в анамнезе, употребление алкоголя, нарушения жирового обмена, курение, сопутствующие заболевания; физикальные — возраст, индекс массы тела, болезненность или напряжение брюшной стенки, ЧСС, температура тела, частота дыхания, артериальное давление крови, уровень сознания по шкале Glasgow; лабораторные — количество лейкоцитов крови, уровень гематокрита, альбумина, С-реактивного белка, глюкозы, мочевины, креатинина, амилазы, натрия, калия, кальция крови, активность аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, скорость клубочковой фильтрации; визуализационные — плевральный выпот или инфильтрация легочной ткани, свободная жидкость в брюшной полости. Из перечисленных параметров на первом этапе исследования (900 пациентов) будут валидизированы 5–10 наиболее информативных и прогностически значимых показателей. На втором этапе с помощью отобранных параметров будет проспективно проведена стратификация 300 новых пациентов с ОП, а затем сопоставлены прогнозируемые результаты течения заболевания с помощью EASY и реальные клинические исходы. Разрабатываемый индекс EASY имеет высокий потенциал для практического применения и может дать возможность простой и доступной стратификации пациентов с ОП [20].

Обсуждение

В литературе существует достаточно много исследований, сравнивающих эффективность традиционных шкал оценки тяжести ОП [10, 14, 16]. В одной из последних публикаций J. H. Cho et al. (2015) ретроспективно проанализировали проспективно собранные клинические данные у 161 пациента с ОП и сравнили точность следующих шкал: Ranson, APACHE II, BISAP, CTSI, а также уровень С-реактивного белка (полученный в течение 24 часов от момента госпитализации (CRP24)) [22]. Прогностическая точность каждой системы подсчета была измерена с помощью AUC ROC — площади под ROC-кривой. У 21 больного (13%) с ОП был определен тяжелый ОП, 3 пациента (2%) умерли. Статистически значимый порог разделения (cut off) для диагностики тяжелого ОП был определен следующим образом: Ranson ≥ 3 , BISAP ≥ 2 , APACHE II ≥ 8 , CTSI ≥ 3 и CRP24 $\geq 21,4$. AUC для Ranson составила 0,69 (95% ДИ: 0,62–0,76), для BISAP — 0,74 (95% ДИ: 0,66–0,80), для APACHE II — 0,78 (95% ДИ: 0,70–0,84), для CTSI — 0,69 (95% ДИ: 0,61–0,76), для CRP24 — 0,68 (95% ДИ: 0,57–0,78). Шкала APACHE II, по данным авторов, продемонстрировала наивысшую точность для прогнозирования тяжелого ОП, однако статистически значимых парных различий не наблюдалось между APACHE II и другими системами оценки, включая CRP24. Таким образом, различные шкалы тяжести продемонстрировали схожую прогностическую точность для определения тяжести ОП. По мнению авторов, для повышения точности прогнозирования тяжести ОП необходима разработка шкалы-модели, построенной на новых принципах [17].

Задача определения тяжести ОП особо остро стоит на уровне приемного отделения. D. C. Kuo et al. (2015) оценили эффективность традиционных и некоторых новых систем прогнозирования тяжести ОП в приемном отделении [7]. Авторы сравнили шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II, CTSI, BISAP, Panc 3, HAPS, Japan Severity Score (JSS), а также некоторые возможные предикторы в виде одной переменной. Эти параметры могут быть использованы для стратификации пациентов с ОП, поступивших в приемное отделение. По данным авторов, новые системы оценки тяжести ОП, такие как BISAP, Panc 3, HAPS и JSS, могут эффективно использоваться для прогнозирования тяжести ОП и даже несколько превосходят ранее предложенные «традиционные» шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II. Однофакторные предикторы, такие как гематокрит сыворотки крови, мочевины крови, признаки легочной инфильтрации по данным рентгенографии, С-реактивный белок и прокальцитонин, хорошо коррелируют с тяжестью ОП. По данным авторов, требуются дальнейшие исследования по выявлению информативных сочетаний различных предикторов тяжести ОП, особо необходимых на уровне приемного отделения для решения тактических вопросов — амбулаторного лечения для части пациентов с легким ОП, госпитализации в стационар больных с ОП средней тяжести, направление в отделение интенсивной терапии пациентов с тяжелым ОП [7]. Системы оценки BISAP, HAPS и предикторы с одной переменной могут помочь в принятии решений из-за их простоты использования и применимости в течение первых 24 часов.

Таким образом, в настоящее время идет интенсивный поиск новых путей стратификации ОП. Подключаются возможности искусственного интеллекта [2, 4, 9, 30], используется технология Big Data в виде объединения большого массива данных многоцентровых исследований (APPRENTICE) [6, 13, 31], изучается технология PROMs (Patient Reported Outcome Measures) — оценка тяжести заболевания на основании жалоб больного (PROMISE Study) [22, 28], используются данные и традиции отдельных регионов для поиска наиболее информативных критериев тяжести ОП (EASY Study — многоцентровое исследование в странах Центральной и Восточной Европы под руководством Венгерского панкреатологического клуба) [20].

Заключение

В настоящее время в медицинской литературе представлено большое количество как традиционных, так и новых шкал оценки тяжести ОП. Продолжающийся поиск новых моделей дифференциальной диагностики различных форм данного заболевания свидетельствует об отсутствии простой и универсальной оценочной методики, полностью удовлетворяющей требованиям практической медицины. Вместе с тем многоцентровые клинические исследования по разработке современных прогностических и диагностических систем, в том числе EASY и PROMISE, в которых мы принимаем участие, позволяют позитивно оценивать перспективы выявления эффективных путей стратификации ОП.

Сведения о конфликте интересов — конфликт интересов отсутствует.

Информация об источниках финансирования — источники финансирования отсутствуют.

Литература:

1. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов, А. А. Гришин. — М.: ВИДАР, 2013.
2. Литвин А. А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, О. Г. Жариков, В. А. Ковалев // Врач и информационные технологии. — 2012. — № 2. — С. 54–63.
3. Литвин А. А. Системы поддержки принятия решений в хирургии / А. А. Литвин, В. А. Литвин // Новости хирургии. — 2014. — № 1. — С. 96–100.
4. Лutfарахманов И. И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом / И. И. Лutfарахманов, П. И. Миронов // Практическая медицина. — 2016. — № 5 (97). — С. 21–24.
5. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62, No 1. — P. 102–111.
6. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE) : an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis / G. I. Papachristou, J. D. Machado, T. Stevens [et al.] // Ann. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 30, No 1. — P. 106–113.
7. Acute Pancreatitis: What's the Score? / D. C. Kuo, A. C. Rider, P. Estrada [et al.] // J. Emerg. Med. — 2015. — Vol. 48, No 6. — P. 762–770.
8. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // Crit. Care Med. — 1985. — Vol. 13, No 10. — P. 818–829.
9. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis / Y. Fei, J. Hu, W. Q. Li [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2017. — Vol. 15, No 3. — P. 439–445.
10. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure / J. Y. Park, T. J. Jeon, T. H. Ha [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2013. — Vol. 12, No 6. — P. 645–650.
11. Beger H. G. Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management / H. G. Beger, M. Buchler. — Springer Science & Business Media, 2012.

12. Chauhan S. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis / S. Chauhan, C. E. Forsmark // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 2. — P. 443–445.
13. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine / C. Castaneda, K. Nalley, C. Mannion [et al.] // *J. Clin. Bioinform.* — 2015. — Vol. 5. — P. 4.
14. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G. I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 2. — P. 435–441; quiz 442.
15. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / R. Mounzer, C. J. Langmead, B. U. Wu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 142, No 7. — P. 1476–1482; quiz e15–16.
16. Comparison of predictive systems in severe acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification / K. J. Lee, H. M. Kim, J. S. Choi [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45, No 1. — P. 46–50.
17. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J. H. Cho, T. N. Kim, H. H. Chung, K. H. Kim // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, No 8. — P. 2387–2394.
18. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57, No 12. — P. 1698–1703.
19. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, No 11. — P. 1247–1251.
20. Hritz I. Early Achievable Severity (EASY) index for simple and accurate expedite risk stratification in acute pancreatitis / I. Hritz, P. Hegyi // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 24, No 2. — P. 177–182.
21. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 4, Suppl. 2. — P. e1–15.
22. International Alliance of Patients' Organizations. what is patient-centered health care? A review of definitions and principles. — 2nd ed. — London : IAPO, 2007. — P. 1–34.
23. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis / A. Brown, T. James-Stevenson, T. Dyson, D. Grunkenmeier // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41, No 9. — P. 855–888.
24. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. — John Wiley and Sons Ltd., 2009.
25. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks / B. Andersson, R. Andersson, M. Ohlsson, J. Nilsson // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11, No 3. — P. 328–335.
26. Prognostic factors in acute pancreatitis / S. L. Blamey, C. W. Imrie, J. O'Neill [et al.] // *Gut.* — 1984. — Vol. 25, No 12. — P. 1340–1346.
27. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1974. — Vol. 139, No 1. — P. 69–81.
28. The PROMISE Study. Точка доступа: <https://promisepancreatitis.com/> Дата доступа: 20.02.18.
29. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 4. — P. 966–971.
30. Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / W. D. Hong, X. R. Chen, S. Q. Jin [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* — 2013. — Vol. 68, No 1. — P. 27–31.
31. The use of intelligent database systems in acute pancreatitis — a systematic review / M. van den Heever, A. Mittal, M. Haydock, J. Windsor // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14, No 1. — P. 9–16.
32. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis / V. Oskarsson, M. Mehrabi, N. Orsini [et al.] // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11, No 5. — P. 464–468.

УДК 616.37-002.1-036/-037.001.33"312"

RU Современные системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита

А. А. Литвин¹, А. А. Филатов², С. И. Сычев¹, А. С. Прокопцов¹

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

²Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Ключевые слова: острый панкреатит, шкалы оценки тяжести, системы EASY и PROMISE, стратификация, прогнозирование

Статья является обзором литературы по новым системам оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита. Авторы приводят современные литературные данные об эффективности различных новых шкал, а также сведения о разработанных системах, проходящих клиническую проверку информативности в определении тяжести острого панкреатита.

EN New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis

A. A. Litvin¹, A. A. Filatov², S. I. Sychev¹, A. S. Prokoptsov¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Key words: acute pancreatitis, severity scales, EASY and PROMISE systems, stratification, prognosis

The article is a review of the literature on new systems for assessing the severity and predicting the outcomes of acute pancreatitis. The authors cite current literature data on the effectiveness of various new scales, as well as information on developed systems that undergo a clinical information test in determining the severity of acute pancreatitis.

УДК 616.37-002.1-036/-037.001.33"312"

UA Сучасні системи оцінки тяжкості та прогнозування результатів гострого панкреатиту

А. А. Литвин¹, О. А. Філатов², С. І. Сичев¹, О. С. Прокопцов¹

¹Балтійський федеральний університет ім. І. Канта, Калінінград, Росія

²Гомельська обласна клінічна лікарня, Гомель, Білорусь

Ключові слова: гострий панкреатит, шкали оцінки тяжкості, системи EASY і PROMISE, стратифікація, прогнозування

Стаття є оглядом літератури щодо нових систем оцінки тяжкості та прогнозування результатів гострого панкреатиту. Авторі наводять сучасні літературні дані про ефективність різних нових шкал, а також відомості про розроблені системи, що проходять клінічну перевірку інформативності у визначенні тяжкості гострого панкреатиту.

Заместительная ферментная терапия и качество, продолжительность жизни больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. Е. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, качество жизни, продолжительность жизни, заместительная ферментная терапия

Мальабсорбция и мальнутриция, развивающиеся при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), ассоциируются далеко не только с жалобами на послабление стула,

метеоризм, но и с гораздо более серьезными последствиями, которые приводят к увеличению заболеваемости и уменьшению продолжительности жизни (рис. 1) [1, 3, 23].

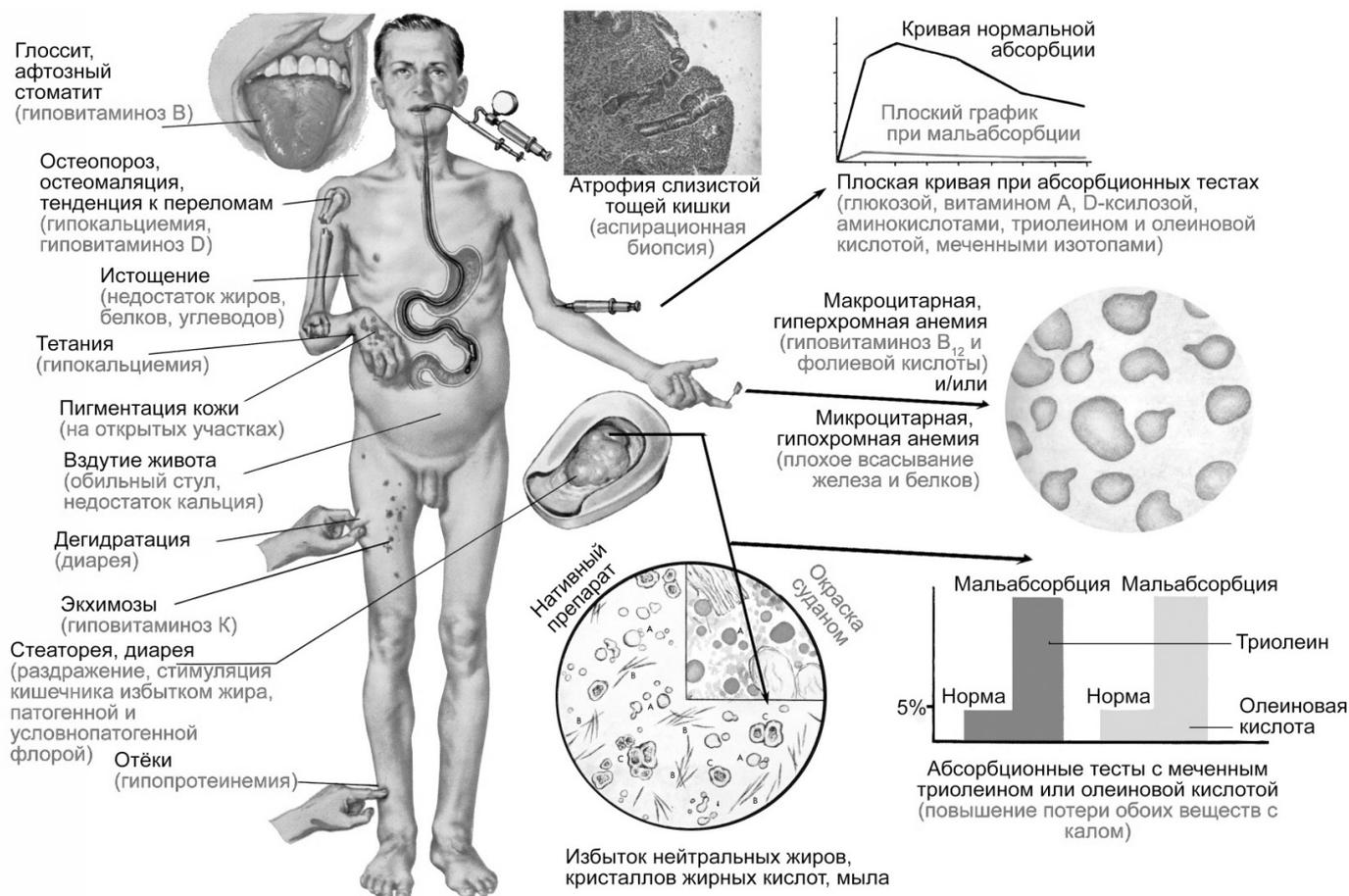


Рис. 1. Симптомы мальнутриции при ВНПЖ (по F. H. Netter, 2001 [14]).

Так, при ВНПЖ повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие неблагоприятных изменений липидного спектра крови, развиваются астенция, гиповитаминозы (особенно А, D, Е, К), патология кожи, волос, ногтей, энцефалопатия, анемия, снижается минеральная плотность костей, нарушается иммунитет и т. д. [6, 10, 19]. Кроме того, ВНПЖ может протекать «под маской» других заболеваний, например синдрома раздраженной кишки [22].

При муковисцидозе и хроническом панкреатите (ХП) развивается первичная ВНПЖ, т. е. ВНПЖ, связанная с патологией, уменьшением объема паренхимы и функциональных возможностей поджелудочной железы (ПЖ). Этот же вариант ВНПЖ возникает при обструкции панкреатического протока опухолью, а также после резекции ПЖ или панкреатэктомии. Вторичная ВНПЖ связана с патологией других органов. Так, целиакия приводит к снижению стимуляции ПЖ, а при синдроме Золлингера – Эллисона ферменты ПЖ инактивируются. Нарушение стимуляции панкреатической секреции формируется после резекции желудка, тонкой кишки, гастрэктомии. Вторичная ВНПЖ имеет место при холестазах, нарушении оттока желчи из-за снижения эмульгирования жиров и создания условий для реализации активности панкреатической липазы [7].

ВНПЖ, безусловно, приводит к снижению качества жизни, повышению летальности (рис. 2) и к уменьшению продолжительности жизни [17, 20].



Рис. 2. Летальность при ХП (по U. C. Bang et al., 2014 [13]).

В настоящем обзоре представлен анализ доказательств эффективности ВНПЖ в отношении повышения качества жизни и увеличения ее продолжительности у пациентов с ХП и ВНПЖ. Поиск проводили в электронной базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: ХП, ВНПЖ, заместительная ферментная терапия (ЗФТ), панкреатин, панкрелипаза, минимикросферы, показатели трофологического (нутритивного) статуса, качество жизни, продолжительность жизни, выживаемость. В анализ включали данные метаанализов, систематических обзоров, рандомизированных исследований.

Начнем изложение результатов с данных последних лет, подтвердивших повышение

заболеваемости больных ХП в связи с наличием ВНПЖ и уменьшение продолжительности жизни при отсутствии ЗФТ. На встрече Европейского клуба панкреатологов в Ливерпуле (Великобритания) в 2016 г. особое внимание привлек доклад N. Vallejo-Senra (Испания) о сердечно-сосудистом риске при ВНПЖ у больных ХП по результатам рандомизированного исследования [2]. Докладчик привел результаты национального ретроспективного когортного исследования, проведенного в Дании, демонстрирующие достоверное увеличение смертности больных ХП по сравнению с общей популяцией (рис. 2). Вклад в летальность при ХП вносит и сердечно-сосудистая патология.

Патофизиология сердечно-сосудистых событий при ХП:

- 1) алкоголь и курение;
- 2) сахарный диабет;
- 3) трофологическая недостаточность (ВНПЖ):
 - дефицит липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1, липопротеина А;
 - дефицит витамина D;
 - дефицит микронутриентов;
 - воспалительный синдром, ассоциированный с мальнутрицией.

По данным исследования N. Vallejo-Senra продолжительность жизни больных ХП без ВНПЖ достоверно больше, чем с ВНПЖ (рис. 3).

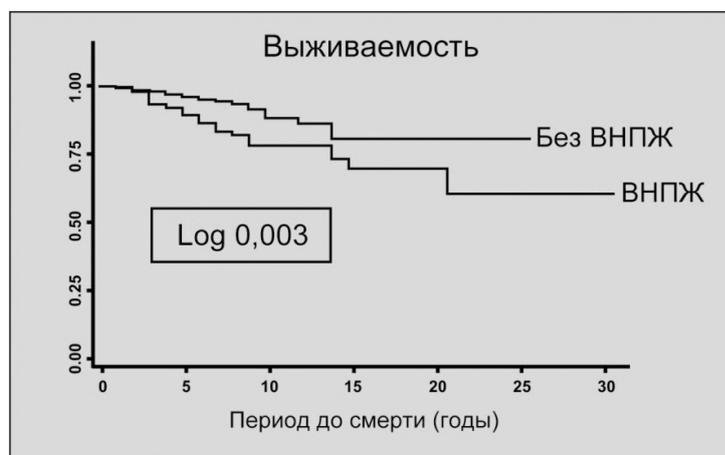


Рис. 3. Продолжительность жизни больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [2]).

В рамках проспективного когортного исследования ученые обследовали 430 пациентов. Диагноз ХП устанавливали на основе данных эндосонографии, при необходимости выполняли магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную холангио-панкреатографию с секретинном. Диагноз ВНПЖ основывался на результатах триглицеридного дыхательного теста. Оценивали нутритивный статус (гемоглобин, магний, альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, гликозилированный гемоглобин). К большим сердечно-сосудистым событиям отнесли инфаркт миокарда, инсульт, а к периферическим сердечно-сосудистым событиям — артериальный тромбоз, перемежающаяся

хромоту и др. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Кардиоваскулярный риск при ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [2])

	ВНПЖ	Без ВНПЖ	p
Все кардиоваскулярные события	29 (23,02%)	16 (5,26%)	<0,001
Большие кардиоваскулярные события	13 (10,31%)	8 (2,63%)	0,739
Периферические кардиоваскулярные события	16 (12,69%)	8 (2,63%)	0,309

Риск кардиоваскулярных событий при ВНПЖ составил 2,46, без ВНПЖ — 0,67 ($p < 0,001$). Основываясь на полученных данных, исследователи сделали следующие выводы: на протяжении 8 лет наблюдения кардиоваскулярные события имели место у 10% больных ХП, их возникновение ассоциировалось с наличием ВНПЖ, артериальной гипертензии и злоупотреблением алкоголем, курением. N. Vallejo-Senra планирует продолжить исследования в этом направлении и изучить влияние ЗФТ на частоту кардиоваскулярных событий при ХП.

Показательные результаты получены в проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения, выполненном D. Iglesia-Garcia et al. (2017) [8]. Авторы наблюдали 430 больных ХП в течение ($8,6 \pm 4,6$) лет. Смертность в когорте больных ХП за этот период времени составила 17,2%/год, тогда как в общей популяции она была значительно ниже — 4,29%/год ($p < 0,05$). При анализе смертности в зависимости от уровня активности внешнесекреторной секреции ПЖ оказалось, что наличие ВНПЖ при ХП ассоциировано с возрастанием всех показателей смертности (табл. 2).

Таблица 2

Показатели смертности больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по D. Iglesia-Garcia et al., 2017 [8])

	ХП с ВНПЖ	ХП без ВНПЖ	p
Смертность	17,4%	6,1%	<0,05
Уровень смертности	34,3% в год	12,3% в год	<0,05
Возраст смерти	57	63	<0,05

Авторы исследования продемонстрировали прямую зависимость между дефицитом нутриентов и увеличением риска развития рака, инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти больных ХП были следующими: рак различной

локализации — 40,4%, инфекции — 21,3%, сердечно-сосудистые заболевания — 14,9%, цирроз печени — 10%, другие причины — 17%. Многофакторный анализ доказал наличие взаимосвязи между возрастанием смертности и наличием ВНПЖ (отношение рисков (ОР) 2,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–4,71; $p < 0,003$), цирроза печени (ОР 3,87; 95% ДИ 1,95–7,69; $p < 0,001$), возраста больного на момент подтверждения диагноза (ОР 1,05; 95% ДИ 1,03–1,09; $p < 0,001$), а также токсической этиологией ХП (ОР 3,11; 95% ДИ 1,11–8,70; $p < 0,05$) и сопутствующей респираторной патологией (ОР 2,19; 95% ДИ, 1,12–4,31, $p < 0,03$). Нутритивные показатели пациентов с ВНПЖ значительно уступали таковым у больных без ВНПЖ ($p < 0,001$); значения нутритивных показателей у выживших пациентов достоверно превышали соответствующие показатели у умерших больных ($p < 0,001$) [8]. Исходя из данных исследований, можно предположить, что компенсация ВНПЖ у пациентов с ХП может позволить снизить риск кардиоваскулярных событий и смертности от данных событий почти в 3 раза.

Ряд рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтверждает, что ЗФТ с использованием препаратов панкреатина и панкрелипазы в микросферах и минимикросферах в энтеросолюбильной оболочке повышает коэффициент абсорбции жира и коэффициент абсорбции азота у пациентов с ХП в краткосрочной перспективе [7, 18, 21, 23].

В исследовании, проведенном в США, 27 пациентов получали плацебо в течение 2 недель, а затем их рандомизировали для проведения ЗФТ (40 000 USP / основной прием пищи, 20 000 USP / промежуточный прием пищи, минимикросферы; USP — единицы Фармакопеи США) или в группу плацебо на протяжении 2 недель [7]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жира значительно возросла у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с плацебо ($p = 0,0185$). ЗФТ способствовала снижению экскреции жира и частоты стула, улучшению консистенции стула. Эти результаты согласуются с данными, полученными в перекрестном исследовании, в котором оценивали две дозы ферментных препаратов. Пациентов рандомизировали для приема низких (10 000 USP / основной прием пищи, 5000 USP / промежуточный прием пищи) или высоких (40 000 USP / основной прием пищи, 20 000 USP / промежуточный прием пищи, микросферы) доз ферментных препаратов [24]. На протяжении 18–22-дневной ЗФТ значительно увеличивалась абсорбция жиров и белков по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Кроме того, ЗФТ способствовала достоверному повышению массы тела (+0,38 кг и +0,50 кг при назначении низких и высоких доз ЗФТ, соответственно) и индекса массы тела (+0,13 кг/м² и +0,16 кг/м², соответственно) по сравнению с плацебо (в обоих случаях $p \leq 0,020$). ЗФТ ассоциировалась со статистически значимым возрастанием концентрации липопротеинов высокой плотности ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо, тогда как уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и уровни жирорастворимых

витаминов (А, Е и К) оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Долгосрочное влияние ЗФТ на нутритивный статус, массу тела пациентов с ХП оценивалось в нескольких открытых исследованиях с длительностью наблюдения около 1 года [12, 25]. Обычно им предшествовали короткие рандомизированные фазы, в которых изучалось воздействие ЗФТ на абсорбцию жира и белка. В одном из таких исследований, проведенном в 27 клинических центрах Европы и США, первоначально оценивали эффективность 7-дневной ЗФТ (минимикросферический препарат, 72 000 USP / основной прием пищи, 36 000 USP / промежуточный прием пищи, средняя суточная доза 288 000 USP) методом рандомизации [16], а затем проводили открытую фазу исследования в течение 6 месяцев с изменением дозы ЗФТ (по усмотрению исследователя: индивидуальная доза — 24 000 USP, капсулы, средняя

суточная доза 186 960 USP, минимикросферы) [12]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жиров и белков оказалась выше у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [18]. В конце 24-й недели открытой фазы зафиксировали клинически и статистически значимое увеличение массы тела ((2,73±3,35) кг; $p < 0,0001$) (рис. 4А) [12].

В те же сроки достигнуто значительное уменьшение частоты стула ($-1,0 \pm 1,3$; $p < 0,001$), а также снижение выраженности клинических симптомов и улучшение глобального клинического впечатления [12]. Однако клинически значимого изменения качества жизни (краткий вариант опросника SF-36) в конце 24-недельного периода лечения не наблюдалось [12].

В Индии проведено однонедельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [21], за которым следовала 51-недельная

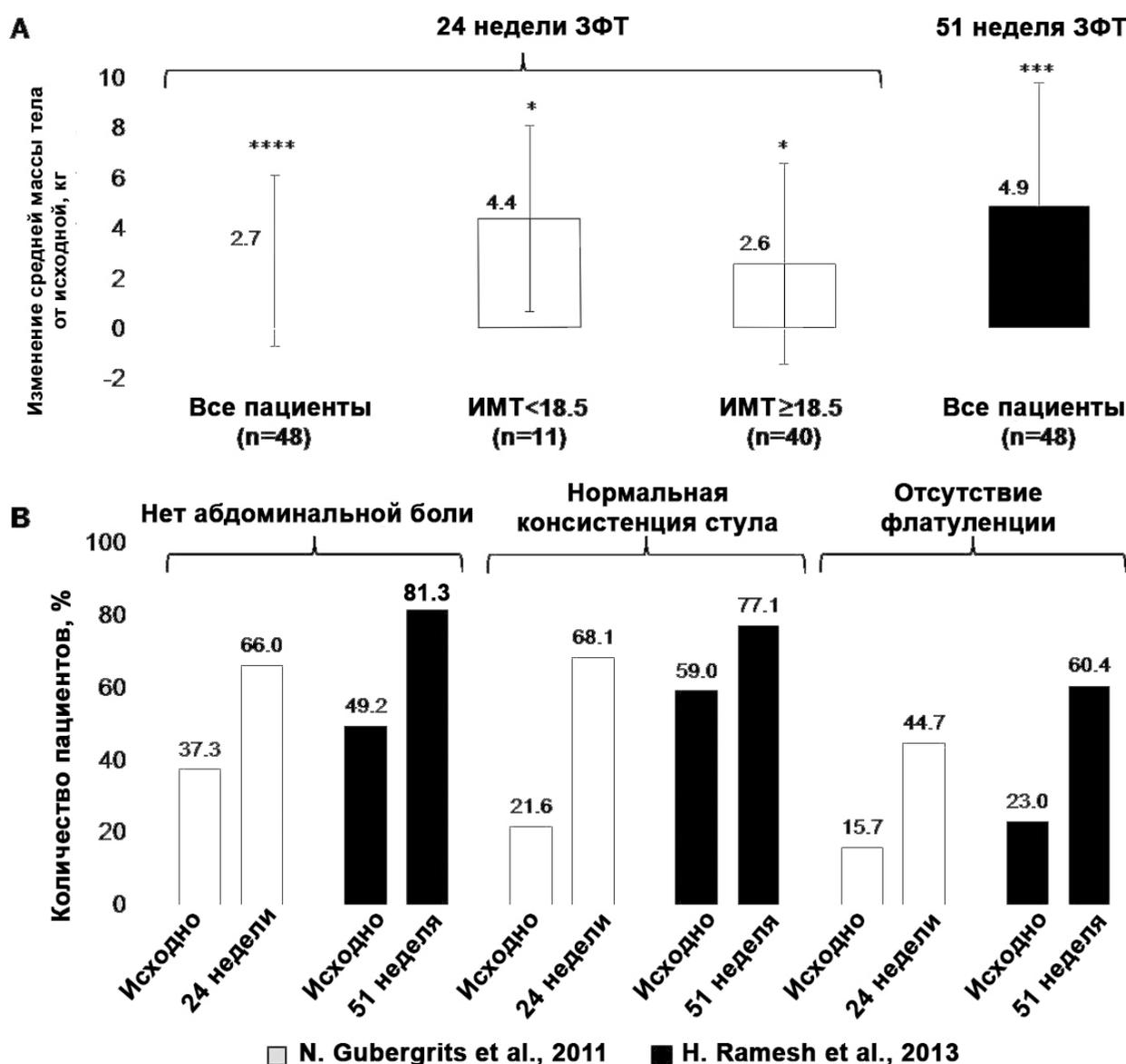


Рис. 4. Результаты долгосрочных исследований ЗФТ при ХП (по N. Gubergrits et al., 2011 [12]) и H. Ramesh et al., 2013 [25]). А — изменение средних значений массы тела в динамике лечения; Б — частота клинических проявлений ВНПЖ у больных ХП после лечения (статистический анализ динамики клинических симптомов не проводился); * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем; **** — $p < 0,0001$ по сравнению с исходным показателем.

открытая фаза [25]. ЗФТ минимикросферическим препаратом (80 000 USP / основной прием пищи, 40 000 USP / промежуточный прием пищи) способствовала значительному улучшению абсорбции жира и белка, а также уменьшению средней частоты стула, массы стула, количества жира и азота стула [21, 25]. Кроме того, после года лечения достигнуто значительное увеличение массы тела ($(4,9 \pm 4,9)$ кг, $p=0,001$) и индекса массы тела ($(1,9 \pm 1,9)$ кг/м², $p=0,001$) (рис. 4А) [25]. Увеличение массы тела $\geq 7\%$ имело место у 61,7% пациентов. Средние значения индекса массы тела возросли с исходных 19,2 кг/м² до 20,9 кг/м² в конце открытой фазы исследования.

В обоих исследованиях с длительной открытой фазой, описанных выше, ЗФТ ассоциировалась с уменьшением симптомов, связанных с ВНПЖ, таких как абдоминальная боль, нарушение консистенции стула и метеоризм (рис. 4В) [12, 25]. В 24-недельном исследовании не зафиксировано клинически значимого изменения качества жизни (опросник SF-36) к концу лечения [12]. Однако в 51-недельном исследовании ЗФТ улучшила качество жизни; возросли 7 из 8 показателей SF-36 и два суммарных показателя (включая значительное увеличение показателей общего здоровья, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования, психического и физического здоровья) [25].

Таким образом, клинические исследования показали, что ЗФТ уменьшает мальабсорбцию, обусловленную ВНПЖ, и способствует значительному увеличению массы тела пациентов с ХП [7, 12, 18, 21, 24, 25]. Однако влияние ЗФТ на продолжительность жизни пациентов оценивалось только в исследовании D. de la Iglesia-García et al. (2017) [8], а также в контексте проведения операций на ПЖ при ХП [9]. В соответствии с данными ретроспективного обсервационного исследования, отсутствие назначения ЗФТ после проведения оперативного вмешательства являлось сильным и независимым фактором риска повышения смертности в долгосрочном периоде после выписки из стационара [9].

Доказано, что с помощью ЗФТ можно устранить симптомы, связанные с ВНПЖ: абдоминальную

боль, метеоризм, стеаторею, а также улучшить качество жизни пациентов с ХП [15, 20, 25]. Таким образом, проведенные до настоящего времени исследования подтверждают эффективность ЗФТ в повышении качества жизни, удлинении ее продолжительности, а также нивелировании симптомов, ассоциированных с ВНПЖ (мальнутриции, снижении массы тела и повышенного риска смертности у пациентов с ХП).

К сожалению, в клинической практике пациенты с ВНПЖ часто не лечатся или получают недостаточные дозы ферментных препаратов [5, 16].

Согласно унифицированным Европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХП, минимальная доза липазы, необходимая для коррекции ВНПЖ, составляет 40 000–50 000 USP на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный прием пищи (уровень доказательности — 1А; степень согласия экспертов — сильная) [26]. Самые последние и хорошо методологически построенные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали эффективность ЗФТ ВНПЖ с применением минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 40 000 до 80 000 USP на каждый основной прием пищи и в половинной дозе на каждый промежуточный прием пищи на один перекус.

В указанных рекомендациях приводятся результаты клинических исследований, продемонстрировавших, что облегчение симптомов ВНПЖ не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса [4]. Недавний обзор подтверждает концепцию контроля нормализации нутритивных параметров (антропометрических и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗФТ ВНПЖ [10].

Это важные вопросы, которые еще не нашли достаточного отражения в практике.

Поэтому обучение врачей и пациентов новым подходам ЗФТ ВНПЖ потенциально может способствовать увеличению качества жизни и ее продолжительности у пациентов с ХП.

Целесообразны дальнейшие долгосрочные исследования.

Литература:

1. Bhutani M. S. Pancreas and biliary tract diseases / M. S. Bhutani, P. Vilmann, A. Saftoiu. — Oxford (UK) : Health Press, 2017. — 149 p.
2. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP) / N. Vallejo-Senra, D. De la Iglesia-Garcia, A. Lopez-Lopez [et al.] // 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S80.
3. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. : J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : A Blackwell Publishing Company, 2005. — 535 p.
4. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
5. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, C. van Elick [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2012. — Vol. 16, No 8. — P. 1487–1492.
6. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J. E. Dominguez-Munoz // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 12–16.
7. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33, No 2. — P. 156–162.
8. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / D. de la Iglesia-Garcia, N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2017. — [Epub ahead of print].
9. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis / M. Winny, V. Paroglou, H. Bektas [et al.] // *Surgery*. — 2014. — Vol. 155, No 2. — P. 271–279.
10. Lindkvist B. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use / B. Lindkvist, M. E. Phillips, J. E. Dominguez-Munoz // *Pancreatology*. — 2015. — Vol. 15. — P. 589–397.
11. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr. — Bremen : UNI-MED, 2010. — 91 p.
12. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. Gubergrits, E. Malecka-Panas, G. A. Lehman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33, No 10. — P. 1152–1161.
13. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study / U. C. Bang, T. Benfield, L. Hyldstrup [et al.] // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 146, No 4. — P. 989–994.
14. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations / F. H. Netter. — New York : Colorpress, 2001. — Vol. 3. Digestive System, p. 3. — 200 p.
15. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life / J. G. D'Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43, No 6. — P. 834–841.
16. Pancreatic enzyme replacement therapy in post-pancreatectomy patients / M. Braga, M. Cristallo, R. De Franchis [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1989. — Vol. 5, Suppl. — P. 37–44.
17. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds. : D. B. Adams [et al.]. — Chichester : Wiley Blackwell, 2017. — 326 p.
18. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 10. — P. 2276–2286.
19. Pancreatology: a clinical textbook / Eds. : T. B. Gardner, K. D. Smith. — Cham (Switzerland) : Springer International Publishing AG, 2017. — 193 p.
20. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17, No 10. — P. 597–603.
21. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis — a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36, No 5. — P. 426–436.
22. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency / J. S. Leeds, A. D. Hopper, R. Sidhu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8, No 5. — P. 433–438.
23. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.
24. Toskes P. P. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / P. P. Toskes, A. Secci, R. Thieroff-Ekerdt // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40, No 3. — P. 376–382.
25. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13, No 2. — P. 133–139.
26. 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.

RU Заместительная ферментная терапия и качество, продолжительность жизни больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. Е. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, В. С. Рахметова²
¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина
²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, качество жизни, продолжительность жизни, заместительная ферментная терапия

В статье проведен обзор доказательных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности заместительной ферментной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Особое внимание уделено влиянию заместительной терапии на качество и продолжительность жизни больных. Доказано, что правильное назначение ферментных препаратов (минимикросферического препарата с энтеросолюбильной оболочкой в достаточной дозе) способствует повышению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов.

EN Enzyme replacement therapy, life quality and expectancy of patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. Y. Klochkov¹, G. M. Lukashovich¹, P. G. Fomenko¹, V. S. Rachmetova²
¹Donetsk National Medical University, Ukraine
²Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, life quality, life expectancy, enzyme replacement therapy

The article reviews the evidence-based studies devoted to the evaluation of the efficacy and safety of enzyme replacement therapy in patients with chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Particular attention is paid to the effect of replacement therapy on the life quality and expectancy of patients. It has been proven that the correct prescription of enzyme preparations (minimicrosphere enteric-coated preparation, adequate dosage) improves the quality and prolongs the life of patients.

UA Замісна ферментна терапія та якість, тривалість життя хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. Є. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, В. С. Рахметова²
¹Донецький національний медичний університет, Україна
²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, якість життя, тривалість життя, замісна ферментна терапія

У статті проведено огляд доказових досліджень, присвячених оцінці ефективності і безпеки замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. Особливу увагу приділено впливу замісної терапії на якість і тривалість життя хворих. Доведено, що правильне призначення ферментних препаратів (мінімікросферичного препарату з ентеросолюбильною оболонкою, достатні дози) сприяє підвищенню якості та збільшенню тривалості життя пацієнтів.

Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту

О. С. Земляк, Л. С. Бабінець

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний ацидоз, патогенез, трофологічна недостатність, програма лікування

Вступ

Захворювання підшлункової залози (ПЗ) і, зокрема, хронічний панкреатит (ХП) (за МКХ 10 — К.86.0 і К.86.1) відіграють особливу роль у структурі патології хвороб органів травлення (Клас XI). Згідно із даними Центру медичної статистики України, хвороби ПЗ демонструють стабільний щорічний приріст у їх діагностиці. Зокрема, захворюваність на ХП за останні 10 років зросла на 74,0%. Тенденція зберігається і на сьогодні: зокрема, в 1-му кварталі 2017 року приріст до 1-го кварталу 2016 року становив 8,9%, у другому — 8,0%, 4,8% — у третьому та 3,1% у четвертому (рис. 1).



Рис. 1. Щоквартальний приріст захворюваності на ХП в Україні у 2017 р.

Зважаючи на особливості перебігу ХП — рецидивуючий перебіг з прогресуванням функціональної недостатності ПЗ і, як наслідок, втрата працездатності та інвалідизація хворих, питання профілактики, лікування та реабілітації має не лише медичний, а й соціально-економічний вимір. Медична проблематика патології обумовлена як анатомічними, функціональними і морфологічними характеристиками ПЗ, так і складністю патогенетичних механізмів розвитку ХП. Попри всі досягнення сучасної практичної медицини та фармації летальність від ХП залишається високою — протягом 10 років після верифікації діагнозу «Хронічний панкреатит» помирає 15–30% пацієнтів, протягом 20 років — 50% [1, 2]. Безумовно, багатогранність патофізіологічних механізмів перебігу ХП потребує комплексного лікувального і реабілітаційного підходів. Зокрема, дуже важливу роль

у перебігу ХП відіграє синдром метаболічного ацидозу, що необхідно враховувати при формуванні комплексу лікування [14].

Мета — проаналізувати наукові роботи щодо ролі метаболічного ацидозу у патогенезі хронічного панкреатиту.

Основна частина

Метаболічний ацидоз — це накопичення кислот внаслідок підвищеного їх утворення або споживання, зниженого виведення з організму або втрати HCO_3^- через шлунково-кишковий тракт або нирки. Хронічний метаболічний ацидоз головним чином вражає дві лужні травні залози — печінку та ПЗ, які виробляють лужну жовч і сік ПЗ з великою кількістю бікарбонату. Навіть невеликі зміни рН у цих секретах можуть призвести до серйозних біохімічних і біомеханічних змін. При підкисленні соку ПЗ зменшується антимікробна активність, що може призвести до кишкового дисбактеріозу. Зниження рН панкреатичного соку може призвести до передчасної активації протеази всередині ПЗ із можливим розвитком панкреатиту. Агресивна суміш кислих продуктів жовчі та підшлункового соку може призвести до нестабільних скорочень стінок дванадцятипалої кишки та наступного рефлюксу жовчі в шлунок і стравохід. Нормальна екзокринна функція ПЗ є основою правильного травлення. У даний час відсутнє ефективне та безпечне лікування для підвищення екзокринної функції ПЗ. Відновлення звичайного кислотно-основного гомеостазу може бути корисним інструментом у патофізіологічних терапевтичних підходах при різних шлунково-кишкових розладах.

Причинами виникнення персистуючого метаболічного ацидозу при ХП є хронічне запалення тканини ПЗ з розвитком набряку і порушенням мікроциркуляції та перфузії і, як наслідок, гіпоксії; оксидативний стрес тканин ПЗ з переважанням продукції кислих метаболітів; активність кишкової мікрофлори в разі дисбактеріозу (грибки *Candida* чи надмірна колонізація мікрофлорою тонкої кишки (small intestine bacterial overgrowth, SIBO)); зниження ємності буферних систем крові [14].

Основною буферною системою організму є бікарбонатно-гемоглобіновий буфер ($\text{CO}_2^-/\text{HCO}_3^-$), що займає понад 70% загальної буферної ємності організму. Бікарбонатний буфер, крім регуляції сталого рН людської крові, додатково захищає просвіт

шлунка від пошкодження синтезованою соляною кислотою, нейтралізує рН хімусу, який переміщається зі шлунка до дванадцятипалої кишки, а також є основним регулятором лужності соку ПЗ. ПЗ — це лужна залоза, секрет її має лужне рН — 8,0–8,3 [8]. ПЗ разом із печінкою і жовчним міхуром є органами, які активно задіяні в підтримці кислотно-лужного балансу. Для метаболічної регуляції рН ПЗ залучає системні запаси бікарбонату, які циркулюють у крові. Під час розвитку метаболічного ацидозу відбувається централізація бікарбонатного буферу на користь життєво-важливих органів — мозку, легень, серця, тому здатність ПЗ засвоювати бікарбонати з крові зменшується, а рН її секрету падає. Вміст бікарбонатів є основним чинником лужності в підшлунковому соку. Більшість бікарбонатів ПЗ забезпечуються плазмою крові. Scratcher і Dexter припустили, що секреція її безпосередньо пов'язана з концентрацією бікарбонату плазми крові [7, 17, 18]. Секреція бікарбонатів у протоці ПЗ знижується при хронічному системному метаболічному ацидозі. Наводимо дані щодо концентрації бікарбонатів у плазмі крові в порівнянні з панкреатичним соком (табл. 1) [19].

Таблиця 1

Вміст бікарбонатів у середовищах організму людини

Компартмент	Вміст бікарбонатів (мЕкв/л)
Кров (плазма)	27
Підшлунковий сік	92–145

При захворюваннях ПЗ відбувається зменшення кількості бікарбонату в панкреатичному соку та жовчі пацієнтів [9, 11]. Таке зменшення кількості бікарбонату в панкреатичному секреті має практичне клінічне значення [12]. Дуоденальна кислотність здебільшого залежить від кількості бікарбонату в панкреатичному секреті і жовчі. При ХП у хворих, які страждають від екзокринної недостатності ПЗ, рН дванадцятипалої кишки є дуже низьким [9, 20]. Низьке значення рН у дванадцятипалій кишці — найсуттєвіший фактор, що визначає активність всіх панкреатичних ферментів [10]. Наприклад, панкреатична ліпаза перестає «працювати», якщо дуоденальний рН <4,5 [13]. Зі свого боку екзокринна недостатність ПЗ несприятлива для ферментативної активності травної системи в цілому та чинить прямий негативний вплив на якість життя таких пацієнтів [16].

Водночас знижений рівень бікарбонатів може виступати пусковим фактором формування хронічного кальцифікуючого панкреатиту, який є найбільш часто діагностованим (приблизно у 70–80% пацієнтів), причиною якого є хронічне надживання алкоголю (>80 г/добу протягом багатьох років), і який характеризується пошкодженням тканини ПЗ з утворенням внутрішньопротокових білкових корків і каменів, атрофією і стенозом системи протоків [15].

Як відомо, в патогенезі такого ХП беруть участь три основних механізми: а) при стимулюванні

ацинусів у секреті зменшується частка води і бікарбонату HCO_3^- , через що в панкреатичному соку збільшується концентрація білка. Своєю чергою це призводить до преципітації білка у просвіті проток з утворенням білкових корків; б) на преципітованому білку відкладаються солі кальцію. Відбувається утворення каменів у просвіті малих проток і концентричне відкладення кальцію на стінках протокової системи. Причиною цього є виснаження природних механізмів запобігання преципітації солей кальцію, а саме — відсутність у секреті ПЗ двох складових — цитрату, який у нормі зв'язує кальцій, а в умовах ацидозу починає витрачатися на потреби буферних систем, і літостатину (білок з масою 14 кДа), який утримує солі кальцію у розчині при фізіологічній гіперсатурації; в) іноді трапляється також внутрішньопротокове активування трипсину, як при гострому панкреатиті. Це сприяє автолізу тканини ПЗ, викликає активування інших агресивних ферментів, зокрема еластази і фосфоліпази A_2 у протоковій системі залози та іноді й інтерстиційно. Вважається, що причиною передчасного ферментного активування є порушений дренаж зі збільшенням внутрішньопротокового тиску, що призводить до ураження епітелію і підвищення вмісту проферменту (при тому, що концентрація інгібітору трипсину не змінюється)

Щодо прогнозу ХП, то існують докази того, що екзокринна недостатність ПЗ у поєднанні з низьким рН дванадцятипалої кишки збільшує ризик розвитку раку ПЗ при ХП [20]. Загалом ризик розвитку раку ПЗ при захворюванні на ХП у 5 разів більше, ніж загалом у популяції [1].

Окрім локальних ускладнень метаболічного ацидозу, при ХП на якість життя пацієнтів значною мірою впливає хронічна персистуюча метаболічна ацидемія (рН артеріальної крові <7,35). Клінічна картина зумовлена здебільшого тяжкістю метаболічного ацидозу. Легка ацидемія сама собою протікає безсимптомно. Проте при більш вираженій ацидемії (рН <7,10) можуть виникати нудота, блювання і загальне нездужання [5].

Тяжка ацидемія може провокувати порушення функції серця з падінням артеріального тиску і розвитком шлуночкової аритмії. Хронічна ацидемія викликає також демінералізацію кісток (рахіт, остеомаліцію, остеопенію) [3]. На формування остеодфіциту значною мірою впливає також синдром мальабсорбції [4].

Висновок

Таким чином, метаболічний ацидоз стає важливим предикторним чинником формування і поглиблення трофологічної недостатності, що ще більше знижує якість життя пацієнтів з ХП і погіршує прогноз. Все наведене вище свідчить про необхідність враховувати наявність метаболічного ацидозу при ХП при складанні програми комплексного лікування таких хворих.

У перспективі подальших досліджень планується запропонувати і науково обґрунтувати програму комплексного лікування хворих на ХП з включенням засобів корекції метаболічного ацидозу.

Література:

1. Калинин А. В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм / А. В. Калинин // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2006. — № 6. — С. 5–15.
2. Маев И. В. Панкреатология сегодня / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый // *Трудные вопросы гастроэнтерологии.* — Донецк, 2007. — С. 12–17.
3. Некачалов В. В. Патология костей и суставов. Руководство / В. В. Некачалов. — СПб. : Сотис, 2000. — 288 с.
4. Остеодефіцит і вплив супутньої патології на його глибину при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька, Л. М. Мігенько, О. Я. Пінкевич. — *Буковинський медичний вісник.* — 2011 — Т. 15, № 2 (58).
5. Руководство по анестезиологии / Под ред. А. Р. Эйтенхеда, Г. Смита. — В 2 томах. — Том 1. — М. : Медицина, 1999.
6. Acute and chronic pancreatitis — diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000 / A. Tinto, D. A. Lloyd, J. Y. Kang [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002.
7. Case R. M. The origin and secretion of pancreatic juice bicarbonate / R. M. Case, T. Scratcerd, D. A. Wynner // *J. Physiol.* — 1970. — P. 1–15.
8. Guyton A. C. Human physiology and mechanism of disease / A. C. Guyton. — 1987. — 499 p.
9. Initial pathophysiological changes in chronic pancreatitis induced by pancreatic ductular obstruction / S. Matsuno, Y. Sasaki, M. Kobari [et al.] // *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* — 1991. — Vol. 163, No 3. — P. 199–210.
10. Introduction to Enzymes. Worthington Enzyme Manual. Worthington Biochemical Corporation. 2010.

УДК 616.37-002.2:616.152.112]-092

UA Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту**О. С. Земляк, Л. С. Бабінець**

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний ацидоз, патогенез, трофологічна недостатність, програма лікування

У статті представлено результати аналізу наукової літератури щодо значення метаболічного ацидозу у патогенезі хронічного панкреатиту. Констатовано, що метаболічний ацидоз є важливим предикторним чинником формування і поглиблення трофологічної недостатності, що щодалі знижує якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом і погіршує прогноз. Це мотивує до необхідності враховувати наявність метаболічного ацидозу при складанні програми комплексного лікування таких хворих.

<http://www.worthington-biochem.com/intro/biochem/default.html>

11. Johnson L. R. Essential medical physiology / L. R. Johnson, J. H. Byrne. — USA : Academic Press, 2003.
12. Lieb J. G. II. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century / J. G. Lieb II, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 3149–3158.
13. Mc Clave S. A. Feeding the chronically ill patient / S. A. Mc Clave // *Audio-Digest Gastroenterology. 42nd Annual Gastroenterology Update. The Cleveland Clinic, Department of Gastroenterology and Hepatology.* — 2006.
14. Melamed P. Chronic metabolic acidosis destroys pancreas. Biotherapy Clinic of San Francisco, USA / P. Melamed, F. Melamed // *JOP.* — 2014. — Vol. 15, No 6. — P. 552–560.
15. Sarles H. Chronic pancreatitis: etiology and pathophysiology / H. Sarles. — New York : Raven Press, 1986.
16. Saunders J. H. Pancreatic extracts in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency / J. H. Saunders, K. G. Wormsley // *Gut.* — 1975. — Vol. 16. — P. 157–162.
17. Scratcherd T. The secretion of electrolytes by the pancreas / T. Scratcherd, R. M. Case // *Am. J. Clin. Nutrition.* — 1973. — P. 326–339.
18. The source of pancreatic juice bicarbonate / E. O. Ball, H. F. Tucker, A. K. Solomon, B. Vennessland // *J. Biol. Chem.* — 1941. — Vol. 119.
19. Ströhle A. Estimation of the diet-dependent net acid load in 229 worldwide historically studied hunter-gatherer societies / A. Ströhle, A. Hahn, A. Sebastian // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91. — P. 406–412.
20. Talamini G. Duodenal acidity may increase the risk of pancreatic cancer in the course of chronic pancreatitis: an etiopathogenetic hypothesis / G. Talamini // *JOP.* — 2005. — Vol. 6. — P. 122–127.

УДК 616.37-002.2:616.152.112]-092

RU Метаболический ацидоз как важный фактор патогенеза хронического панкреатита**А. С. Земляк, Л. С. Бабінець**

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболічний ацидоз, патогенез, трофологическая недостаточность, программа лечения

В статье представлены результаты анализа научной литературы о значении метаболіческого ацидоза в патогенезе хронического панкреатита. Констатировано, что метаболіческий ацидоз является важным предикторным фактором формирования и углубления трофологической недостаточности, что еще больше снижает качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом и ухудшает прогноз. Это мотивирует к необходимости учитывать наличие метаболіческого ацидоза при составлении программы комплексного лечения таких больных.

EN **Metabolic acidosis as an important factor of pathogenesis of chronic pancreatitis**

O. S. Zemlyak, L. S. Babinet

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

Key words: chronic pancreatitis, metabolic acidosis, pathogenesis, trophic insufficiency, treatment program

Article presents the results of the analysis of scientific literature on the role of metabolic acidosis in the pathogenesis of chronic pancreatitis. It is stated that metabolic acidosis is an important predictive factor in the formation and deepening of trophic insufficiency, which further reduces the quality of life of patients with chronic pancreatitis and worsens the prognosis. This motivates the need to take into account the presence of metabolic acidosis during the development of a complex treatment program for such patients.

Эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы после острого панкреатита: долгосрочное наблюдение

J. Tu^{1,2}, J. Zhang¹, L. Ke¹, Y. Yang³, Q. Yang¹, G. Lu¹, B. Li¹, Z. Tong¹, W. Li¹, J. Li¹

¹Исследовательский институт общей хирургии, Госпиталь Цзиньлин, Медицинская школа Нанкинского университета, Нанкин, Китай

²Народный госпиталь провинции Чжэцзян, Народный госпиталь Медицинского колледжа Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

³Медицинский колледж Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

Статья опубликована в журнале BMC Gastroenterology. — 2017. — Vol. 17. — P. 114.

Ключевые слова: эндокринная недостаточность поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, острый панкреатит, наблюдение, инсулинорезистентность, панкреонекроз

Сокращения

2чПГ: уровень глюкозы крови через 2 ч после приема пищи;
НОМА-IR: индекс инсулинорезистентности;
НОМА-β: индекс функции β-клеток;
ГН: уровень глюкозы натощак;
ИМТ: индекс массы тела;
ИНСН: уровень инсулина натощак;
КТ-КУ: компьютерная томография с контрастным усилением;
ЛОП: легкий ОП;

НТГ: нарушение толерантности к глюкозе;
ОП: острый панкреатит;
ОПН: острая почечная недостаточность;
ОРДС: острый респираторный дистресс-синдром;
ПТТГ: пероральный тест толерантности к глюкозе;
СД: сахарный диабет; ТОП: тяжелый острый панкреатит;
УТОП: умеренно тяжелый ОП;
ФЭ-1: фекальная эластаза 1;
ЧКД: чрескожное катетерное дренирование.

Введение

У пациентов может развиваться эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) после острого панкреатита (ОП), но частота, факторы риска и исходы остаются неясными. Наиболее спорными аспектами являются факторы риска эндокринной недостаточности ПЖ. S. L. Das et al. [23] получили, что преддиабет и диабет после ОП развиваются часто (около 40%). Факторами риска являлись рецидивирующие эпизоды панкреатита, гипергликемия, ожирение, возраст старше 45 лет, семейный анамнез сахарного диабета (СД), но тяжесть ОП оказывала минимальное влияние на риск СД. H.-N. Shen et al. обнаружили, что общий риск СД увеличивался в 2 раза после первого приступа ОП, а риск развития СД у пациентов с легким ОП был аналогичным риску при более тяжелом ОП [30]. Тем не менее, другие исследования указывают на то, что тяжесть ОП является фактором риска развития СД [27, 31]. Но эти исследования имеют небольшой объем и короткий период наблюдения. В настоящем исследовании мы проводили долгосрочное наблюдение с целью оценки частоты эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ и факторов риска эндокринной недостаточности ПЖ после эпизода ОП.

Методы

Пациенты

Данное исследование проводилось с января по апрель 2016 года в центре лечения тяжелого острого панкреатита (ТОП) университета Nanjing, который является одним из крупнейших центров в Китае. 124 выписанных пациента из нашей базы амбулаторных пациентов были выбраны случайным образом и приглашены в центр, чтобы принять участие в наблюдении по телефону или по почте. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом больницы Jinling, относящейся к Медицинской школе Университета Nanjing.

Критерии исключения были следующими: 1) пациенты с рецидивирующим ОП; 2) пациенты с хроническим панкреатитом (ХП); 3) пациенты с СД, диагностированным до эпизода ОП; 4) пациенты с хронической диареей до ОП; 5) пациенты с туберкулезом кишечника или болезнью Крона; 6) пациенты с семейным анамнезом СД; 7) пациенты с неполной медицинской документацией; 8) пациенты, которые умерли в период госпитализации или после выписки из стационара.

Методы оценки и сбор данных

Для оценки эндокринной и экзокринной функции ПЖ применялись упрощенный ПТТГ [20] и анализ ФЭ-1. Значение ГН, ИНСН, HbA_{1c}, 2чПГ, НОМА-β, который оценивает функцию β-клеток, и НОМА-IR, который отражает состояние инсулинорезистентности, были соответственно рассчитаны по формуле [НОМА-β = 20 × ИНСН / (ГН-3,5)] [13] и [НОМА-IR = ГН × ИНСН / 22,5] [21]. Индекс экзокринной функции ПЖ включал симптомы экзокринной недостаточности ПЖ (боль в животе, вздутие, диарея, стеаторея и т. д.), значение ФЭ-1 и альбумина крови.

Определение**Сахарный диабет**

СД диагностировали с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения 1999 года. СД был диагностирован на основании типичных симптомов СД в сочетании с любым из следующих пунктов:

- А) ГН ≥7,0 ммоль/л.
- Б) Случайный уровень глюкозы крови ≥11,1 ммоль/л.
- В) ГН <7,0 ммоль/л и 2чПГ >11,1 ммоль/л после 75 г ПТТГ.

СД также диагностировали с помощью любого из следующих пунктов при отсутствии клинических симптомов СД:

- А) ГН >7,0 ммоль/л 2 раза.
- Б) 2чПГ ≥11,1 ммоль/л 2 раза.

НТГ

НТГ диагностировали при ГН <7,0 ммоль/л и 7,8 ммоль/л <2чПГ <11,1 ммоль/л после 75 г ПТТГ.

Экзокринная панкреатическая недостаточность

Для оценки экзокринной функции ПЖ применяли определение концентрации ФЭ-1 с использованием наборов («Bioserv Diagnostics GmbH», Росток, Германия). Концентрацию ФЭ-1 в стуле оценивали следующим образом:

- нормальная экзокринная функция ПЖ: выше 200 мкг/г стула;

- легкая и умеренная экзокринная недостаточность ПЖ: от 100 до 200 мкг/г стула;
- тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ: менее 100 мкг/г стула [7, 10].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием SPSS 22.0 для Windows (SPSS Inc., Чикаго). Для анализа данных использовались непараметрические критерии. При сравнении более трех групп использовали критерий Kruskal – Wallis. Сравнение между двумя группами выполнялось при помощи Mann – Whitney U-теста. Критерий χ^2 использовался для сравнения переменных категорий. Критерий Fisher использовался при ожидаемой частоте менее 5. Множественный логистический регрессионный анализ использовался для анализа факторов риска развития эндокринной недостаточности ПЖ. Отношение шансов (ОШ) выражается с 95% доверительными интервалами (ДИ). Значение P<0,05 считалось достоверным.

Результаты**Общая информация**

В конечном счете было включено 113 пациентов и 11 пациентов были исключены из-за наличия критериев исключения, изменения адреса или отказа от участия в исследовании. Среди 11 пациентов 7 (5,6% всех пациентов) умерли во время госпитализации или после выписки из больницы по разным причинам (4 – септический шок, 2 – массивные кровотечения и 1 по неизвестной причине). Среди 113 пациентов, соответствующих критериям включения, было 75 мужчин и 38 женщин, средний возраст составил (47,2±1,3) года (медиана 46 лет). Самый короткий интервал от начала ОП до оценки наблюдения составил 1 месяц и самый длительный – 260 месяцев со средним значением (42,93±4,03) месяца. 83,2% пациентов имели первый эпизод ОП. По тяжести: 10 пациентов (8,8%) имели легкий ОП (ЛОП), 12 пациентов (10,6%) имели умеренно тяжелый ОП (УТОП), а остальные 91 пациент (80,6%) имели тяжелый ОП (ТОП). Подробные данные приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Общие характеристики пациентов с ОП (1)

Показатель	Средняя	Среднеквадратическая ошибка	Медиана	Минимум	Максимум	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Возраст (лет)	47,2	1,3	46,0	13,0	80,0	38,5	54,0
Временной интервал (месяц)	42,93	4,03	30,0	1,0	260,0	10,0	66,0
APACHE II	9,24	0,64	7,0	0,0	32,0	4,0	13,0
Оценка по Бальтазару	6,83	0,25	8,0	1,0	10,0	5,0	9,5
Частота рецидивов	1,51	0,19	1,0	1,0	20,0	1,0	1,0

Примечания: Временной интервал – время от возникновения ОП до последующего визита; APACHE II – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений.

Таблица 2

Общие характеристики пациентов с ОП (2)

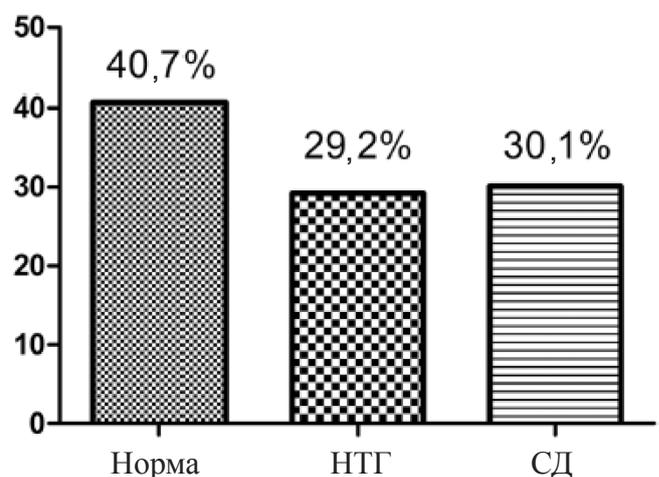
Показатель	n	%
Пол		
Мужской	75	66,4
Женский	38	33,6
Классификация		
ЛОП	10	8,8
УТОП	12	10,6
ТОП	91	80,6
Этиология		
Билиарный	65	57,5
Гипертриглицеридемия	39	34,5
Алкогольный	3	2,7
Другое	6	5,3
ОРДС		
Легкий	23	20,4
Умеренный	20	17,7
Тяжелый	15	13,3
Нет	55	48,7
ОПН		
ОПН I	13	11,5
ОПН II	12	10,6
ОПН III	23	20,4
Нет	65	57,5
Некроз ПЖ		
Да	89	78,8
Нет	24	21,2
Отграниченный некроз		
Да	7	6,2
Нет	106	93,8
Инфекция ПЖ		
Да	73	64,6
Нет	40	35,4
Локализация некроза ПЖ		
Головка	11	12,36
Тело	12	13,48
Хвост	51	57,3
Вся ПЖ	15	16,85

Показатель	n	%
Площадь некроза ПЖ		
<1/3	31	34,83
1/3–50%	26	35,96
>50%	89	29,21
ЧКД		
Да	81	71,7
Нет	32	28,3
Некрэктомия		
Да	32	28,3
Нет	81	71,7
Морфология ПЖ		
Отсутствие атрофии головки ПЖ	17	15,0
Отсутствие атрофии тела и/или хвоста ПЖ	40	35,47
Отсутствие атрофии всей ПЖ	11	9,7
Нормальная область ПЖ	45	39,8

Примечания: ЧКД – чрескожное катетерное дренирование. Морфология ПЖ согласно КТ в период наблюдения.

Частота эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ

У 34 из 113 пациентов (30,1%) был диагностирован СД, у 33 пациентов (29,2%) – НТГ и у 46 пациентов (40,7%) – нормальная эндокринная функция ПЖ, как показано на рис. 1. Частота боли в животе, вздутия живота и диареи (в том числе стеатореи) составляла соответственно 5,3%, 10,6% и 15,04%. Индекс массы тела (ИМТ) 4,4% испытуемых был ниже 18 кг/м². У 73 пациентов (64,6%), 33 пациентов (29,2%) и 7 пациентов (6,2%) наблюдалась соответственно нормальная экзокринная функция ПЖ, легкая и умеренная, а также тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ, как показано на рис. 2.

**Рис. 1.** Частота эндокринной недостаточности ПЖ.

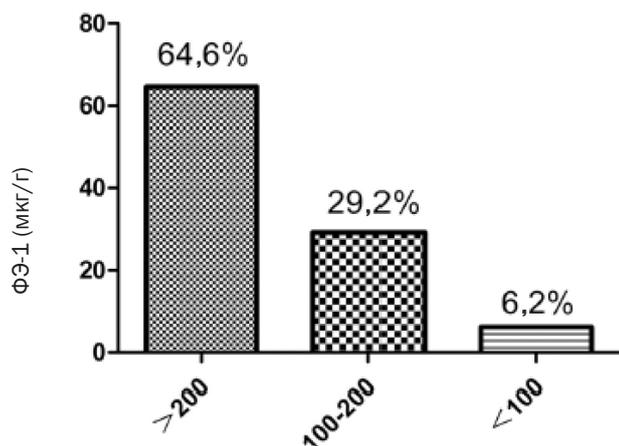


Рис. 2. Частота экзокринной недостаточности ПЖ.

Сравнение состояния эндокринной и экзокринной функции ПЖ между пациентами с различными временными интервалами наблюдения

В соответствии с временным интервалом от начала ОП до оценки в рамках наблюдения пациенты были разделены на 3 группы: <3 месяцев, от 3 месяцев до 5 лет и более 5 лет. Частота эндокринной

недостаточности ПЖ и значение ФЭ-1 среди пациентов трех групп не показали достоверного различия ($\chi^2=4,751$, $P=0,235$ и $\chi^2=3,262$, $P=0,515$, соответственно). Разница в отношении значения HbA_{1c} среди трех групп также не была значимой ($\chi^2=0,731$, $P=0,484$). Детальные данные приведены в таблице 3.

Эндокринная и экзокринная функция ПЖ у пациентов с различной локализацией и объемом панкреонекроза

В соответствии с изображениями КТ-КУ пациенты были разделены на группу с панкреонекрозом и группу без панкреонекроза. Частота СД и НТГ у пациентов с панкреонекрозом была достоверно выше, чем в группе без панкреонекроза ($\chi^2=13,442$, $P=0,001$). Значение ФЭ-1 между двумя группами не показало достоверного различия ($\chi^2=0,242$, $P=0,886$), как показано в таблице 4. Пациенты также были разделены на группы по объему некроза <30%, 30–50% и >50%. Частота СД и НТГ и значение ФЭ-1 между тремя группами не имели существенной разницы. Но значения HbA_{1c} ($\chi^2=7,525$, $P=0,001$) и $HOMA-\beta$ ($\chi^2=13,088$, $P=0,000$) между тремя группами существенно отличались, как показано в таблице 5. В соответствии с результатами КТ-КУ группа

Таблица 3

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между различными группами временного интервала

	<3 мес (N=9, 7,9%)	3 мес–5 лет (N=75, 66,4%)	>5 лет (N=29, 25,7%)	χ^2/F значение	Значение P
Эндокринная функция				4,751	0,235*
СД	22,2%	25,3%	44,8%		
НТГ	44,4%	29,3%	24,1%		
Норма	33,3%	45,3%	31,1%		
НОМА- β (%) (M \pm m)	78,81 \pm 15,23	80,31 \pm 6,13	66,82 \pm 8,92	0,731	0,484
ФЭ-1				3,262	0,515*
>200	66,7%	66,7%	58,6%		
100–200	33,3%	25,3%	37,9%		
<100	0	8%	3,4%		

Примечания: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ФЭ-1 — фекальная эластаза 1; F — критерий Fisher; * — точный тест Fisher

Таблица 4

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между группой панкреонекроза и группой без панкреонекроза

	Панкреонекроз (n=89, 78,8%)	Без панкреонекроза (n=24, 21,2%)	χ^2/F значение	Значение P
Эндокринная функция			13,442	0,001
Норма	34,8%	62,5%		
НТГ	27,0%	37,5%		
СД	38,2%	0,0		
ФЭ-1			0,242	0,886
>200	64,1%	66,6%		
100–200	29,2%	29,2%		
<100	6,7%	4,2%		

панкреонекроза по его локализации была поделена на 4 подгруппы: головка, тело, хвост и вся ПЖ. Значение НОМА-β ($\chi^2=5,173$, $P=0,002$) и частота СД и НТГ ($\chi^2=12,79$, $P=0,046$) в группе некроза хвоста ПЖ

и группе некроза всей ПЖ достоверно отличались от двух других подгрупп. Но не наблюдалось достоверного различия в значении ФЭ-1 между 4 подгруппами ($\chi^2=3,267$, $P=0,775$), как показано в таблице 6.

Таблицы 5

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между различными группами по объему (площади) панкреонекроза

	<30%	30–50%	>50%	χ^2/F значение	Значение P
Эндокринная функция				8,957	0,062
Норма	45,2%	34,4%	23,1%		
НТГ	35,5%	25,0%	19,2%		
СД	19,4%	40,6%	57,7%		
HbA _{1c} % (ВЭЖХ) ($X \pm SE$)	5,54±0,32	5,69±0,11	6,57±0,27	7,525	0,001
НОМА-β (%) ($X \pm SE$)	101,65±10,12	60,65±6,91	43,54±6,60	13,088	0,000
ФЭ-1				4,435	0,35
>200	67,7%	71,9%	50,0%		
100–200	22,6%	25,0%	42,3%		
<100	9,7%	3,1%	7,7%		

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

Таблица 6

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между подгруппами различной локализации панкреонекроза

	Головка	Тело	Хвост	Вся ПЖ	χ^2/F значение	Значение P
Эндокринная функция					12,79	0,046
Норма	63,6%	50,0%	29,4%	20,0%		
НТГ	18,2%	41,7%	23,5%	33,3%		
СД	18,2%	8,3%	47,1%	46,7%		
НОМА-β (%) ($M \pm m$)	100,16±15,42	104,44±19,42	61,34±6,11	49,39±9,11	5,173	0,002
ФЭ-1					3,267	0,775
>200	54,5%	75,0%	60,8%	73,3%		
100–200	36,4%	25,0%	31,4%	20,0%		
<100	9,1%	0	7,8%	6,7%		

Эндокринная и экзокринная функции ПЖ у пациентов с инфекцией ПЖ и различной тяжестью ОП

Частота СД и НТГ у пациентов с инфекцией ПЖ была значительно выше, чем без нее ($\chi^2=9,139$, $P=0,01$). Но различие в значении ФЭ-1 между двумя группами не было значимым ($\chi^2=0,29$, $P=0,865$), как показано в таблице 7. Согласно критериям Атланты 113 пациентов были разделены на группы ЛОП ($n=10$, 8,9%), УТОП ($n=12$, 10,6%) и ТОП ($n=91$, 80,5%). Частота СД и НТГ ($\chi^2=8,439$, $P=0,069$), а также значение ФЭ-1 ($\chi^2=1,272$, $P=0,906$) между тремя группами достоверно не отличались, как указано в таблице 8.

Факторы риска, проанализированные множественной логистической регрессией

Эти факторы, такие как пол, возраст, лока-

лизация и площадь панкреонекроза, панкреатическая инфекция и др., были включены в анализ с помощью логистической регрессии в соответствии с изложенными выше результатами и клиническими характеристиками.

Результаты показали, что мужской пол ($P=0,01$, ОШ=0,083), возраст 18 лет – 44 года ($P=0,018$, ОШ=0,018), ЧКД ($P=0,001$, ОШ=0,006), некроз головки ПЖ ($P=0,007$, ОШ=0,009), объем панкреонекроза <30% ($P=0,012$, ОШ=0,061) являлись протекторными факторами в отношении эндокринной недостаточности ПЖ. НОМА-IR ($P=0,002$, ОШ=6,626) и отграниченный некроз ($P=0,013$, ОШ=184,772) являлись факторами риска, что подробно показано в таблице 9.

Таблица 7

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между группой с инфекцией ПЖ и группой без нее

	Инфекция ПЖ (n=73, 64,6%)	Отсутствие инфекции ПЖ (n=40, 35,4%)	χ^2/F значение	Значение P
Эндокринная функция			9,139	0,01
Норма	35,6%	50%		
НТГ	24,7%	37,5%		
СД	39,7%	12,5%		
ФЭ-1			0,29	0,865
>200 мкг/г	63,0%	67,5%		
100–200 мкг/г	30,1%	27,5%		
<100 мкг/г	6,8%	5,0%		

Таблица 8

Сравнение эндокринной и экзокринной функции ПЖ между пациентами с различной тяжестью ОП

	ЛОП (N=10, 8,9%)	УТОП (N=12, 10,6%)	ТОП (N=91, 80,5%)	χ^2/F значение	Значение P
Частота СД				8,439	0,069
Норма	70%	58,33%	35,16%		
НТГ	30%	25%	29,67%		
СД	0	16,67%	35,16%		
ФЭ-1				1,272	0,906
>200 мкг/г	80%	66,67%	62,64%		
100–200 мкг/г	20%	33,33%	29,67 %		
<100 мкг/г	0	0	7,69%		

Таблица 9

Факторы риска эндокринной недостаточности ПЖ при помощи анализа множественной логистической регрессии

	Wald	P	Exp(B)	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ
Пол (мужской)	6,616	0,01	0,083	0,012	0,553
Возраст (годы)	13,532	0,001			
18–44	5,583	0,018	0,018	0,001	0,506
45–64	0,012	0,913	1,153	0,091	14,646
НОМА-IR	9,666	0,002	6,626	2,011	21,825
ЧКД (да)	10,636	0,001	0,006	0,000	0,134
Отграниченный некроз (да)	6,195	0,013	184,772	3,032	11,258,328
Локализация некроза ПЖ	11,779	0,008			
Головка	7,290	0,007	0,009	0,000	0,27
Тело	3,698	0,054	0,045	0,002	1,061
Хвост	0,066	0,798	0,746	0,080	6,994
Инфекция ПЖ (да)	2,843	0,328	1,237	0,067	11,215
Площадь некроза ПЖ	7,154	0,028			
<30%	6,276	0,012	0,024	0,001	0,446
30–50%	5,819	0,016	0,061	0,006	0,592
ОПН нет	3,741	0,291			
ОПН I	0,038	0,845	0,428	0,037	4,889
ОПН II	0,066	0,797	6,887	1,206	3,331
ОПН III	3,419	0,064	2,851	0,028	1,359

Обсуждение

У некоторых пациентов развивается эндокринная и экзокринная недостаточность ПЖ после ОП, что привлекает все больше и больше внимания в последние годы, так как все большее число пациентов выживает после тяжелого ОП. С традиционной точки зрения, нарушение углеводного обмена должно являться результатом острого стресса, нарушения микроциркуляции ПЖ и чрезмерной секреции катехоламинов после тяжелого ОП, что приводит к транзиторному росту уровня глюкозы в крови. После улучшения состояния пациента уровень глюкозы в крови возвращается к норме [11, 17, 34]. Но часть пациентов не может полностью восстановиться после гипергликемии, и, в конце концов, у них уровень глюкозы крови может вновь подниматься после короткого периода восстановления. У некоторых пациентов даже развивается СД, и они нуждаются в назначении антидиабетических препаратов или инсулина на протяжении всей оставшейся жизни [16, 26]. В нашем исследовании СД и НТГ возникли у 34 и 33 исследуемых пациентов соответственно. T. Symersky оценивал эндокринную функцию ПЖ у пациентов после ОП и выявил, что 32% пациентов с ЛОП и 42% пациентов с ТОП все еще имели нарушения углеводного обмена. Он также предположил, что пациенты после оперативного лечения имели более высокий риск нарушения метаболизма глюкозы [34]. Однако факторы риска развития эндокринной недостаточности ПЖ были спорными и нуждаются в дальнейшей проверке.

Диагноз впервые возникшего СД после эпизода ОП не был унифицирован и обычно его путают с СД 2-го типа. Но Всемирная организация здравоохранения и Американская диабетическая ассоциация определяют его как «панкреатогенный диабет» и классифицируют как сахарный диабет типа 3с (СД 3с) с распространенностью 5–10% среди всех больных СД в западной популяции [6, 15, 28, 29]. Примерно у 80% пациентов СД 3с был диагностирован как осложнение ХП. ОП, рак ПЖ, панкреатэктомия и т. д. являются другими распространенными причинами СД 3с [3, 4]. Таким образом, исследования патогенеза СД 3с в основном сосредоточены на ХП. Стойкое хроническое воспаление ткани ПЖ у пациентов с ХП может привести к фиброзу ПЖ и повреждению островков и островковых β -клеток, печеночной инсулинорезистентности и, наконец, к развитию СД [25, 33].

По сравнению с эндокринной недостаточностью ПЖ, экзокринную недостаточность ПЖ более трудно диагностировать. Обычно для точной диагностики используют такие симптомы, как боль в животе, вздутие и стеаторея, в сочетании с данными радиологического обследования и количественным определением жира в кале [8, 22]. В нашем исследовании 5,3%, 10,6% и 15,04% пациентов соответственно имели боль в животе, вздутие и диарею (включая стеаторею) после выписки. ИМТ 4,4% пациентов был ниже 18 кг/м². Таким образом, можно считать, что симптомы экзокринной недостаточности ПЖ не являются специфичными и имеют меньшее

диагностическое значение. В отличие от этого, показатель ФЭ-1 значительно более информативен и специфичен. Он был подтвержден как хороший косвенный показатель экзокринной недостаточности ПЖ в нескольких исследованиях [18, 24]. Мы получили, что у 6,2% пациентов была диагностирована тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ (ФЭ-1 <100 мкг/г) и у 29,2% — легкая и умеренная (ФЭ-1 100–200 мкг/г) недостаточность. Имеются некоторые сомнения относительно специфичности и чувствительности ФЭ-1. J. S. Leeds et al. обнаружили, что уровень ФЭ-1 <100 мкг/г являлся весьма специфичным в отношении экзокринной недостаточности ПЖ, однако уровень 100–200 мкг/г дает возможность только предположить наличие экзокринной недостаточности ПЖ, имеет ограниченную чувствительность и специфичность [18]. С другой стороны, мы не могли знать значение ФЭ-1 на исходном уровне перед ОП, а подготовка стула является сложной. Таким образом, диагностика экзокринной недостаточности ПЖ с помощью ФЭ-1 должна быть подкреплена с помощью других диагностических инструментов, таких как магнитно-резонансная томография ПЖ [9, 32].

В нашем исследовании частота СД и НТГ не имели существенной разницы между различными группами временного интервала. Но мы также обнаружили, что с течением времени значение НВА_{1с} постепенно увеличивается. Это явление свидетельствует о том, что эндокринная функция ПЖ может с течением времени ослабевать. Но мы не могли подтвердить, является ли это результатом заболевания или естественным течением. Таким образом, необходимы более долгосрочные исследования с большим размером выборки для проверки роли временного интервала от начала ОП до последующего наблюдения.

В предыдущих исследованиях сообщается, что тяжесть ОП не имела никакой связи с развитием СД [23, 30]. Мы также обнаружили, что частота экзокринной и экзокринной недостаточности ПЖ среди групп ЛОП, УТОП и ТОП достоверно не отличается. Но панкреонекроз, который является важным маркером тяжести заболевания, был определен как независимый фактор риска при множественной логистической регрессии. Мы также обнаружили разницу показателей тяжести заболевания и осложнений между группой нормогликемии, НТГ и СД, как указано в дополнительном файле (таблицы S1–S3 дополнительного файла). СД после панкреатэктомии и распространенный некроз ПЖ могут иметь аналогичный патогенез по отношению к вторичному СД, оба состояния могут привести к значительному снижению количества β -клеток и секреции инсулина [5, 12, 19]. G. Garip et al. сообщили, что пациенты с ТОП, после панкреатэктомии и панкреонекроза, особенно с большой площадью (объемом) некроза, имели более высокий риск развития эндокринной недостаточности ПЖ, чем пациенты с ЛОП [11]. Мы не можем просто отрицать влияние тяжести заболевания на эндокринную недостаточность ПЖ. Панкреонекроз может играть важную роль в развитии СД.

Заметим также, что женский пол, возраст >45 лет, панкреонекроз, объем некроза ПЖ >50%, отграниченный некроз и инсулинорезистентность являются независимыми факторами риска развития эндокринной недостаточности ПЖ, в то время как ЧКД является защитным фактором. В отношении возраста следует признать, что распространенность СД растет экспоненциально после достижения 45-летнего возраста [14, 19]. Но Н.-N. Shen et al. установили, что наибольшее ОШ, специфичное для возраста, для СД наблюдалось у мужчин в возрасте <45 лет (ОШ=7,46) [30]. Таким образом, в соответствии с результатами настоящего исследования, мы не смогли подтвердить влияние пола и возраста, и требуется больше исследования для верификации.

Выводы

Общая частота СД и НТГ после ОП составляла 59,25%, что значительно выше, чем экзокринная недостаточность ПЖ. Только у 6,2% и 29,2% больных соответственно развилась тяжелая и легкая до умеренной экзокринная недостаточность ПЖ. Панкреонекроз, объем панкреонекроза >50%, отграниченный некроз и инсулинорезистентность являлись независимыми факторами риска развития СД после ОП. Анализ ФЭ-1 для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ технически не сложен, но до сих пор не является идеальным показателем для оценки экзокринной функции ПЖ.

Дополнительная информация

Сравнение тяжести заболевания, осложнений и панкреонекроза между группами нормы, НТГ и СД

Оценка APACHE II и оценка по Бальтазару в группе СД были значительно выше, чем в группах НТГ и нормы ($\chi^2=5,257$, $P=0,007$; $\chi^2=13,03$, $P=0,000$). Значение HOMA-IR в группе СД и группе НТГ было достоверно выше, чем в группе нормы ($\chi^2=4,025$, $P=0,021$). Частота ОПН в группе СД была выше, чем в группах НТГ и нормы ($F=20,885$, $P=0,001$), но осложнение ОРДС в трех группах не показало достоверного различия ($\chi^2=4,453$, $P=0,627$). По сравнению с группами НТГ и нормы частота панкреонекроза в группе СД была значительно более высокой, и 100% пациентов в группе СД имели панкреонекроз ($\chi^2=13,442$, $P=0,001$). Для панкреонекроза частота локализации в хвосте ПЖ или во всей ПЖ во время госпитализации в группе СД была выше, чем в двух других группах ($\chi^2=11,788$, $P=0,063$). Частота площади некроза ПЖ >50% и площади <1/3 в группе СД была соответственно выше и ниже, чем в группах НТГ и нормы ($\chi^2=8,957$, $P=0,062$). Атрофия или отсутствие тела и хвоста ПЖ в группе СД при наблюдении были достоверно выше, чем в двух других группах ($\chi^2=43,92$, $P=0,000$). Частота инфекции ПЖ в группе СД также была достоверно выше, чем в группах НТГ и нормы ($\chi^2=9,139$, $P=0,01$).

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

Литература:

1. APACHE II score and AT III activity on admission relates to mortality in ICU patients / N. Saito, A. Kawasaki, A. Kim [et al.] // Crit. Care Med. — 2016. — Vol. 44, No 12, Suppl. 1. — P. 354.
2. CT evaluation of acute pancreatitis and its prognostic correlation with CT severity index / S. Raghunanthi, R. Gupta, M. M. Vyas [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. — 2016. — Vol. 10, No 6. — P. TC06–11.
3. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // Pancreatology. — 2011. — Vol. 11, No 3. — P. 279–294.
4. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from pancreas fest 2012 / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13, No 4. — P. 336–342.
5. Diabetes associated with pancreatic ductal adenocarcinoma is just diabetes: results of a prospective observational study in surgical patients / E. Dugnani, A. Gandolfi, G. Balzano [et al.] // Pancreatology. — 2016. — Vol. 16, No 5. — P. 844–852.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34. — P. 62–69.
7. Dominici F. C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review / F. C. Dominici // Clin. Chem. Lab. Med. — 2002. — Vol. 40. — P. 325–332.
8. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery / L. Sabater, F. Ausania, O. J. Bakker [et al.] // Ann. Surg. — 2016. — Vol. 264, No 6. — P. 949–958.
9. Ewald N. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) — are we neglecting an important disease? / N. Ewald, R. G. Bretzel // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Vol. 24, No 3. — P. 203–206.
10. Fecal elastase-1 determination in the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Martinez, R. Lvaeda, C. Trigo [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 25. — P. 377–382.
11. Garip G. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis / G. Garip, E. Sarand, E. Kaya // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 44. — P. 8065–8070.
12. Glucagon-secretion inhibition using somatostatin: an old hormone for the treatment of diabetes-associated pancreatotomy / J. P. Riveline, P. Boudou, B. Blondeau [et al.] // Diabetes Metab. — 2017. — Vol. 43, No 3. — P. 269–271.
13. Ha C. H. Relationship of visfatin level to pancreatic endocrine hormone level, HOMA-IR index, and HOMA β -cell index in overweight women who performed hydraulic resistance exercise / C. H. Ha, B. Swearingin, Y. K. Jeon // J. Phys. TherSci. — 2015. — Vol. 27, No 9. — P. 2965–2969.
14. Halter J. B. Diabetes mellitus in an aging population: the challenge ahead / J. B. Halter //

- J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2012. — Vol. 67. — P. 1297–1299.
15. Hardt P. D. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) under diagnosed and misdiagnosed? / P. D. Hardt, M. D. Brendel, H. U. Kloer // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. S165–169.
 16. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z. Rakonczay Jr [et al.] // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9, No 4. — P. 351–359.
 17. Kaya E. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis / E. Kaya, A. Dervisoglu, C. Polat // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, No 22. — P. 3090–3094.
 18. Leeds J. S. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease / J. S. Leeds, K. Oporog, D. S. Sanders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 8, No 7. — P. 405–415.
 19. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States / K. Narayan, J. P. Boyle, T. J. Thompson [et al.] // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 1884–1890.
 20. Liver fat and insulin sensitivity define metabolite profiles during a glucose tolerance test in young adult twins / J. T. Rämö, S. M. Kaye, S. Jukarainen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 3. — P. jc20153512.
 21. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS / J. Peplies, C. Böhnhorst, K. Günther [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* — 2016. — Vol. 13, No 1. — P. 97.
 22. Löser C. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test / C. Löser, A. Möllgaard, U. R. Fölsch // *Gut.* — 1996. — Vol. 39, No 4. — P. 580–586.
 23. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. L. Das, P. P. Singh, A. R. Phillips [et al.] // *Gut.* — 2014. — Vol. 65, No 3. — P. 1–14.
 24. Nousia-Arvanitakis S. Fecal elastase-1 concentration: an indirect test of exocrine pancreatic function and a marker of an enteropathy regardless of cause / S. Nousia-Arvanitakis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 36, No 3. — P. 314–315.
 25. Novel ciliate lipases for enzyme replacement during exocrine pancreatic insufficiency / A. Brock, I. Al-dag, S. Edskes [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 28, No 11. — P. 1305–1312.
 26. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure / P. Mentula, M. L. Kylnp, E. Kempainen [et al.] // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36, No 1. — P. e21–25.
 27. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: long-term outcome of a non-surgically treated series / G. Uomo, F. Gallucci, E. Madrid [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. 149–152.
 28. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.
 29. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 5–20.
 30. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: a National Population-Based Study / H.-N. Shen, C.-C. Yang, Y.-H. Chang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 1698–1706.
 31. Risk of new-onset diabetes is determined by severity of acute pancreatitis / K. Vippera, G. I. Papachristou, A. Slivka [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45. — P. e14–15.
 32. Secretin-stimulated MRI assessment of exocrine pancreatic function in patients with cystic fibrosis and healthy controls / A. Madzak, T. Engjom, G. K. Wathle [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* — 2016. [Epub ahead of print].
 33. Stram M. Chronic pancreatitis / M. Stram, S. Liu, A. D. Singhi // *Surg. Pathol. Clin.* — 2016. — Vol. 9, No 4. — P. 643–659.
 34. Symersky T. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis / T. Symersky, B. van Hoom, A. A. Masclee // *JOP.* — 2006. — Vol. 7, No 5. — P. 447–453.

УДК 616.37-002.1-06 : 616.43/.45-008.64

Эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы после острого панкреатита: долгосрочное наблюдение

J. Tu^{1,2}, J. Zhang¹, L. Ke¹, Y. Yang³, Q. Yang¹, G. Lu¹, B. Li¹, Z. Tong¹, W. Li¹, J. Li¹

¹Исследовательский институт общей хирургии, Госпиталь Цзиньлин, Медицинская школа Нанкинского университета, Нанкин, Китай

²Народный госпиталь провинции Чжэцзян, Народный госпиталь Медицинского колледжа Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

³Медицинский колледж Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

Статья опубликована в журнале *BMC Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 17. — P. 114.

Ключевые слова: эндокринная недостаточность поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, острый панкреатит, наблюдение, инсулинорезистентность, панкреонекроз

Введение. У пациентов может развиваться эндокринная и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) после острого панкреатита (ОП), но частота, факторы риска и исходы остаются неясными. Цель настоящего исследования состояла в оценке частоты эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ

после ОП и факторов риска эндокринной недостаточности ПЖ при длительном наблюдении.

Методы. Контроль эндокринной и экзокринной функции ПЖ проводили у выписавшихся пациентов с эпизодами ОП. В качестве первичных параметров применяли пероральный тест толерантности к глюкозе и исследование уровня фекальной эластазы 1 (ФЭ-1). Определяли уровень глюкозы натощак, инсулина натощак, гликозилированного гемоглобина, глюкозы крови через 2 часа после приема пищи, индекс функции β -клеток, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровень ФЭ-1. Учитывались также результаты компьютерной томографии брюшной полости с контрастом, которая проводилась для исследования структурных изменений ПЖ и других данных во время госпитализации.

Результаты. В данное исследование были включены 134 пациента, у 34 из них (30,1%) развился сахарный диабет (СД), 33 (29,2%) имели нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Кроме того, у 33 (29,2%) пациентов развилась легкая и умеренная экзокринная недостаточность ПЖ с уровнем ФЭ-1 100–200 мкг/г, и у 7 (6,2%) пациентов была диагностирована тяжелая экзокринная недостаточность ПЖ с уровнем ФЭ-1 <100 мкг/г. Частота СД и НТГ у пациентов, перенесших панкреонекроз, была значительно выше, чем в группе пациентов без панкреонекроза ($\chi^2=13,442$, $P=0,001$). Множественный логистический регрессионный анализ показал, что объем панкреонекроза <30% ($P=0,012$, отношение шансов (ОШ)=0,061) являлся протекторным фактором в отношении развития эндокринной недостаточности ПЖ. Повышение НОМА-IR ($P=0,002$, ОШ=6,626), отграниченный некроз ($P=0,013$, ОШ=184,772) являлись факторами риска.

Заключение. Интегрированная частота СД и НТГ после ОП составляла 59,25%, что выше, чем экзокринная недостаточность ПЖ. У 6,2% и 29,2% пациентов развилась соответственно тяжелая и легкая/умеренная экзокринная недостаточность ПЖ. Объем некроза ПЖ >50%, отграниченный некроз и резистентность к инсулину являлись независимыми факторами риска развития СД после ОП.

УДК 616.37-002.1-06 : 616.43/.45-008.64

UA **Эндокринна та екзокринна недостатність підшлункової залози після гострого панкреатиту: довгострокове спостереження**

J. Tu^{1,2}, J. Zhang¹, L. Ke¹, Y. Yang³, Q. Yang¹, G. Lu¹, B. Li¹, Z. Tong¹, W. Li¹, J. Li¹

¹Дослідницький інститут загальної хірургії, Госпіталь Цзиньлін, Медична школа Нанкінського університету, Нанкін, Китай

²Народний госпіталь провінції Чжецзян, Народний госпіталь Медичного коледжу Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

³Медичний коледж Ханчжоу, Ханчжоу, Китай

Стаття опублікована у журналі BMC Gastroenterology. — 2017. — Vol. 17. — P. 114.

Ключові слова: ендокринна недостатність підшлункової залози, екзокринна недостатність підшлункової залози, гострий панкреатит, спостереження, інсуліно-резистентність, панкреонекроз

Вступ. У пацієнтів може розвиватися ендокринна та екзокринна недостатність підшлункової залози (ПЗ) після гострого панкреатиту (ГП), але частота, чинники ризику та наслідки залишаються неясними. Мета цього дослідження полягала в оцінці частоти ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ після ГП та факторів ризику ендокринної недостатності ПЗ при тривалому спостереженні.

Методи. Контроль ендокринної та екзокринної функції ПЗ проводили у пацієнтів з епізодами ГП, які виписалися. Як первинні параметри застосовували пероральний тест толерантності до глюкози і дослідження рівня фекальної еластази 1 (ФЕ-1). Визначали рівень глюкози натще, інсуліну натще, глікозилизованого гемоглобіну, глюкози крові через 2 години після прийому їжі, індекс функції β -клітин, індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) і рівень ФЕ-1. Враховували також результати комп'ютерної томографії черевної порожнини з контрастом, яку проводили для дослідження структурних змін ПЗ і інших даних під час госпіталізації.

Результати. У дане дослідження було включено 134 пацієнти, у 34 з них (30,1%) розвинувся цукровий діабет (ЦД), 33 (29,2%) мали порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Крім того, у 33 (29,2%) пацієнтів розвинулася легка і помірна екзокринна недостатність ПЗ із рівнем ФЕ-1 100–200 мкг/г, і у 7 (6,2%) пацієнтів була діагностована тяжка екзокринна недостатність ПЗ з рівнем ФЕ-1 <100 мкг/г. Частота ЦД і ПТГ у пацієнтів, які перенесли панкреонекроз, була значно вище, ніж у групі пацієнтів без панкреонекрозу ($\chi^2=13,442$, $P=0,001$). Множинний логістичний регресійний аналіз показав, що обсяг панкреонекрозу <30% ($P=0,012$, відношення шансів (ВШ)=0,061) був протекторним чинником щодо розвитку ендокринної недостатності ПЗ. Підвищення НОМА-IR ($P=0,002$, ВШ=6,626), відмежований некроз ($P=0,013$, ВШ=184,772) були факторами ризику.

Висновок. Інтегрована частота ЦД та ПТГ після ГП становила 59,25%, що вище, ніж екзокринна недостатність ПЗ. У 6,2% та 29,2% пацієнтів розвинулася відповідно тяжка та легка/помірна екзокринна недостатність ПЗ. Обсяг некрозу ПЗ >50%, відмежований некроз та резистентність до інсуліну були незалежними факторами ризику розвитку ЦД після ГП.

EN **Endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: long-term follow-up study**

J. Tu^{1,2}, J. Zhang¹, L. Ke¹, Y. Yang³, Q. Yang¹, G. Lu¹, B. Li¹, Z. Tong¹, W. Li¹, J. Li¹

¹Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, China

²Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou, China

³Hangzhou Medical College, Hangzhou, China

BMC Gastroenterology. — 2017. — Vol. 17. — P. 114.

Key words: endocrine pancreatic insufficiency, exocrine pancreatic insufficiency, acute pancreatitis, follow-up study, insulin resistance, pancreatic necrosis

Introduction. Patients could develop endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis (AP), but the morbidity, risk factors and outcome remain unclear. The aim of the present study was to evaluate the incidence of endocrine and exocrine pancreatic insufficiency after AP and the risk factors of endocrine pancreatic insufficiency through a long-term follow-up investigation.

Methods. Follow-up assessment of the endocrine and exocrine function was conducted for the discharged patients with AP episodes. Oral glucose tolerance test and faecal elastase 1 (FE-1) test were used as primary parameters. Fasting blood-glucose, fasting insulin, glyco-

sylated hemoglobin, 2-h postprandial blood glucose, homa beta cell function index, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and FE-1 were collected. Abdominal contrast-enhanced computed tomography was performed to investigate the pancreatic morphology and the other related data during hospitalization was also collected.

Results. One hundred thirteen patients were included in this study and 34 of whom (30.1%) developed diabetes mellitus (DM), 33 (29.2%) suffered impaired glucose tolerance (IGT). Moreover, 33 patients (29.2%) developed mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency with $100 \mu\text{g/g} < \text{FE-1} < 200 \mu\text{g/g}$ and 7 patients (6.2%) were diagnosed with severe exocrine pancreatic insufficiency with $\text{FE-1} < 100 \mu\text{g/g}$. The morbidity of DM and IGT in patients with pancreatic necrosis was significant higher than that in the non-pancreatic necrosis group ($\chi^2=13.442$, $P=0.001$). The multiple logistic regression analysis showed that extent of pancreatic necrosis $< 30\%$ ($P=0.012$, $\text{OR}=0.061$) were the protective factors of endocrine pancreatic insufficiency. HOMA-IR ($P=0.002$, $\text{OR}=6.626$), Wall-off necrosis (WON) ($P=0.013$, $\text{OR}=184.772$) were the risk factors.

Conclusion. The integrated morbidity of DM and IGT after AP was 59.25%, which was higher than exocrine pancreatic insufficiency. 6.2% and 29.2% of patients developed severe and mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency, respectively. The extent of pancreatic necrosis $> 50\%$, WON and insulin resistance were the independent risk factors of new onset diabetes after AP.

Хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, показники ліпідограми, статини, полікозанол (ФітоСтатин)

У перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та атеросклерозу метаболічні порушення є суттєвими чинниками патогенезу. Саме вони виступають у ролі об'єднуючих механізмів ХП та ішемічної хвороби серця (ІХС). До таких механізмів відносять хронічно перебігаючий оксидативний стрес, системну запальну відповідь на пошкодження, інсулінорезистентність, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, особливо післяпрандіальну [14]. Метаболічні процеси тісно пов'язані між собою. Наприклад, у метаболізмі глюкози та ліпідів (зокрема у вісцеральній жировій тканині), регуляції коагуляційних та запальних процесів ключова роль належить печінці та підшлунковій залозі (ПЗ). Печінка стає як органом-мішенню, так і важливим джерелом деяких патогенетичних процесів, які формують інсулінорезистентність і порушення ліпідного обміну через ушкодження судинної стінки та тканини печінки, ПЗ. Можливо, значення може мати перехрест механізмів на рівні цих органів та запальних процесів у вісцеральній жировій тканині (яка секретує прозапальні адипокіни). При цьому в печінці ініціюється транскрипція низки прозапальних генів, що підсилює хронічне системне запалення як в жировій тканині, так і в ПЗ [3]. Вважається, що раннім наслідком запальних процесів у жировій тканині також є інсулінорезистентність. Системна інсулінорезистентність сприяє зниженню поглинання глюкози гепатоцитами, адипоцитами, м'язовою тканиною, синтезу глікогену і тригліцеридів, активації гліколізу, ліполізу, неогліколізу. Збільшується циркуляція та окиснення жирних кислот, що викликає пошкодження тканин (зокрема гепатоцитів, панкреатитів) завдяки ліпотоксичності. Порушення ліпідного обміну не компенсується гіперінсулінемією, що призводить до прискорення розвитку атеросклерозу.

Важливим для розуміння патогенезу ХП й ускладнень атеросклерозу є той факт, що високий рівень тригліцеридів (ТГ) сприяє утворенню модифікованих багатих на ТГ ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [2]. Поєднання гіпертригліцеридемії зі

зниженням рівня ЛПВЩ розглядається як предиктор ХП, цукрового діабету (ЦД) (такий механізм більш значущий у жінок, ніж у чоловіків). Провідною причиною розвитку атеросклерозу в хворих з нормальним рівнем ліпідів натще (таке можливе і за ХП) може бути і післяпрандіальна ліпемія. Висока концентрація ліпідів у крові після їди навіть є більш сильним предиктором серцево-судинних захворювань, ніж рівень ТГ натще [20].

Отже, гіпертригліцеридемія виступає як спільний механізм формування жирової інфільтрації ПЗ (що може сприяти формуванню у подальшому стеатопанкреатиту, неалкогольної жирової хвороби ПЗ з неалкогольною хворобою печінки, або самостійно) і розвитку судинного атеросклерозу за коморбідного перебігу ХП із ІХС, призводячи в ряді випадків до виникнення ЦД 2-го типу, до гострих кардіоваскулярних подій [13].

Обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот набувають значення у патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів [11]. Вони утворюються внаслідок інтенсивного гідролізу ТГ під впливом ліпази, ендотеліальної ліпопротеїдліпази, які перетворюють ТГ в гліцерин і жирні кислоти. Але в післяпрандіальний період, особливо при формуванні атеросклеротичних процесів, активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази знижується, в крові накопичуються ліпопротеїди, збагачені ТГ. Важливо, що конкуренція за активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази підвищується при гіпертригліцеридемії натще. Таким чином, судинний ендотелій постійно контактує з ремнантами атерогенних ліпопротеїдів (часточки, які бідні на ТГ, багаті на холестерин (ХС)), вільними жирними кислотами, що підвищує окисдацію білків і пероксидацію ліпідів, пошкоджує структуру ліпідного шару клітинних мембран, індукує запальну малоінтенсивну генералізовану реакцію імунної системи [22]. Перевантаження ХС клітин ПЗ може викликати мітохондріальну дисфункцію і запустити процес апоптозу [18], що в кінцевому результаті призводить до фіброзування,

тим більше, що за дисліпідемії фіброз може формуватися через ліпоїдоз, стеатоз ПЗ [12].

Усі 5 класів ліпопротеїдів мають подібну структуру та складові (ТГ, неетерифікований ХС, ефіри ХС, фосфоліпіди та апопротеїди). Аполіпопротеїди — це білкові компоненти ліпопротеїдів і класифікуються вони за буквами алфавіту: А, В, С. Виділено понад 20 аполіпопротеїдів, визначено їхні можливості, мутації в структурних та регуляторних генах.

ХС у плазмі крові має дві складові: екзогенний ХС, що надходить з харчовими продуктами, та ендогенний — утворюваний в організмі. Питома вага екзогенного ХС значно менша і становить приблизно 25–30%, що обмежує корекцію гіперхолестеринемії за рахунок дієти [5].

Слід відмітити, що в організмі ХС не перебуває у вільному стані. Він зв'язаний з білками і входить до складу ліпопротеїдів, що здійснюють транспорт ХС з печінки до периферичних клітин (ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також ЛПНЩ) та у зворотному напрямку (ЛПВЩ).

ХС та ТГ, що входять до складу харчових продуктів, надходять до кишечника, де всмоктуються і стають складовою крупних ліпопротеїнових частинок — хіломікронів. Вони складаються на 90% з ТГ, 5% — це ХС, 4% — фосфоліпіди та 1% — білки.

Головна функція хіломікронів — транспорт ТГ і ХС через лімфу до плазми крові. В капілярах жирової та м'язової тканини хіломікрони під впливом ліпопротеїдліпази гідролізуються з виділенням вільних жирних кислот та моногліцеридів і перетворюються на частинки, що є бідними на ТГ і багатими на ХС (ремнантні частинки). Чим більше таких частинок трансформуються в м'язах за умов активного фізичного навантаження чи в клітинах жирової (переважно абдомінальної) тканини, тим менше їх надійде до печінки і стане матеріалом для утворення атерогенних класів ліпопротеїдів. Залишки хіломікронів завдяки наявності в їхньому складі Апо Е визначаються відповідними рецепторами печінки, захоплюються та надходять до неї [1]. Отже, при коморбідності ХП із ІХС не можна не враховувати функціональний стан печінки, від діяльності якої залежить вуглеводний, жировий обмін й ендокринний статус.

Подальший транспорт ХС здійснюється в складі ЛПДНЩ. ЛПДНЩ формуються в печінці та складаються переважно з ТГ (65%). Вони є головною транспортною формою ендогенних ТГ на відміну від хіломікронів, що переносять екзогенні ТГ. У капілярах жирової та м'язової тканини ЛПДНЩ під впливом ліпопротеїдліпази гідролізуються з утворенням ТГ і відщепленням жирних кислот. Внаслідок цього у ЛПДНЩ зменшується вміст ТГ і збільшується питома вага естерифікованого ХС, що сприяє їх перетворенню в ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ). Вони частково катаболізуються у печінці шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу і частково (завдяки печінковій ліпазі) втрачають більшу частку ТГ та перетворюються на ЛПНЩ. ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС (70%) і саме їм відводять провідну роль у транспорті ХС із печінки до периферичних клітин. Тому цей клас розглядають як

найбільш атерогенний, а за рівнем ХС ЛПНЩ визначають ризик розвитку атеросклерозу та оцінюють ефективність гіполіпідемічної терапії [3].

Надходження ХС до клітин печінки забезпечується наявністю на мембрані клітин специфічних рецепторів, які розпізнають білки, що входять до складу ЛПНЩ (Апо В і Апо Е). Після зв'язування з рецепторами ЛПНЩ шляхом ендоцитозу надходять до клітин, де відбувається деградація захоплених ліпопротеїнових частинок у лізосомальному апараті. У лізосомах з ЛПНЩ виділяється вільний ХС, що за механізмом зворотного зв'язку є інгібітором ендогенного синтезу ХС.

Зворотний транспорт із периферичних клітин до печінки здійснюється ЛПВЩ, склад яких суттєво відрізняється від ЛПНЩ (саме складом апобілков). ЛПВЩ вміщують білкові частки (Апо А1 та Апо А2), 30% фосфоліпідів, 18% ХС. Активність зворотного транспорту ХС залежить від кількості ЛПВЩ, рецепторів до Апо А1 та їх ідентифікації. ЛПВЩ, «навантажені» ХС, розглядаються як незалежний фактор ризику атеросклерозу, саме співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ визначає ризик розвитку захворювання [13].

Відомим фактом є властивість ЛПНЩ знижувати продукцію інсуліну β-клітинами ПЗ (як прояв ліпотоксичності) і властивість аполіпопротеїду В діяти контрінсулярно, конкуруючи з інсуліном за специфічні рецептори. Виходячи з отриманих даних, поєднання ІХС із ХП має взаємообтяжливий перебіг завдяки деяким ланкам спільного патогенезу (дисліпідемія, особливо гіпертригліцеридемія, інсулінорезистентність, персистення хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, ендотеліальна дисфункція), що зумовлює клінічну картину, перебіг і прогноз захворювань і представляє клінічний інтерес, особливо при хронічній серцевій недостатності, яка є прогностично несприятливим ускладненням захворювань серцево-судинної системи, а за коморбідності з ХП — і для його перебігу.

Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну для зниження ризику серцево-судинних захворювань та їх ускладнень (із врахуванням результатів крупних досліджень) зводиться до призначення статинів з метою зменшення вмісту в крові ХС ЛПНЩ [9, 10]. Але незалежно від агресивного зниження вмісту ХС ЛПНЩ, яке досягається за допомогою статинів, у 66,7% хворих все ж відбуваються повторні серцево-судинні події (незалежно від дозування статинів). Вони також виникають незалежно від покращення показників ліпідограми, яких досягали на статинотерапії, оскільки на показники ТГ та ремнантних ліпопротеїдів ця група фармакологічних засобів не впливає [17]. Ця група препаратів суттєво не впливає на атеросклеротичні зміни артеріальної стінки, швидкість затримки в ній ліпопротеїдів, прогресування ендотеліальної дисфункції, зниження серцево-судинної смертності. Достовірна відмінність зафіксована лише щодо зниження частоти госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій. Крім того, при їх застосуванні підвищуються показники печінкових ферментів і ефекти рабдоміолізу, виявлена

неоднаковість клінічної ефективності та безпеки застосування для різних статинів.

Зважаючи на ризик розвитку міопатій і рабдоміолізу, Управління з контролю якості продуктів харчування і ліків США (FDA) у 2011 році рекомендувало з обережністю призначати симвастатин у дозі 80 мг за добу. До того ж останніми роками активно обговорюється питання впливу статинів на вуглеводний обмін, який раніше у пацієнтів не був порушеним. У 2010 році опублікована стаття К. Koh та ін. [19], де показано, що аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно зменшував показники ХС ЛПНЩ (39%, 47%, 52% і 56%, відповідно), рівень аполіпопротеїну В (33%, 37%, 42% і 46%, відповідно) після 2 місяців лікування порівняно з висхідними даними (для всіх $p < 0,01$). Однак аторвастатин у дозі 10, 20, 40 і 80 мг вірогідно підвищував рівень інсуліну натще (в середньому на 25%, 42%, 31% і 45%, відповідно) і рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 2%, 5%, 5% і 5%, порівняно з висхідними даними (для всіх $p < 0,05$). Препарат у дозі 10, 20, 40 і 80 мг зменшував чутливість тканин до інсуліну (на 1%, 3%, 3% і 4%, відповідно). Результати канадського популяційного дослідження з вивчення ризику виникнення ЦД серед пацієнтів, яких вперше лікували статинами, з серпня 1997 до 31 березня 2010 року (автори — А. А. Carter та ін.), опубліковані в травні 2013 р. в «British Medical Journal» (Vol. 346), показали, що ризик ЦД виникав при використанні аторвастатину (1,22; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,15–1,29), розувастатину (1,18; ДІ 1,10–1,26) і симвастатину (1,10; ДІ 1,04–1,17). Абсолютний ризик розвитку ЦД становив 31 і 34 випадки на 10 000 пацієнтів, нижчим він був для симвастатину (26 випадків на 10 000 пацієнтів на рік) при порівнянні з правастатином (23 випадки). Це дозволяло зробити висновок про високий ризик виникнення ЦД при застосуванні статинів у лікуванні дисліпідемії (особливо аторвастатину і симвастатину), про необхідність прискіпливо відноситися до їх призначення особам похилого віку, жінкам з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу. Ускладнює лікування таких хворих тривалий термін (1–2 роки), за яким можна отримати клінічний ефект проти прогресування атеросклеротичних ускладнень [8].

Результати опитування показали, що причинами відмови пацієнтів від лікування статинами є негативний вплив на функцію печінки, який проявляється підвищенням показників трансаміназ у 2–2,5 рази; неможливість приймати алкоголь; висока ціна; небажання використовувати препарати синтетичного походження; відсутність досягнення цільових показників ліпідного профілю навіть при повному виконанні режиму прийому препарату [6]. За таких умов, мабуть, стратегічно вірним є пошук нових фітопрепаратів, які були б здатні паралельно зі статинами впливати на корекцію гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії як з метою лікування, так і профілактики серцево-судинних захворювань, їх прогресування та появи ускладнень, зокрема за коморбідності захворювань. На сучасному етапі препарати рослинного походження посідають відповідну нішу серед медикаментозних засобів. Пояснюється це, насамперед, безпечністю

використання, позитивним впливом на тонус серцево-судинної системи. Разом із корекцією модифікуючих факторів ризику способу життя фітопрепарати можуть діяти відповідно до ефекту медикаментозного лікування.

В Україні з'явився новий фітопрепарат, який поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол. Це запатентований продукт, який вміщає природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, що виділені й очищені з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum, L.*). До його складу входять 1-октакозанол, 1-дітриаконтанол, 1-триаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетратриаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол і 1-нонакозанол. Вміст кожного компоненту в полікозанолі в кожній партії стандартизований в вузькому діапазоні і є стабільним при зберіганні. Таблетка покрита оболонкою, вміщає 10 мг полікозанолу. За призначенням він є допоміжним засобом, який додається до рекомендацій про харчування і здоровий спосіб життя, для зниження загального ХС (ЗХС) та рівня ХС ЛПНЩ. Важливим для використання за коморбідного перебігу ХП із ІХС є його ефект при гіперхолестеринемії II типу, включаючи підтип IIa (характерним є підвищення рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ) і підтип IIb (комбінована гіперхолестеринемія, для якої характерні підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ), що супроводжують ІХС і ХП. Полікозанол ефективний, безпечний і легко переноситься хворими з гіперхолестеринемією II типу та пацієнтами із вторинною гіперхолестеринемією, що виникає внаслідок ЦД або нефротичного синдрому (які вважаються факторами ризику кардіоваскулярних подій). Препарат також може бути використаним як альтернатива ацетилсаліциловій кислоті (за необхідності), тобто може використовуватись як антитромбоцитарний засіб. Він впливає на синтез простагландину, знижує рівень тромбоксану A_2 , підвищуючи рівень простагліну, тим самим запобігаючи агрегаційним процесам.

Починати лікування рекомендується з дози 10 мг 1 раз на добу під час вечері, оскільки біосинтез ХС активується вночі. За необхідності дозу можна подвоїти через 2 місяці до 20 мг/добу (залежно від рівня ХС, який перевіряється кожні 8 тижнів). Курс лікування від 6 місяців і далі. Лікування в дозі 10 мг знижує рівень ХС ЛПНЩ на 20–25% впродовж перших 6 місяців, при дозуванні 20 мг — на 25–30%, значно поліпшується показник співвідношення ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ. Це засвідчує дозозалежний ефект препарату [20].

Ефективність вивчалася у близько 30 000 пацієнтів, що є достатньою доказовою базою для застосування полікозанолу. Клінічні дослідження включали короткотривалі і довготривалі рандомізовані плацебо-контрольовані і порівняльні дослідження ефективності препарату зі статинами (ловастатин, правастатин і симвастатин), фібратами (безафібрат і гемфіброзил), аципімоксом і пробуколом. Результати показали, що 10 мг полікозанолу за ефективністю еквівалентно 20 мг ловастатину, 10 мг правастатину і 10 мг симвастатину. При цьому значніше підвищувалися

показники ХС ЛПВЩ (на 17%), а кількість побічних ефектів була дещо меншою, ніж у статинів [15]. Меншою була гепатотоксична дія, тоді як ловастатин і правастатин значно підвищували рівень трансаміназ і креатинфосфокінази. У пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу [21] і супутнім ЦД 2-го типу полікозанол порівняно з симвастатином (полікозанол і симвастатин призначали у дозі 10 мг/добу впродовж 8 тижнів) значно підвищував показники ХС ЛПВЩ у крові і не викликав побічних дій. У дослідженні, яке було проведене А. А. Сергієнко та співавт. (2013), встановлено, що ефективність полікозанола (20 мг/добу впродовж 3 місяців) у лікуванні дисліпопротеїнемії, корекції інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу зіставна з такою ж дозою симвастатину. Отже, полікозанол має дозозалежний ефект щодо рівня ХС ЛПВГ, саме тоді як рівень ТГ знижується незалежно від дозування препарату. Цей факт заслуговує на увагу в плані доцільності сумісного призначення полікозанола із статинами (оскільки вони не впливають на показники ТГ).

Існує різниця у механізмі, що знижує рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ. Полікозанол подавляє їх синтез у момент між утворенням ацетату і мевалонату, не подавляючи ГМГ-КоА-редуктазу, значно підвищуючи рецептор-залежний процесінг ЛПНЩ, що підтверджується поглинанням їх гепатоцитами і стимуляцією їхнього катаболізму. Полікозанол не тільки знижує рівень ХС в крові, але й в таких тканинах, як печінка, серце і жирова тканина, володіючи антиоксидантною дією. Крім того, він попереджує потовщення інтими судин, проліферацію гладких міоцитів і утворення атеросклеротичних змін судинної стінки та тромбоз.

Виходячи з зазначеного вище, представляло інтерес визначити стан показників ліпідограми в хворих за коморбідного перебігу ХП з ІХС та роль полікозанолу (ФітоСтатину) в корекції дисліпідемії у хворих на ХП із ІХС.

Мета дослідження: дослідити зміни ліпідограми у хворих на ХП з ІХС, зокрема в динаміці лікування полікозанолом.

Матеріали і методи

Дослідження проведені у 22 пацієнтів, які були розподілені на відповідні групи. Групу практично здорових склали 10 осіб — 5 чоловіків (50%), 5 жінок (50%). Першу групу склали 10 хворих на ХП із дисліпідемією — 7 чоловіків (70,0%), 3 жінки (30,0%). Другу групу склали 12 хворих на ХП із ІХС — 6 чоловіків (54,5%), 6 жінок (45,5%). Вік пацієнтів коливався в межах від 31 до 69 років. Обстежені рандомізовані за віком, статтю і тривалістю захворювань.

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“». Обґрунтування клінічного діагнозу проводили на підставі результатів клініко-інструментального обстеження, показників загальних

клінічних досліджень, електрокардіографічного та ехокардіографічного досліджень, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Критеріями включення були характерні для ХП довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, абдомінальний больовий синдром, періодичні диспепсичні розлади — нудота, відчуття дискомфорту, важкості, розпирання у верхній частині живота, епігастральній ділянці, хронічний пронос або закреп, чергування проносів із закрепами тощо; підтвердження морфологічних змін структури ПЗ, встановлених за показниками ультрасонографічних досліджень, а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ; наявність інформованої згоди хворого на участь в дослідженні. Критеріями включення у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги I–II ФК, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) IIФ–Б, ФК II–III (NYHA) були компенсована ХСН I або II ФК; відсутність нападів стенокардії протягом 3 місяців; регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, блокаторів β -адренорецепторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів протягом 3 місяців; синусові аритмії, порушення збудливості міокарда; підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були такими: хворі з онкологічними захворюваннями, зокрема з раком ПЗ; особи, які перенесли гострий панкреатит, загострення / декомпенсацію хронічного захворювання або оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; особи, які зловживали наркотиками в анамнезі; відмова хворого брати участь у дослідженні. Критеріями виключення також були ХСН неішемічної етіології (кардіоміопатії; ревматизм, легеневе серце тощо); стенокардія напруги, що вимагає прийому нітрогліцерину або нітратів подовженої дії; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; інсульт або транзиторна ішемічна атака давністю менше 6 місяців, бронхіальна астма, онкологічні та хронічні інфекційні хвороби, хронічне захворювання нирок та/або швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв, інсулінозалежний ЦД, дисфункція щитоподібної залози, а також виражена патологія опорно-рухового апарату, через наявність якої неможливо виконати тест із 6-хвилинною ходьбою; відмова хворого брати участь у дослідженні.

Хворі на ХП за коморбідного перебігу з ІХС отримували відповідне лікування, яке не змінювалось, а додатково призначали полікозанол (ФітоСтатин) у дозі 10 мг 1 раз ввечері під час вечері. До курсового лікування хворих на ХП із дисліпідемією додатково призначали полікозанол за такою ж схемою. Відповідно до Рекомендацій по діагностиці, профілактиці і лікуванню дисліпідемій Української асоціації кардіологів (2011) рекомендували гіполіпідемічну дієту і модифікацію способу життя. Курс лікування продовжувався 3 місяці.

У динаміці лікування досліджували ліпідний спектр плазми крові: рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ

(визначали фотоколориметричним способом за допомогою реактивів фірми «Lachema» (Чехія) методом Златікса – Зака). Рівень ХС ЛПНЩ визначався розрахунковим методом за формулою Фрідевальда (Friedewald): $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$ (ммоль/л), за умови, що концентрація ТГ не перевищує 4,5 ммоль/л; визначення ХС ЛПДНЩ проводили розрахунковим способом, використовуючи формулу: $ХС\ ЛПДНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПНЩ + ХС\ ЛПВЩ)$. Індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою $ІА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$.

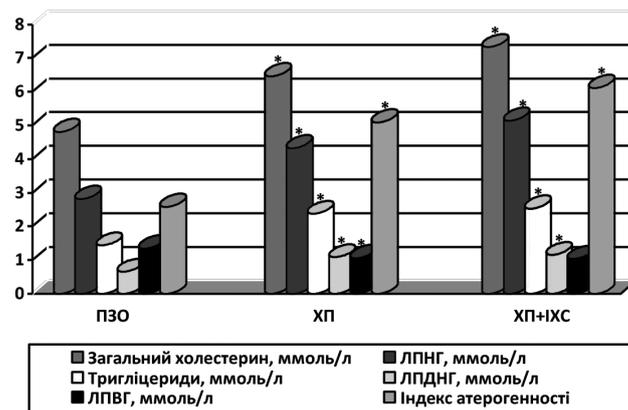
Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері «ViewSonic» з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерних програм BioStat, Statistica for Windows версії 6.0 («StatSoft Inc.», США). Виразували середню арифметичну величину (M), її помилку (m), критерій Ст'юдента (t), можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95%.

Результати досліджень та їх обговорення

У групі хворих на ХП із дисліпідемією встановлено переважання І–ІІ ступеня ожиріння та біліарну патологію. Середній показник індекса маси тіла у групі хворих на ХП становив $(27,28 \pm 0,67)$ кг/м², а в групі за коморбідного перебігу – $(28, 24 \pm 1,01)$ кг/м².

У групах пацієнтів, які обстежувалися, було виявлено достовірне підвищення показників загальних ліпідів і ЗХС плазми крові, ТГ і зниження показників ХС ЛПВЩ, що відображено в табл. 1.

До призначення ФітоСтатину у всіх хворих були (достовірно $p < 0,05$) підвищеними рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і ТГ (рис. 1).



* – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками практично здорових осіб

Рис. 1. Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із дисліпідемією і на ХП із ІХС.

Рівень ХС ЛПВЩ як антиатерогенного фактору плазми крові був достовірно знижений в обох групах хворих (відносно показника групи практично здорових), що може засвідчувати не тільки вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку ХП, як гіпертригліцеридемія, особливо за гіпогенного ХП у цієї групи хворих [7]. Такі зміни, як відомо, підвищують ризик розвитку атеросклерозу і можливість його ускладнень, зокрема в групі хворих за поєднаного перебігу з ХП [4]. Підтвердженням такому припущенню є підвищений ІА в обстежених хворих за коморбідного перебігу ХП та ІХС.

При аналізі типів дисліпідемій було встановлено, що частіше зустрічалися Іа і Ів типи дисліпідемій (22 і 25% відповідно), але за коморбідності з ІХС

Таблиця 1

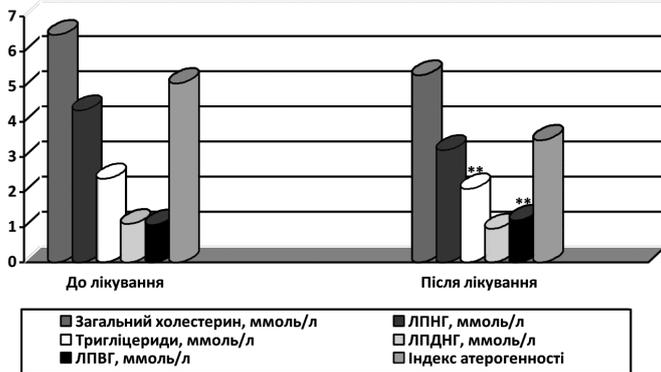
Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із дисліпідемією і на ХП із ІХС, зокрема в динаміці лікування полікозанолом

Показники	Хворі на ХП			Хворі на ХП із ІХС			Практично здорові
	n=10			n=11			
	до лікування	після лікування	Δ, %	до лікування	після лікування	Δ, %	
ЗХС, ммоль/л	6,46±0,22*	5,32±1,49	-18%	7,32±0,15*	5,8±0,22**	-21%	4,8±0,8
ТГ, ммоль/л	2,37±0,16*	2,09±0,69**	-12%	2,53±0,2*	2,06±0,14**	-19%	1,43±0,4
ЛПНЩ, ммоль/л	4,32±0,4*	3,18±0,3	-26%	5,14±0,3*	3,68±0,2**	-28%	2,81±0,29
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,08±0,14*	0,95±0,14	-12%	1,15±0,11*	0,94±0,12	-19%	0,65±0,06
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06±0,2*	1,19±0,29**	12%	1,03±0,18	1,18±0,09**	15%	1,34±0,07
ІА	5,09	3,47	-32%	6,11	3,92	-36%	2,58

Примітки: * – показники хворих відносно практично здорових відрізняються вірогідно ($p < 0,05$); ** – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих після лікування

реестрували дисліпідемії ІІа і ІV типу, що засвідчувало ймовірність атеросклеротичних змін у судинах, зокрема і у хворих на ХП.

Аналізуючи показники ліпідограми (рис. 2) щодо впливу 3-місячного лікування за призначення полікозанолу, можна сказати, що в хворих на ХП достовірно підвищилися показники ХС ЛПВЩ і достовірно знизилися показники ТГ. Це надає можливості говорити про достатню гіполіпідемічну ефективність, яка може профілакувати розвиток ХП (тригліцеридного за етіологією) та агресивний розвиток атеросклерозу, який довгий час клінічно не проявляється у таких хворих.



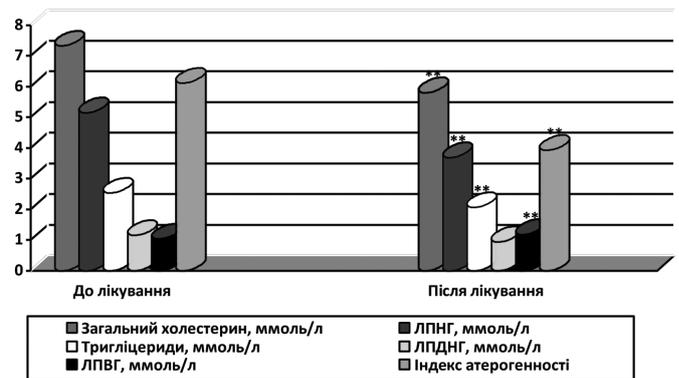
** – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих після лікування

Рис. 2. Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП в динаміці лікування полікозанолом.

Зниження гіпертригліцеридемії на момент завершення лікування підкреслює значимість полікозанолу як рослинного препарату, який може бути рекомендований і для лікування, і для профілактики атерогенних дисліпідемій. Значний гіпохолестеринемічний ефект встановлено і в групі хворих за коморбідного перебігу з ІХС (рис. 3), де лікування полікозанолом проводили в комбінації із статинами у стартових дозах (аторвастатином або розувастатином).

Тим не менш за 3 місяці лікування у більшості пацієнтів не вдалося досягнути цільових значень показників ліпідного спектру крові, що підкреслює необхідність подальшого лікування 6–12 місяців і більше, як вказують літературні джерела.

Отже, полікозанол (ФітоСтатин) є сумішшю жирних спиртів, яка виділена з воскової маси цукрової тростини, і має гіполіпідемічну дію, підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ, захищаючи ХС ЛПНЩ від руйнування при впливі вільних радикалів, знижуючи гіпертригліцеридемію, пригнічуючи надлишкову агрегацію тромбоцитів, поліпшуючи ефективність статинотерапії при комбінованому застосуванні. Для досягнення прогностично значущих змін ліпідного спектру слід надавати



** – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих після лікування

Рис. 3. Ліпідний профіль крові в обстежених хворих на ХП із ІХС в динаміці лікування полікозанолом.

перевагу тривалому (6–12 місяців) призначенню невисоких стартових доз гіполіпідемічних препаратів (10, 20 мг на добу) щодоби у комбінації з полікозанолом. Це водночас має більш значний вплив на показники ліпідного спектру, але не буде пов'язаним з проявами побічних ефектів, які характерні для статинотерапії у високих дозах.

Використання полікозанолу в комбінації зі статинами у стартових дозах за умови коморбідного перебігу захворювань дає можливість досягти більш широкого та значущого впливу на всі ланки порушеного ліпідного спектру (гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, знижений рівень ХС ЛПВЩ), ніж тільки за ізольованого призначення лише статинів. Зважаючи на це, лікування статинами у комбінації з полікозанолом може бути рекомендованим як при супутньому ЦД та метаболічному синдромі, так і при коморбідному перебігу ХП із ІХС, пацієнтам із порушенням функцій печінки за ХСН та при ХП із гіпертригліцеридемією (без ризику виникнення побічних ефектів).

Висновки

1. Полікозанол у комплексному лікуванні хворих із ХП у поєднанні з гіперліпідемією та ІХС чинить достатню гіполіпідемічну дію (поліпшує показники ХС ЛПВЩ, ТГ і АІ).

2. За коморбідного перебігу ХП із ІХС препарат у комбінації зі статинами покращує показники ліпідного спектру плазми крові (при застосуванні в стартових дозах впродовж 3 місяців). Це дозволяє рекомендувати хворим на ХП у поєднанні з гіперліпідемією, а також за коморбідності з ІХС використовувати препарат у комбінації зі статинами впродовж 3 місяців по 10 мг 1 раз на добу під час вечері (з метою поліпшення обміну ХС).

Література:

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология / Е. Н. Амосова. — В 2 т. — К., 1998. — 497 с.
2. Бондарчук О. Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. — К., 2005. — 20 с.
3. Івашук С. І. Показники ліпідного обміну у хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF-а (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N34S) і CFTR (delF508C) / С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук // Сучасна гастроентерологія. — 2016. — № 4 (90). — С. 24–30.
4. Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому: Ч. 2. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христинич // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2. — С. 85–92.
5. Колкина В. Я. Гиперлипидемия и острый панкреатит / В. Я. Колкина // Вестник клуба панкреатологов. — 2009. — № 3 (4). — С. 24–26.
6. Митченко Е. И. Возможность оптимизации стандартной гиполипидемической терапии у пациентов с гипертриглицеридемической болезнью и метаболическим синдромом / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 2–3.
7. Овсянникова О. Н. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерозом желчного пузыря / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская, А. А. Ильченко // Клин. геронтология. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 12–15.
8. Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисліпопротеїнемією / О. О. Сергієнко, В. О. Сергієнко, М. Є. Гоцко, А. М. Урбанович // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 2 (43). — С. 21–29.
9. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Часть 1 // Укр. тер. журн. — 2011. — № 4. — С. 5–17.
10. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с атеросклерозом по лечению дислипидемий. Часть 4 // Укр. тер. журн. — 2013. — № 2. — С. 12–23.
11. Христинич Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христинич, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. — 2004. — Вип. 35 — Дніпропетровськ, 2004. — С. 374–380.
12. Христинич Т. М. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому (Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, активація вільнорадикального окиснення / Т. М. Христинич, Т. Б. Кендзерська // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 20–27.
13. Чернышов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и физическая активность: влияние физических тренировок на содержание внутрипеченочных липидов / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. — 2017. — № 1 (93). — С. 98–110.
14. Чернышов В. А. Постпищевая липемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 130–137.
15. Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia / G. Castano, L. Fernandez, R. Mas [et al.] // Drugs. — 2005. — Vol. 6, No 4. — P. 207–219.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380, No 9841. — P. 581–590.
17. Cromwell W. C. Low-density lipoprotein and apolipoprotein B: clinical use patients with coronary heart disease / W. C. Cromwell, T. A. Barringer // Curr. Cardiol. Resp. — 2009. — Vol. 5. — P. 338–367.
18. Johansen C. T. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes / C. T. Johansen, R. A. Hegele // Curr. Opin. Lipidol. — 2011. — Vol. 22. — P. 247–253.
19. Koh K. Аторвастатин приводит к развитию инсулинорезистентности и увеличивает гликемию у пациентов с гиперхолестеринемией / K. Koh, M. Quon, S. Han // JACC. — 2010. — Vol. 55. — P. 1209–1216.
20. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction / C. P. Marinangeli, P. J. Jones, A. N. Kassis, M. N. Eskin // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2010. — Vol. 50, No 3. — P. 259–267.
21. Mora S. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events / S. Mora, N. Rifai, J. E. Buring // Circulation. — 2008. — Vol. 118, No 10. — P. 993–1001.
22. Musa-Veloso K. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid dose-dependently reduce fasting serum triglycerides / K. Musa-Veloso, M. A. Binns, A. C. Kocenas // Nutr. Rev. — 2010. — Vol. 68. — P. 155–167.

УДК 616.37-002.2:616.12-008.64

UA Хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції

Т. М. Христинч, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, показники ліпидограми, статини, полікозанол (ФітоСтатин)

Мета дослідження — оцінити значимість змін ліпідного спектру крові в хворих на хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця в патогенезі коморбідності даних захворювань і в динаміці лікування полікозанолом.

Матеріали і методи. Дослідження проведено у 22 пацієнтів (із них у 10 пацієнтів із хронічним панкреатитом та дисліпідемією, у 12 хворих із коморбідним перебігом хронічного панкреатиту та ішемічною хворобою серця при синдромі хронічної серцевої недостатності I–II А–Б стадії II–III функціонального класу) і у 10 практично здорових осіб. Чоловіків було 13, жінок — 9, віком 31–69 років. Пацієнтам двох груп додатково до протокового лікування призначали полікозанол по 10 мг 1 раз під час вечері, курсом до 3 місяців.

Для вивчення особливостей ліпідного спектру крові визначали рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів (використовуючи реактиви фірми «Lachema» (Чехія), методом Златикса — Зака). Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності визначали за допомогою формули Фрідевальда (Friedewald) з урахуванням того, що концентрація тригліцеридів не була вищою за 4,5 ммоль/л. Крім того, визначали рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та індекс (коефіцієнт) атерогенності, використовуючи загальноприйняті розрахункові методи.

Результати. У хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця в більшості випадків відбувається достовірне ($p < 0,05$) підвищення показників загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів. При аналізі типів дисліпідемій встановлено, що частіше зустрічались IIa і IIb типи (22 і 25% відповідно), але при коморбідності частіше виявлялися IIa і IV типи дисліпідемій. У динаміці трьохмісячного лікування полікозанолом у хворих із хронічним панкреатитом достовірно підвищувалися показники холестерину ліпопротеїдів високої щільності та достовірно знижувалися показники тригліцеридів, що засвідчує гіполіпідемічний ефект препарату і про можливість використання його в поєднанні зі статинами з метою досягнення зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних подій.

Висновок. Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця підвищує ризик прогресування дисліпідемії та атеросклерозу. Підтвердженням цього є підвищений індекс атерогенності у даної групи пацієнтів поряд із вираженістю порушень ліпідного спектру крові. Додаткове до курсового лікування призначення полікозанолу хворим із хронічним панкреати-

том та дисліпідемією, а також у поєднанні з ішемічною хворобою серця, сприяє зниженню та нормалізації декотрих показників ліпідного спектру крові. Це дозволяє рекомендувати препарат для тривалого лікування даних груп пацієнтів, зокрема в поєднанні зі статинами.

УДК 616.37-002.2:616.12-008.64

RU Хронический панкреатит при коморбидности с ишемической болезнью сердца: липидный спектр крови, возможности коррекции

Т. Н. Христинч, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, показатели липидограммы, статины, поликозанол (ФитоСтатин).

Цель исследования — оценить значимость изменений липидного спектра крови у больных хроническим панкреатитом с ишемической болезнью сердца в патогенезе коморбидности данных заболеваний и в динамике лечения поликозанолом.

Материалы и методы. Исследование проведено у 22 пациентов (из них у 10 пациентов с хроническим панкреатитом и дислипидемией, у 12 больных с коморбидностью хронического панкреатита и ишемической болезни сердца при синдроме хронической сердечной недостаточности I–II А–Б стадии II–III функционального класса) и у 10 практически здоровых лиц. Мужчин было 13, женщин — 9, в возрасте от 31 года до 69 лет. Пациентам двух групп дополнительно к протоковому лечению назначали поликозанол по 10 мг 1 раз вечером во время ужина, курсом до 3 месяцев. Для изучения особенностей липидного спектра крови определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (используя реактивы фирмы «Lachema» (Чехия), методом Златикса — Зака). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности определяли с помощью расчетного метода по формуле Фридевальда (Friedewald) с учетом, что концентрация триглицеридов не превышала 4,5 ммоль/л. Кроме этого определяли холестерин липопротеидов очень низкой плотности и индекс (коэффициент) атерогенности, используя общепринятые расчетные методы.

Результаты. У больных с сочетанным течением хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца в большинстве случаев имеет место достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов. При анализе типов дислипидемий установлено, что чаще встречались IIa и IIb типы (22 и 25% соответственно), но при коморбидности чаще выявлялись IIa и IV типы дислипидемий. В динамике трехмесячного лечения поликозанолом у больных хроническим панкреатитом достоверно повышались показатели холестерина липопротеидов высокой плотности и достоверно снижались показатели триглицеридов, что свидетельствует о гиполлипидемическом эффекте препарата и о

возможности использования его в сочетании со статинами с целью достижения уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Коморбидность хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца повышает риск прогрессирования дислипидемии и атеросклероза. Подтверждением этого является повышенный индекс атерогенности у данной группы пациентов, наряду с выраженностью нарушений липидного спектра крови. Дополнительное к курсовому лечению назначение поликозанола больным с хроническим панкреатитом и дислипидемией, а также в сочетании с ишемической болезнью сердца, способствует снижению и нормализации некоторых показателей липидного спектра крови. Это позволяет рекомендовать препарат для длительного лечения данных групп пациентов, в том числе в сочетании со статинотерапией.

EN Chronic pancreatitis in patients with coronary heart disease: a lipid spectrum of blood, a possibility of correction

T. M. Hristich, D. O. Gontsariuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, atherosclerosis, coronary heart disease, indicators lipidogram, statins, policosanol (FitoStatin)

Aim of research is to evaluate significance of changes in the lipid spectrum of blood in patients with chronic pancreatitis with coronary heart disease in the pathogenesis of the comorbidity of these diseases and in the dynamics of treatment with policosanol.

Materials and methods. The study was conducted in 22 patients (10 patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia, 12 patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease in CHD I–II A–B stage

II–III functional class) and in 10 almost healthy individuals. There were 13 men, 9 women, 31–69 years old. Patients of two groups in addition to protocol treatment were prescribed policosanol 10 mg 1 time in the evening during dinner, up to 3 months. To study the characteristics of the lipid spectrum of the blood, the level of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerols was determined (using the Zlatix – Zack-based “Lachema” reagents (Czech Republic)). The level of low-density lipoprotein cholesterol was determined using the Friedewald calculation method, taking into account that the triglycerol concentration did not exceed 4.5 mmol/l. In addition, very low density lipoprotein cholesterol and an atherogenicity index were determined using conventional calculation methods.

Results. In patients with a combined course of chronic pancreatitis with coronary heart disease, in most cases there is a significant ($p < 0.05$) increase in total cholesterol, low and very low-density lipoproteins and triglycerols. When analyzing the types of dyslipidemia, it was found that IIa and IIb types were more common (22% and 25%, respectively), but with comorbidity II and IV type of dyslipidemia was more often detected. In the dynamics of a three-month treatment with policosanol in patients with chronic pancreatitis, the cholesterol levels of high-density lipoproteins increased significantly and the triglycerol values significantly decreased, indicating a hypolipidemic effect of the drug and the possibility of using it in combination with statins in order to reduce the risk of cardiovascular events.

Conclusion. The comorbidity of chronic pancreatitis with ischemic heart disease increases the risk of progression of dyslipidemia and atherosclerosis. This is confirmed by an increased atherogenic index in this group of patients, along with the severity of lipid spectrum disorders. The addition of policosanol to patients with chronic pancreatitis and dyslipidemia, as well as in combination with coronary heart disease, contributes to the reduction and normalization of certain parameters of the lipid spectrum of the blood. This allows us to recommend a drug for long-term treatment of these groups of patients, including in combination with statin therapy.

Первый опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы

Т. В. Дибина³, А. П. Кошель^{1,2}, Е. С. Дроздов^{2,4}, С. С. Клоков^{2,3}

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

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

⁴Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Ключевые слова: эндосонография, эластография, диагностика, дифференциальная диагностика, кисты поджелудочной железы

Введение

Рост числа пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы (КПЖ) на протяжении последних лет, согласно данным литературы, связан с усовершенствованием методик диагностики и увеличением среднего возраста населения [12, 16]. Частота выявляемости КПЖ составляет 2–3% при выполнении компьютерной томографии (КТ), 13–45% при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и 24% при аутопсии. В большинстве случаев заболевание протекает без ярких симптомов и лишь у части пациентов с выраженной симптоматикой, чаще всего в виде болевого синдрома и диспепсических нарушений. При этом некоторые виды кист обладают потенциалом к малигнизации, в ряде случаев встречаются злокачественные кистозные образования [7, 11, 20].

К сожалению, на сегодняшний день не описано «универсальной» методики дифференциальной диагностики КПЖ [9, 19]. С этой целью используется целый комплекс инструментальных методов исследования, включая инвазивные (эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и неинвазивные (ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ, КТ, позитронно-эмиссионная томография) методики. Это обусловлено, в первую очередь, возможностью выбора неправильной тактики лечения, выполнения необоснованных оперативных вмешательств или, наоборот, задержки радикального лечения и, как следствие, запущенности опухолевого процесса в случае ошибочной диагностики характера кистозного образования [1, 6, 10, 13]. Например, УЗИ в В-режиме с использованием доплерографических методик, возможностей трехмерной реконструкции не имеет однозначных признаков злокачественности исследуемых КПЖ [2]. При

использовании КТ и МРТ точность дифференциальной диагностики КПЖ составляет от 47 до 94% [17, 21, 22]. Высокой точностью в дифференциальной диагностике панкреатических кист (от 82% до 93%) обладает методика ультразвуковой эндосонографии, однако данная методика является инвазивной, операторзависимой и в большинстве случаев требует общего обезболивания [14, 15].

С внедрением в практику метода ультразвуковой эластографии, позволяющей оценить степень деформации и жесткость тканей в зоне интереса в процессе обычного УЗИ, появились новые возможности в дифференциальной диагностике КПЖ. Следует также отметить, что эластография характеризуется рядом преимуществ, среди которых меньшая операторзависимость и хорошая воспроизводимость [3, 5].

Несмотря на то, что эластография применяется, в основном, для оценки диффузных и очаговых поражений печени, молочной, щитовидной и предстательной желез [1, 8, 18, 23], встречаются единичные сообщения о применении методики при исследовании поджелудочной железы.

Целью исследования явилась оценка возможностей метода ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике КПЖ различной этиологии.

Материалы и методы

Всего в исследование включено 70 пациентов с КПЖ различной этиологии, проходивших обследование и лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» (г. Северск, Томская обл.), в том числе 31 (44,3%) мужчина и 39 (55,7%) женщин, в возрасте от 26 до 75 лет ((48,9±1,9) лет). Средний размер кистозных образований составил (82,8±8,7) мм (от 20 мм до 200 мм) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики пациентов, кистозных образований и гистологические формы кист

Пациенты	n	Возраст (лет)	Размер кисты (мм)	Локализация		Гистологическая форма						
						Цистаденома			Эндокринная функционально неактивная кистозная опухоль	Солидно-псевдопапиллярная опухоль	Смешанная серозно нейроэндокринная опухоль	Псевдокиста
						серозная	муцинозная	цистаденокарцинома				
Головка	Тело/ хвост											
Мужчины	31	48,9±1,9 (26–75)	82,8±8,7 (20–200)	13	18	0	1	0	0	1	0	29
Женщины	39			17	22	2	1	2	1	0	1	32
Всего	70			30	40	2	2	2	1	1	1	61

Всем пациентам выполняли комплексное обследование (общеклинические анализы крови, УЗИ, МРТ или КТ, эндоскопическая ультрасонография). С 2015 г. в перечень обследований была включена компрессионная эластометрия и эластография сдвиговой волной.

В настоящее время в клинике разработан способ дифференциальной диагностики КПЖ (получена приоритетная справка на заявку о выдаче патента «Способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы», регистрационный № 2017136332 от 13.10.2017).

Исследование выполняли натощак, после стандартного ультразвукового осмотра органов брюшной полости в серошкальном и доплерографическом режимах на аппарате Aplio-500 (Toshiba, Япония). Эластографию у всех пациентов выполняли с помощью конвексного датчика С1-6 МГц. В положении пациента на спине для визуализации поджелудочной железы использовали поперечный эпигастральный доступ. Датчик располагали перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением. Зону опроса устанавливали последовательно в области головки, тела, хвоста. После выбора области интереса с целью стабилизации изображения производилась фиксация положения руки на 4–6 с. В каждой зоне проводили 5–10-кратное измерение сначала в режиме компрессионной эластометрии, затем пациенту предлагали выпить 200,0–400,0 мл дегазированной жидкости для получения достаточного акустического доступа к поджелудочной железе и выполняли измерения в режиме эластографии сдвиговой волной. Измерения проводили на фоне спокойного дыхания, для оптимизации визуализации поджелудочной железы показатели снимали во время задержки дыхания на вдохе. Качественная оценка, в результате математического анализа, эластичности тканей на экране отображалась определенными цветами (цветовое картирование). Оптимизация производилась изменением степени компрессии, карты окрашивания, динамического диапазона

и продолжительности персистенции. Очаговые образования дифференцировали:

1) по наличию цветового окрашивания в структуре образования, его интенсивности;

2) по характеру окрашивания (однородное, неоднородное);

3) по характеристике размеров (площади окрашивания) в сравнении с размерами очагового поражения в серошкальном изображении.

Количественную оценку жесткости тканей (измерение модуля Юнга) или скорости сдвиговой волны проводили в зонах интереса (внутри образования, на границе с неизменной тканью и в неизменной ткани поджелудочной железы) (рис. 1). Производили оценку следующих показателей:

1) среднее значение (Ave) — м/с или кПа;

2) стандартное отклонение (SD);

3) коэффициент соотношения показателей таргентной и референтных зон (Ratio).

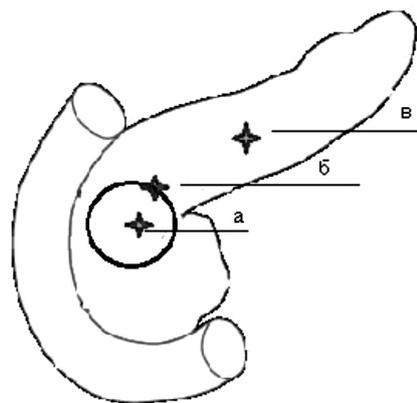


Рис. 1. Зоны эластометрического исследования: а — внутри образования, б — на границе с неизменной тканью, в — в неизменной ткани поджелудочной железы.

Результаты и обсуждение

По результатам выполненных обследований были получены следующие данные. Значения модуля Юнга

в псевдокисте составили в среднем ($16 \pm 2,27$) кПа, коэффициент соотношения $2,4 \pm 0,72$; при серозной цистаденоме коэффициент жесткости был выше — ($30 \pm 7,4$) кПа, а коэффициент соотношения, напротив, меньше — $1,3 \pm 0,86$. Для муцинозной цистаденомы характерным было повышение и коэффициента жесткости — ($78,5 \pm 11,6$) кПа, и коэффициента соотношения — $3,2 \pm 0,55$.

Максимальные показатели коэффициента жесткости — ($100 \pm 10,6$) кПа и коэффициента соотношения — ($8 \pm 1,9$) кПа были характерны для цистаденокарциномы.

Таким образом, при коэффициенте соотношения < 5 ед наиболее вероятно наличие у пациента доброкачественного процесса; в случае, когда коэффициент

соотношения превышает 5, следует думать о злокачественном процессе (рис 2–4).

Произведено сравнение точности диагностики трансабдоминального УЗИ (с применением 3D-реконструкции) и эластографии, определены показатели чувствительности, специфичности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата и общей точности перечисленных выше методик в дифференциальной диагностике КПЖ. Результаты представлены в таблице 2.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики осуществлялась на основе определения чувствительности и специфичности, построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой — AUC (рис. 5).

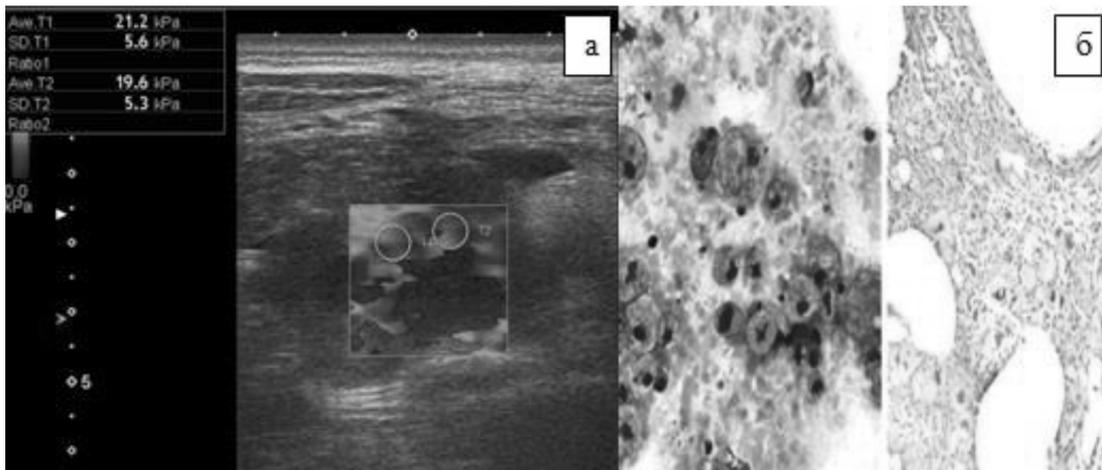


Рис. 2. Псевдокиста поджелудочной железы. а — ультразвуковая сканограмма, эластография; б — микропрепарат. $\times 40$

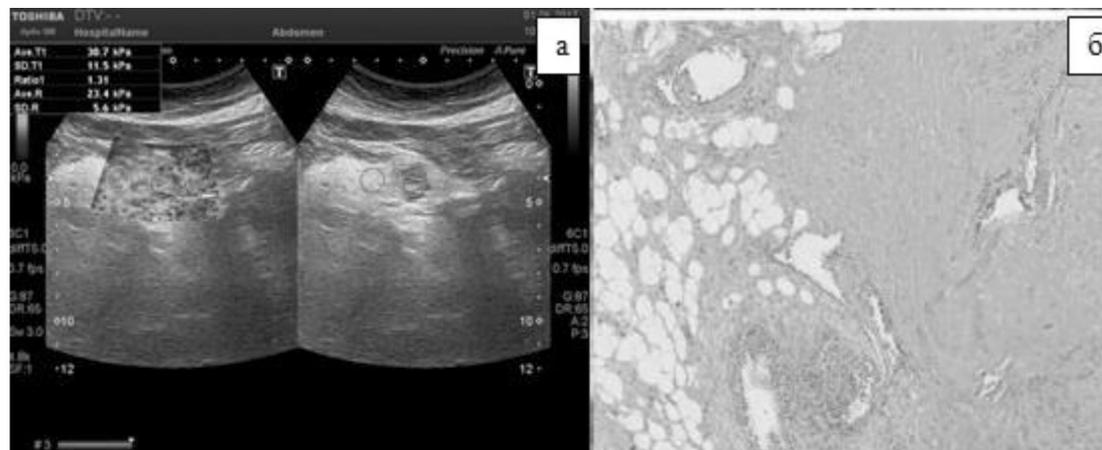


Рис. 3. Серозная цистаденома поджелудочной железы. а — ультразвуковая сканограмма, эластография; б — микропрепарат. $\times 40$

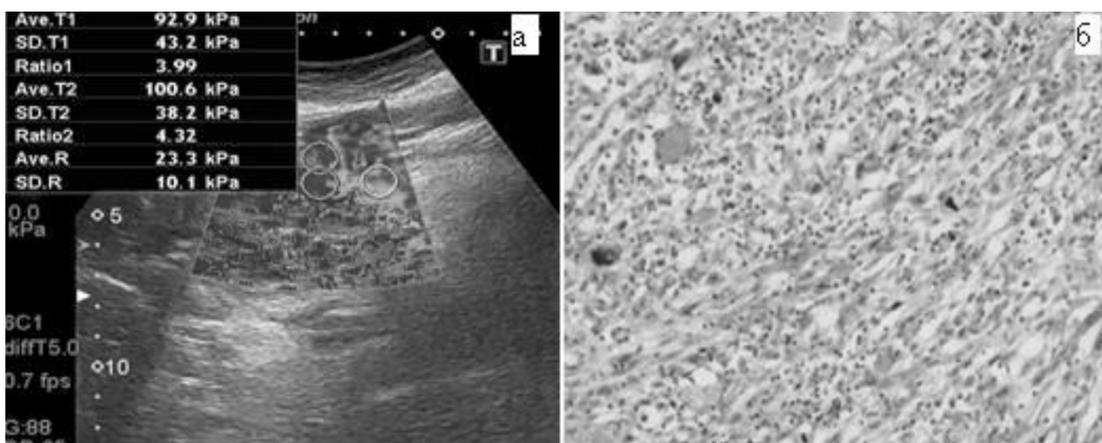


Рис. 4. Муцинозная цистаденокарцинома поджелудочной железы. а — ультразвуковая сканограмма, эластография; б — микропрепарат. $\times 40$

Таблица 2

Сравнение эффективности дифференциальной диагностики КПЖ при помощи УЗИ и ультразвуковой эластографии

	Трансабдоминальное УЗИ		Эластография	
	Результаты (n/n)	% (95% ДИ ³)	Результаты (n/n)	% (95% ДИ ³)
Чувствительность	25/30	83% (72–85%)	29/30	95% (86–97%)
Специфичность	16/40	40% (32–42%)	30/40	75% (67–77%)
ППР ¹	29/53	55% (49–56%)	29/39	74% (66–77%)
ПОР ²	16/17	94% (76–99%)	30/31	97% (87–99%)
Общая точность	45/70	64%* (55–67%)	59/70	84%* (75–87%)

Примечания: * — $P=0,0001$, ¹ППР — прогностичность положительного результата, ²ПОР — прогностичность отрицательного результата, ³ДИ — доверительный интервал

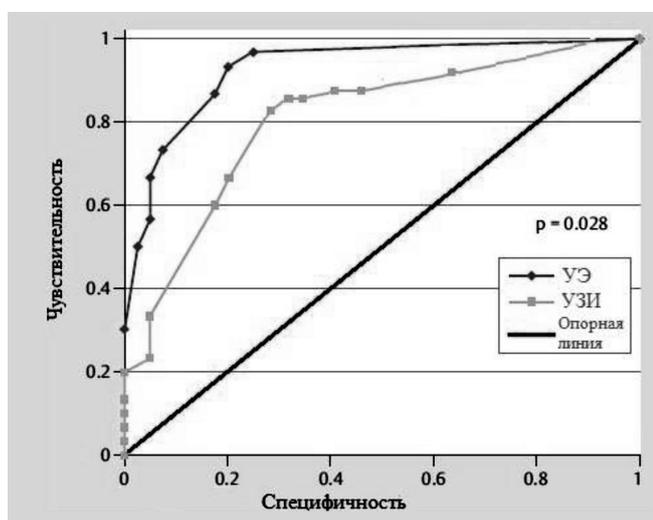


Рис. 5. ROC-кривая, диагностическая ценность эластографии в дифференциальной диагностике КПЖ (УЭ — ультразвуковая эластография, УЗИ — трансабдоминальное ультразвуковое исследование).

Значение AUC для трансабдоминального УЗИ и эластографии составляет 0,76 и 0,92 соответственно ($P=0,028$). Эти результаты показывают превосходство эластографии над УЗИ в дифференциальной диагностике КПЖ. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC (табл. 3).

Литература

1. Кисты поджелудочной железы / А. Е. Борисов, К. Г. Кубачев, С. П. Яхонев, М. С. Качабеков // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2011. — № 3 (4). — С. 33–37.
2. Майстренко Н. А. Кисты поджелудочной железы: трудности дифференциальной диагностики и выбора хирургической тактики / Н. А. Майстренко // Медицинский академический журнал. — 2010. — № 10 (3). — Р. 112–121.

Таблица 3

Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

Заключение

Подводя итог первому опыту применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике КПЖ, следует отметить, что данный метод обладает высокой степенью достоверности определения этиологии панкреатических кист. Метод неинвазивный и может быть применен в клинической практике, особенно в тех случаях, когда другие методы диагностики не дают четкого ответа о характере и происхождении кисты. Показатели, полученные в результате исследования, имеют высокую информативность, методика является хорошо воспроизводимой. Вместе с тем, авторы понимают, что небольшой опыт наблюдений не позволяет однозначно рекомендовать данный метод в широкую клиническую практику. Проведение дальнейших исследований будет способствовать определению роли и места данного метода в практической панкреатологии.

3. Морозова А. Г. Комплексная эластография печени и поджелудочной железы / А. Г. Морозова, А. В. Борсуков, А. В. Мамошин // Медицинская визуализация. — 2015. — № 3. — С. 75–83.

4. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study / I. Sporea, S. Bota, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // European Journal of Radiology. — 2012. — Vol. 81, No 12. — P. 4112–4118.

5. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno [et al.] // *Radiology*. — 2006. — Vol. 239, No 2. — P. 341–350.

6. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate / K. S. Spinelli, T. E. Fromwiller, R. A. Daniel [et al.] // *Annals of surgery*. — 2004. — Vol. 239, No 5. — P. 651–659.

7. Diagnostic accuracy of real-time tissue elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis / K. Kobayashi, H. Nakao, T. Nishiyama [et al.] // *European radiology*. — 2015. — Vol. 25, No 1. — P. 230–238.

8. Farrell J. J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions / J. J. Farrell // *Gut Liver*. — 2015. — Vol. 9. — P. 571–589.

9. Hutchins G. F. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge / G. F. Hutchins, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, No 1. — P. 48–54.

10. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features / R. Girometti, S. Intini, G. Brondani [et al.] // *Abdominal imaging*. — 2011. — Vol. 36, No 2. — P. 196–205.

11. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients / C. Fernandez-del Castillo, J. Targarona, S. P. Thayer [et al.] // *Archives of Surgery*. — 2003. — Vol. 138, No 4. — P. 427–434.

12. Jenssen C. Management of incidental pancreatic cystic lesions / C. Jenssen, S. Kahl // *Viszeralmedizin*. — 2015. — Vol. 31, No 1. — P. 14–24.

13. Kadiyala V. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts / V. Kadiyala, L. S. Lee // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. — 2015. — Vol. 7 (3). — P. 213–223.

14. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis / M. Friedrich-Rust,

N. Schlueter, C. Smaczny [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2013. — Vol. 12 (5). — P. 431–439.

15. Pancreatic incidentalomas: high rate of potentially malignant tumors / G. Lahat, M. Ben Haim, I. Nachmany [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. — 2009. — Vol. 209, No 3. — P. 313–319.

16. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality / R. Salvia, G. Malleo, G. Marchegiani [et al.] // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152 (3). — P. S135–S142.

17. Performance of real-time elastography for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis / H. Hong, J. Li, Y. Jin [et al.] // *PloS one*. — 2014. — Vol. 9, No 12. — P. e115702.

18. Predictive factors for surgery among patients with pancreatic cysts in the absence of high-risk features for malignancy / S. Y. Quan, B. C. Visser, G. A. Poultides [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2015. — Vol. 19, No 6. — P. 1101–1105.

19. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT / T. A. Laffan, K. M. Horton, A. P. Klein [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 2008. — Vol. 191, No 3. — P. 802–807.

20. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions / H. J. Lee, M. J. Kim, J. Y. Choi [et al.] // *Clinical radiology*. — 2011. — Vol. 66 (4). — P. 315–321.

21. Small undifferentiated pancreatic adenocarcinoma which mimics IPMN at imaging / M. D'Onofrio, F. Vecchiato, A. Gallotti [et al.] // *JOP*. — 2009. — Vol. 10(4). — P. 406–408.

22. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas / J. K. Plichta, J. A. Brosius, S. G. Pappas [et al.] // *HPB Surgery*. — 2015. — Vol. 2015.

23. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography / A. Lyschik, T. Higashi, R. Asato [et al.] // *Radiology*. — 2005. — Vol. 237, No 1. — P. 202–211.

УДК 616.37-006.2-079.4:616-073.43

RU Первый опыт применения ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы

Т. В. Дибина³, А. П. Кошель^{1, 2}, Е. С. Дроздов^{2, 4}, С. С. Клоков^{2, 3}

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

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

⁴Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Ключевые слова: эндосонография, эластография, диагностика, дифференциальная диагностика, кисты поджелудочной железы

Цель исследования — оценить эффективность ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы.

Материалы и методы. В работу включено 70 пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы. Структура клинических форм: серозная цистаденома — 2, муцинозная цистаденома — 2, муцинозная цистаденокарцинома — 2, высокодифференцированная эндокринная функционально неактивная кистозная опухоль — 1, солидно-псевдопапиллярная опухоль — 1, смешанная серозно-нейроэндокринная неоплазия — 1, псевдокиста — 61. Проводилось сравнение эффективности дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы при помощи трансабдоминального ультразвукового обследования (с 3D-реконструкцией) и ультразвуковой эластографии.

Результаты. Определены показатели ультразвуковой эластографии для различных видов кистозных образований поджелудочной железы. Чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата, прогностичность отрицательного результата, общая точность методики составили соответственно 97%, 75%, 74%, 97% и 84%. Значение AUC (площадь, ограниченная ROC-кривой) для ультразвуковой эластографии составляет 0,93 (P=0,028).

Заключение. Ультразвуковая эластография является эффективным, неинвазивным методом дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы и может быть широко применена в клинической практике.

УДК 616.37-006.2-079.4:616-073.43

UA **Перший досвід застосування ультразвукової еластографії у диференційній діагностиці кистозних утворень підшлункової залози**

Т. В. Дібіна³, А. П. Кошель^{1, 2}, Є. С. Дроздов^{2, 4}, С. С. Клоков^{2, 3}

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

²Сибірський державний медичний університет, Томськ, Росія

³Медичний центр ім. Г. К. Жерлова, Сєвєрськ, Росія

⁴Томський обласний онкологічний диспансер, Томськ, Росія

Ключові слова: ендосонографія, еластографія, діагностика, диференційна діагностика, кисти підшлункової залози

Мета дослідження — оцінити ефективність ультразвукової еластографії у диференційній діагностиці кистозних утворень підшлункової залози.

Матеріали і методи. У роботу включено 70 пацієнтів із кистозними утвореннями підшлункової залози. Структура клінічних форм: серозна цистаденома — 2, муцинозна цистаденома — 2, муцинозна цистаденокарцинома — 2, високодиференційована ендокринна функціонально неактивна кистозна пухлина — 1, солідно-псевдопапілярна пухлина — 1, змішана серозно-нейроендокринна неоплазія — 1, псевдокіста — 61. Порівнювалась ефективність диференціальної діагностики кистозних утворень підшлункової залози за допомогою трансабдомінального ультразвукового обстеження (із 3D-реконструкцією) та ультразвукової еластографії.

Результати. Визначено показники ультразвукової еластографії для різних видів кистозних утворень підшлункової залози. Чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату, прогностичність

негативного результату, загальна точність методики становили відповідно 97%, 75%, 74%, 97% і 84%. Значення AUC (площа, обмежена ROC-кривою) для ультразвукової еластографії становило 0,93 (P=0,028).

Висновок. Ультразвукова еластографія є ефективним, неінвазивним методом диференційної діагностики кистозних утворень підшлункової залози і може бути широко застосована у клінічній практиці.

EN **First use of ultrasound elastography in differential diagnostics of pancreatic cystic lesions**

T. V. Dibina³, A. P. Koshelev^{1,2}, Y. S. Drozdov^{2,4}, S. S. Klokov^{2,3}

¹City clinical hospital No 3 n. a. B. I. Alperovich, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Medical Center n. a. G. K. Zherlov, Seversk, Russia

⁴Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia

Key words: endosonography, elastography, diagnostics, differential diagnostics, pancreatic cysts

Aims to evaluate the effectiveness of ultrasonic elastography in the differential diagnostics of pancreatic cystic lesions.

Materials and methods. Seventy patients with pancreatic cystic lesions were examined. Structure of clinical forms: serous cystadenoma — 2, mucinous cystadenoma — 2, mucinous cystadenocarcinoma — 2, highly differentiated endocrine functionally inactive cystic tumor — 1, solid pseudopapillary tumor — 1, mixed sero-neuroendocrine neoplasia — 1, pseudocyst — 61. Diagnosis of cystic pancreatic formations was stated with the help of transabdominal ultrasound examination (with 3D reconstruction) and ultrasonic elastography.

Results. The parameters of ultrasonic elastography for various types of cystic pancreatic formations were determined. Sensitivity, specificity, prognosticity of the positive result, predictability of the negative result, the overall accuracy of the technique were 97%, 75%, 74%, 97% and 84%, respectively. The AUC value (the area bounded by the ROC curve) for ultrasonic elastography was 0.93 (P=0.028).

Conclusions. Ultrasonic elastography is an effective, non-invasive technique of differential diagnostics of cystic pancreatic formations and can be widely used in clinical practice.

Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай)

Л. Г. Вологжанина, И. В. Петухова

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

Ключевые слова: гастринома, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности клиники, ингибиторы протонной помпы

Современная гастроэнтерология проявляет все больший интерес к проблеме изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гетерогенной группы новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами, составляющих 20% всех новообразований ЖКТ [1, 6]. Такая тенденция связана сразу с несколькими факторами. Прежде всего, интерес к этой патологии определяется ростом ее заболеваемости. Так, до 1990 г. НЭО считались редкими заболеваниями, в 1990–2000 гг. заболеваемость НЭО составила 1 случай на 100 000 населения, а в 2000–2010 гг. и после 2010 г. — 5,25 и 8 случаев на 100 000 населения соответственно. Что именно послужило причиной увеличения заболеваемости — неизвестно. Обсуждается роль изменения рациона питания, условий окружающей среды, использования современных лекарственных препаратов, например ингибиторов протонной помпы (ИПП), усовершенствование методов диагностики. Так, следующий фактор растущего интереса к НЭО, позволяющий своевременно их диагностировать и лечить, — это появление высокочувствительных лабораторных и инструментальных методик и технологий, внедрение в клиническую практику современных гормональных исследований, методов морфологической (иммуногистохимия) и инструментальной диагностики (эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радиоизотопные исследования) [2, 8–10]. Однако, несмотря на данный прогресс в диагностике НЭО, известно, что правильный диагноз устанавливается больному в среднем через 5–7 лет от момента возникновения первых симптомов [4]. Поэтому, казалось бы, безусловно, онкологическая проблема должна быть хорошо известна терапевтам и гастроэнтерологам поликлинического звена, которым

необходимо уметь заподозрить данные заболевания еще при первом контакте с больным.

В данной статье обсуждается клинический случай гастриномы — гастринпродуцирующей НЭО, которая обычно локализуется в двенадцатиперстной кишке (ДПК) или поджелудочной железе (ПЖ) и обуславливает развитие синдрома, получившего название синдром Золлингера — Эллисона (СЗЭ) по имени авторов, описавших его в 1955 г.

Все НЭО можно разделить на 2 большие группы: функционирующие опухоли и новообразования без функциональной активности [5]. Нефункционирующие НЭО чаще всего синтезируют хромогранин А, нейроспецифическую энлазу, панкреатический полипептид, кальцитонин, нейротензин, а также и другие пептиды. Как правило, не проявляются клиническими симптомами, в связи с чем и называются нефункционирующими опухолями. Термин «нефункционирующие» считается условным, так как отсутствие эндокринных симптомов объясняется тем, что клетки таких опухолей могут продуцировать гормон низкой активности или функционально инертный, вырабатывать его в недостаточном количестве для клинической манифестации; или обусловлено нарушением механизма реализации действия гормонов. Это явилось основанием называть такие опухоли «немыми», «функционирующими несиндромальными» [3, 5].

Гастриннома относится к функционирующим НЭО, которые встречаются значительно чаще нефункционирующих. К таким опухолям также относится инсулинома, реже — так называемые редкие опухоли [5]. Для каждой из этих опухолей характерен определенный клинический синдром, возникающий в ответ на эктопическую гиперпродукцию гормонов.

СЗЭ характеризуется гиперсекрецией соляной кислоты, проявляющейся резистентным язвенным поражением верхних отделов ЖКТ, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

и секреторной диареей [1, 6]. Также гастринома может быть проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (или синдром Вермера), в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез.

Спорадические гастриномы выявляются с частотой 0,5–2 случая на 1 млн населения в год чаще у мужчин в возрасте 48–55 лет. Следует отметить, что злокачественный потенциал имеет место более чем у 30% опухолей [5]. Ранее спорадические гастриномы с локализацией в ДПК выявлялись не более чем в 20% случаев. Но, по данным последних исследований, при спорадическом варианте дуоденальные гастриномы встречаются в 50–88%, а в рамках множественной эндокринной неоплазии I типа — в 70–100. Гастриномы панкреатической локализации могут выявляться в любой части ПЖ, а дуоденальные опухоли чаще находятся в начальной части ДПК, включая луковицу [5]. Выделяют так называемый треугольник гастриномы — интраоперационно чаще всего эти опухоли выявляют в верхненаружном квадранте (ДПК и головка ПЖ).

В более редких случаях гастриномы выявляются в брюшной полости вне ПЖ и ДПК: в желудке, печени, желчных путях, яичниках (5–15%); внеабдоминально: в сердце, при мелкоклеточном раке легкого [5].

Алгоритм выбора лечения НЭО, в том числе и гастриномы, зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на следующие классификации: по ВОЗ, системы TNM, ENETS. Эти классификации имеют прогностическую значимость для НЭО. Так, гастриномы градации G1–G2, как правило, имеют размеры более 1 см и характеризуются местной инвазией и регионарными лимфатическими метастазами. Наиболее важный прогностический фактор — метастазы в печень. Без печеночных метастазов 10-летняя выживаемость составляет 90–100%, с метастазами — 10–20%. Известно, что при гастриномах ПЖ печеночные метастазы встречаются чаще, чем при дуоденальной локализации. При этом если гастринома менее 1 см в диаметре, метастазы в печень наблюдаются в 4%, при диаметре опухоли от 1 до 2,9 см — в 28%, от 3 см и выше — в 61%. Отрицательными прогностическими предикторами также являются неадекватный контроль кислотности, метастазы в регионарные лимфатические узлы, женский пол, отсутствие MEN1, значительно повышенный уровень гастрина натощак, гастринома ПЖ и другие [5].

Клиническими проявлениями СЗЭ, как правило, являются диарея, стойкая боль в животе, изжога, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота и рвота, снижение массы тела. Нередко таким пациентам устанавливают диагнозы тяжелого эзофагита (III–IV степень тяжести по Савари — Миллеру) или трудно рубцующейся и непрерывно-рецидивирующей язвенной болезни ДПК [1, 5, 6]. Маловероятно наличие СЗЭ при язвах желудка: такие язвы наблюдаются менее чем у 5% больных с гастриномами. В последние годы в связи с широким применением ИПП отмечается стертость

клинических проявлений СЗЭ, что затрудняет своевременность диагностики гастриномы.

Одним из базовых методов диагностики гастриномы является определение уровня гастрина крови на фоне отмены ИПП не менее чем за 7 дней для исключения ложноположительных результатов исследования. При этом в крови у больных обнаруживаются избыточные количества гастрина G-17 (в 80%) или G-34 (в 20%). Диагностическим значимым для СЗЭ считается уровень гастрина более 250 пг/мл, безусловным — более 1000 г/мл. При повышении уровня гастрина в крови необходимо проведение точной рН-метрии пищевода и желудка. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний, рН не превышает 1, чаще варьирует в диапазоне от 0,2 до 0,5. Достаточно характерно большое количество кислых рефлюксов в пищевод. Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи [4]. В случае если рН желудочного сока более 2,5, диагноз гастриномы можно исключить [7].

Для выявления локализации гастриномы и ее метастазов используют следующие методы: УЗИ органов брюшной полости, в том числе эндоскопическое и интраоперационное УЗИ; КТ и МРТ; скинтиграфию соматостатиновых рецепторов, селективную абдоминальную ангиографию, позитронно-эмиссионную томографию. Однако, даже используя все самые современные визуализирующие методы диагностики, далеко не всегда удается локализовать первичную опухоль.

При подозрении на множественную эндокринную неоплазию I типа необходимо исследование уровня СgA, также возможно применение молекулярно-генетических исследований.

Радикальным способом лечения гастриномы является оперативное вмешательство, которое, однако, можно выполнить лишь у 25% больных. В качестве консервативного лечения применяют ИПП в повышенных дозах, препараты соматостатина, интерферон α .

В представленном клиническом случае мы имеем дело с поздней диагностикой множественной гастриномы у пациентки с непрерывно-рецидивирующими симптомами кислотозависимого заболевания.

Пациентка Н., 48 лет (08.06.1969) обратилась в гастроцентр г. Перми с жалобами на утреннюю рвоту желудочным содержимым слизистого характера с интенсивным кислым вкусом и запахом без примеси крови, объемом до 1,5 литров; жидкий стул желтого цвета без патологических примесей 2–3 раза в сутки, ежедневную изжогу, вздутие живота, усугубляющиеся при отмене омепразола.

Из анамнеза известно, что в мае 2013 г. впервые без видимых причин появились острые интенсивные «кинжальные» боли в животе, что заставило пациентку обратиться за экстренной медицинской помощью. Диагностирована язвенная болезнь ДПК (две «зеркальные язвы» луковицы ДПК), осложненная перфорацией язвы передней стенки луковицы ДПК с распространенным перитонитом. Проведено оперативное лечение: ушивание перфоративной язвы, санация и дренирование брюшной полости. Болевой

синдром купирован, однако уже в послеоперационном периоде пациентка стала отмечать появление рвоты резко кислым желудочным содержимым по утрам, до 1,5 литров в объеме, изжогу, жидкий стул желтого цвета без патологических примесей до 2–3 раз в сутки. Симптомы успешно контролировались приемом ИПП и рецидивировали при их отмене. По данным фиброгастродуоденоскопии в 2014–2017 гг. неоднократно выявлялись эрозии пищевода, желудка и луковицы ДПК. В 2017 г. по данным МРТ органов брюшной полости обнаружены образования правой доли печени с неровными контурами до 3,0 и 5,0 см в диаметре (предположительно гемангиомы), киста правой доли печени, билиарный сладж, перегибы желчного пузыря, признаки хронического панкреатита. Онкомаркеры: РЭА, СА 242, СА 199 д89 — в пределах нормы.

При опросе пациентки выявлен наследственный фактор риска язвенной болезни (язвенная болезнь у отца).

При обращении в гастроцентр была заподозрена гастринома, в целях исключения которой проведено исследование уровня гастрина и пепсиногена 1 в крови. Выявлен резко повышенный уровень гастрина: 6629 пг/мл (референсные значения 13–115 пг/мл) при умеренно увеличенном уровне пепсиногена 1: 169,5 мкг/мл (норма 30–130 мкг/мл). К сожалению, запланированную суточную рН-метрию пищевода и желудка выполнить не удалось в связи с анатомическими особенностями строения носовых ходов. По данным ФГДС обнаружены эрозии, гиперемия, отек слизистой оболочки пищевода в его нижней трети, недостаточность кардии, макроскопическая картина гастрита, рубцовая деформация луковицы ДПК, отек, гиперемия слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела ДПК с единичными эрозиями и фолликулами. Учитывая наличие у пациентки клинического синдрома ацидизма, непрерывно рецидивирующие эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ, выраженную гипергастринемию и невозможность ухода от терапии ИПП, верифицирован СЗЭ.

В рамках поиска гастринпродуцирующей НЭО ЖКТ выполнено эндоскопическое УЗИ, где выявлено очаговое образование ворот печени. Для

дообследования пациентка направлена в Пермский краевой онкологический диспансер, где с помощью КТ (с контрастированием) обнаружен интенсивно гипervasкуляризированный подкапсульный узел по задненижнему контуру ПЖ на границе тела и хвоста размерами до 14,0 мм в диаметре; аналогичные узелки выявлены в стенке ДПК и 3 узла в проекции мезоколон размерами от 6,0 до 15,0 мм в диаметре, а также гипervasкуляризированные узелки в брыжейке тонкой кишки.

Проведено оперативное лечение: резецирована стенка ДПК, произведена энуклеация образования ПЖ, лимфаденэктомия, удаление узла S4a правой доли печени. При гистологическом исследовании выявлена злокачественная нейроэндокринная опухоль G2 тела ПЖ, G2 двенадцатиперстной кишки с метастазами в подпривратниковые ретродуоденальные лимфатические узлы, лимфоузлы брыжейки тонкой кишки и гепатоцеллюлярная аденома печени. Установлен диагноз: первично-множественная нейроэндокринная опухоль (гастринома?): 1. Нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки рmT2N1M0G2, ПnB стадии. 2. Нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы рT1N0M0G2, IA стадия.

Несмотря на проведенное оперативное лечение, у пациентки сохранялась клиника СЗЭ: рвота кислым содержимым, изжога, диарея при отсутствии болевого синдрома. Сохраняется умеренная гипергастринемия (659 пг/мл при норме 13–115 пг/мл). Пролонгируется терапия ИПП, что полностью контролирует симптомы.

Таким образом, неклассическая манифестация заболевания с отсутствием болевого синдрома, регулярный прием ИПП, хорошо контролирующей симптомы, отсутствие настороженности терапевтов и гастроэнтерологов поликлинического звена затруднили своевременность диагностики первично-множественной НЭО (гастриномы) ЖКТ. Что, возможно, привело к озлокачествлению опухоли и прогностически неблагоприятному исходу заболевания. Определение гастрина крови может быть эффективным скрининговым тестом у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в целях исключения гастриномы как одной из часто встречающихся НЭО ЖКТ.

Литература:

1. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей / Общероссийский союз общественных объединений, ассоциация онкологов России. — Москва, 2014.
2. Майстренко Н. А. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко, М. В. Лысанюк // Вестн. Рос. воен-мед. академ. — Прил. — 2014. — № 2. — С. 316–317.
3. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы / В. А. Кубышкин,

И. М. Буриев, З. А. Абдулкеримов [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 4–9.

4. Синдром Золингера — Элисона: современные аспекты диагностики и лечения / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый, Д. Т. Дичева // РЖГГК. — 2014. — № 4. — С. 57–69.
5. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / R. T. Jensen, G. Cadiot, M. L. Brandi [et al.] //

- Neuroendocrinology. — 2012. — Vol. 95. — P. 98–119 [перевод: Д. Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. — 2012. — № 3. — С. 8-40].
6. Циммерман Я. С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2009. — № 12. — С. 7–13.
 7. Янкин Я. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта / Я. В. Янкин // Практическая онкология. — 2005. — № 6 (4). — С. 227–233.
 8. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers / D. O’Toole, A. Grossman, D. Gross [et al.] // Neuroendocrinology. — 2009. — Vol. 2. — P. 194–202.
 9. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report / G. Rindi, C. Bordi, S. La Rosa [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2011. — Vol. 43. — P. 356–360.
 10. Rockall A. G. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US) / A. G. Rockall, R. H. Reznick // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 1. — P. 43–68.

УДК 616-035.9

RU Проблемы несвоевременной диагностики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (клинический случай)

Л. Г. Вологжанина, И. В. Петухова

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

Ключевые слова: гастринома, диагностика, дифференциальная диагностика, особенности клиники, ингибиторы протонной помпы

Гастриннома — редкая нейроэндокринная опухоль с частыми случаями позднего обнаружения. Представлен клинический случай поздней диагностики гастриномы, осложненной метастазами, с сохранением симптоматики после оперативного лечения, купирующейся с помощью ингибиторов протонной помпы.

EN The problems of delayed diagnostics of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas (clinical case)

L. G. Vologzhanina, I. V. Petukhova

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

Key words: gastrinoma, diagnostics, differential diagnostics, clinical features, proton pump inhibitors

Gastrinoma is a rare neuroendocrine tumor, with frequent cases of late detection. A clinical case of late diagnostics of gastrinoma complicated by metastases is presented, with symptomatology remaining after surgical treatment, which is stopped with the help of proton pump inhibitors.

УДК 616-035.91

UA Проблеми несвоєчасної діагностики нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози (клінічний випадок)

Л. Г. Вологжаніна, І. В. Петухова

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

Ключові слова: гастринома, діагностика, диференціальна діагностика, особливості клініки, інгібітори протонної помпи

Гастриннома — рідкісна нейроендокринна пухлина, з частими випадками пізнього виявлення. Наведено клінічний випадок пізньої діагностики гастриноми, ускладненої метастазами, зі збереженням симптоматики після оперативного лікування, що купірується за допомогою інгібіторів протонної помпи.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дефиниция, эпидемиология, этиология и патогенез, клиника, диагностика, классификация, лечение

*Давайте посмотрим, что нам известно,
и постараемся как можно лучше
это сформулировать.*
Нильс Бор (1885–1962)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одна из нерешенных проблем современной гастроэнтерологии.

Термин «ГЭРБ», или рефлюксная болезнь пищевода, был впервые предложен в 1999 году на Генвальском симпозиуме [52].

Дефиниция

Мы рассматриваем ГЭРБ как хроническое, рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими признаками (изжога, кислотная регургитация, дисфагия), обусловленными спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным забросом (рефлюксом) кислого желудочного и/или щелочного дуоденального содержимого в пищевод с повреждением его дистальных отделов (воспаление, эрозии, пептическая язва), а в части случаев и внепищеводными проявлениями («масками») [12, 14, 30, 32].

Распространенность

ГЭРБ является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В странах Западной Европы, Северной и Южной Америки ее распространенность в популяции составляет 10–20%. В странах Азии ГЭРБ встречается значительно реже: в Китае — в 2,5%, в Южной Корее — в 3,5%, что может свидетельствовать о значении этнических различий, а также о роли образа жизни и питания [50].

По данным популяционного исследования (в рамках программы) в 12 крупнейших городах России изжогу периодически испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин [6, 18], а ГЭРБ диагностируют у 13,3% населения России с определенной тенденцией к ежегодному росту. В последнее время наблюдается учащение ГЭРБ у молодых лиц и рост эрозивно-язвенных форм рефлюкс-эзофагита (РЭ).

У 8–20% больных ГЭРБ регистрируют развитие пищевода Барретта (ПБ), при котором происходит замещение многослойного плоскоклеточного

неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим тонкокишечным эпителием с развитием кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии (предрак) и повышенным риском аденокарциномы пищевода (в 20–30 раз). По данным японских авторов, частота ПБ при ГЭРБ (эндоскопическое исследование) составляет 0,1–0,3%, а частота аденокарциномы — 0,08 на 100 тыс. населения [54]. Чем выше степень дисплазии при ПБ, тем выше риск развития аденокарциномы пищевода: при низкой степени дисплазии — 0,5%, при высокой — 6% [27, 29]. Следует также отметить, что при ГЭРБ значительно чаще развивается именно аденокарцинома, чем плоскоклеточный рак пищевода: в соотношении 9:1 [27].

ГЭРБ резко снижает качество жизни больных, превосходя в этом отношении такие заболевания, как нелеченная язвенная болезнь, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность [53]. При этом продуктивность и качество выполняемой работы снижаются на 20–30%. У 64% больных ГЭРБ развивается бессонница [17, 22, 48].

Этиология и патогенез

Этиология ГЭРБ не установлена. Из предрасполагающих факторов чаще всего называют психоэмоциональную дезадаптацию; избыточную массу тела (ожирение); злостное курение и хронический алкоголизм; повторные беременности; грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальную грыжу) и поражение пищевода при системной склеродермии [1, 22, 31].

Так, у больных ГЭРБ установлено наличие психоэмоциональной лабильности, повышенный уровень реактивной тревожности, депрессия, а также подавленное настроение и плохое самочувствие (тест «САН»). Кроме того, отмечено изменение личностной характеристики больных ГЭРБ с преобладанием ипохондрических черт и астенизации, панические атаки, а также признаки вегетативной дистонии,

проявляющейся дисбалансом ее парасимпатического и симпатического отделов [3, 24, 26, 31, 73, 77].

Избыточную массу тела (ожирение) диагностируют в тех случаях, когда индекс массы тела >30 . При ожирении наблюдается высокий уровень *лептина* в крови: он стимулирует выработку гастроинтестинальных пептидов (*грелин*) и нейропептидов (вазоактивный интестинальный пептид), что, в свою очередь, вызывает высвобождение оксида азота (NO), который тормозит перистальтическую активность пищевода и снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Если у здоровых людей давление в НПС составляет в среднем $(19,7 \pm 7)$ мм рт. ст., то у больных ГЭРБ оно снижается до (11 ± 3) мм рт. ст. и даже до (3 ± 1) мм рт. ст. (в 2–6 раз). При этом содержание оксида азота возрастает в 5–8 раз — до $(130,7 \pm 10,8)$ мкмоль/л (при норме $(32,15 \pm 0,51)$ мкмоль/л), а при развитии РЭ достигает величины $(215,52 \pm 12,02)$ мкмоль/л [8, 19, 70]. Еще в 1998 г. D. P. Hirsch установил, что именно NO является нейротрансмиттером, осуществляющим расслабление НПС, — это главный ингибиторный медиатор, определяющий степень расслабления НПС при ГЭРБ. Он синтезируется в цитоплазме миоцитов пищевода и желудка, активируя гуанилатциклазу с образованием цГМФ, а рецептором служит атом железа в активном центре этого фермента, вызывая релаксацию НПС и тем самым снижая антирефлюксный барьер пищевода [63].

Кроме того, жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), способствуя развитию РЭ [21].

Многолетнее систематическое курение (показатель «пачко-лет») снижает тонус НПС и повышает риск развития аденокарциномы при ГЭРБ (до 40%) [56].

Расслабление НПС вызывают также регулярное употребление крепкого кофе и чая, шоколада, кокаколы, концентрированных алкогольных напитков, кислых фруктовых соков, жирной и жареной пищи.

Важное значение в развитии ГЭРБ имеет *длительное применение лекарственных средств*, расслабляющих НПС: холинолитиков, антагонистов кальция, антидепрессантов, блокаторов β -адренорецепторов, миотропных спазмолитиков, нитратов, глюкокортикоидов, теофиллина [56].

Повторные беременности сопровождаются значительным повышением внутрибрюшного давления, особенно во 2-ю половину беременности, что способствует понижению тонуса НПС и гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР). Отмечено, что при наличии в анамнезе 4 родов частота ГЭРБ достигает 22% [35]. Внутрибрюшное давление повышается также при асците и выраженном метеоризме.

При хиатальной грыже и поражении пищевода при системной склеродермии недостаточность НПС развивается вследствие частичного или полного нарушения его анатомической структуры и первичного мышечного поражения — дисплазии соединительной ткани соответственно [60].

Патогенез. Важнейшим фактором патогенеза ГЭРБ является несостоятельность антирефлюксного

барьера, представленного НПС и ножками диафрагмы. В его основе лежит дефект нейромышечного контроля функции НПС или его первично-мышечное поражение (хиатальная грыжа, системная склеродермия с поражением пищевода) [13, 30, 32, 36, 47].

В патогенезе ГЭРБ имеют значение:

1. Частота релаксации (эпизодов расслабления) НПС. Несостоятельность антирефлюксного барьера может быть обусловлена нарушением интрамуральной иннервации НПС; спонтанной функциональной релаксацией НПС; нарушением анатомической целостности НПС (хиатальная грыжа) или первичным поражением НПС (поражение пищевода при системной склеродермии) [17, 47, 61].
2. Проникновение в нижнюю треть пищевода рефлюксата, содержащего соляную кислоту и пепсин желудочного сока, а также (при дуоденогастральном рефлюксе — ДГР) токсичных желчных кислот и лизолецитина (детергенты), обладающих высоким повреждающим потенциалом.
3. Замедление (снижение) клиренса пищевода, проявляющееся нарушением вторичной перистальтики пищевода, изгоняющей рефлюксат, проникший в пищевод, обратно в желудок.
4. Снижение выработки бикарбонатов в пищеводе и слюны, заглатываемой из ротовой полости, частично нейтрализующих кислый рефлюксат, проникший в пищевод из желудка при ГЭР.
5. Снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, развивающейся по разным причинам, — его способности противостоять повреждающим воздействиям (рефлюксат).
6. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, сопровождающееся застоем его содержимого и повышением внутрижелудочного давления.
7. Дуоденальный стаз (хроническая дуоденальная непроходимость), протекающий с гипертензией в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и создающий условия для ДГР с поступлением в желудок дуоденального содержимого, в состав которого входят детергенты (токсичные желчные кислоты и лизолецитин).
8. Развитие вегетативной дистонии, вызывающей гипотонию (слабость) НПС, способствующую ГЭР.
9. При наличии остеохондроза грудного отдела позвоночника с вовлечением в патологический процесс передних корешков спинного мозга (сегменты Th6 и Th7), регулирующих двигательную функцию пищеварительного тракта, возникает симпатикотония, снижающая тонус и перистальтическую активность пищевода и желудка и вызывающая ухудшение кровоснабжения в бассейне чревной артерии. Это влечет за собой снижение тонуса НПС, укорочение кардии и уменьшение градиента давления в зоне кардиоэзофагеального перехода (КЭП), способствуя ГЭР и проникновению рефлюксата в более высокие участки пищевода. Снижение перистальтической активности пищевода и эпизодическая антиперистальтика

являются причиной высоких (проксимальных) ГЭР, достигающих ротовой полости, гортани и бронхов [6, 5, 13, 30, 47, 61, 63].

Источником кислых ГЭР является постпрандиальный «кислотный карман» («кислотное озерцо»), представляющий собой слой незабуференной (не смешанной с пищей) соляной кислоты, расположенный в кардиальном отделе желудка, ниже КЭП и НПС. Он образуется после приема пищи на поверхности содержимого желудка из-за плохого смешивания соляной кислоты желудочного сока и пищевых веществ в проксимальной части желудка (кардия) вследствие его расширения (с 2 до 4–6 см) на срок до 2 ч и за счет слабой перистальтики в этом отделе желудка. Здесь скапливается слой рефлюксата с высокой кислотностью, который при каждом ГЭР забрасывается в пищевод, вызывая мучительную изжогу и повреждение его слизистой оболочки [3, 13, 17, 68].

Помимо кислого ГЭР, возможны смешанный (кисло-щелочной) и щелочной ГЭР, развивающиеся в результате повышения давления в ДПК (при хронической дуоденальной непроходимости) и ДГР с поступлением в желудок содержимого ДПК (желчь, панкреатический сок) [33]. Щелочной ГЭР повышает риск развития эрозивно-язвенного РЭ и ПБ [5, 27, 29, 30, 41, 53, 54]. Повреждающее действие щелочного рефлюксата на слизистую оболочку пищевода в значительной степени обусловлено его воздействием на клеточный геном, в котором возникают хромосомные aberrации [29].

В патогенезе ГЭРБ определенное значение придается дисбалансу в системе пептидов. Так, указывают на патогенетическую роль эндотелин-, кальретинин-, мелатонин-, серотонин- и нейротензинпродуцирующих клеток, а также нарушений процессов клеточного обновления (регенерации) с повышением пролиферативной активности эпителиоцитов пищевода, которые контролируются такими регуляторными молекулами, как *Ki-67*, *Vcl-2* и *p53*, а также оксидом азота. У большинства больных ГЭРБ отмечается повышенная пролиферативная активность эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода и избыточная экспрессия *Vcl-2* и *p53* [62].

Одним из важных патогенетических факторов ГЭРБ является снижение тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода, обусловленное дисфункцией предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных механизмов ее защиты. Прежде всего, нарушается механизм предэпителиальной защиты, состоящий из водного слоя, слизистого покрытия и слоя бикарбонатных ионов, нейтрализующих кислый рефлюксат, забрасываемый в пищевод из желудка. Он обеспечивает поддержание в пищеводе уровня рН в пределах 7,3–7,4.

Определенное значение имеет и слюна, поступающая в пищевод из ротовой полости, которая имеет слабощелочную реакцию, содержит муцин, безмуциновые протеины, эпидермальный фактор роста и простагландины E_2 . Они стимулируют слизеобразование, секрецию бикарбонатов, обеспечивают адекватное кровоснабжение и физиологическую регенерацию многослойного плоского эпителия пищевода.

При ГЭРБ образование предэпителиальных протекторных факторов существенно понижено. Эпителиальный уровень защиты представлен структурными и функциональными особенностями самих эпителиоцитов пищевода и осуществляется путем непрерывной физиологической регенерации базальных клеток эпителиального покрова пищевода, препятствующей образованию эрозий и язв. Постэпителиальный уровень защиты обеспечивается адекватным кровоснабжением слизистой оболочки пищевода и поддержанием тканевого рН в пределах 7,3–7,4, что служит основой ее клеточной резистентности, противостоящей агрессии H^+ -ионов желудочного сока при РЭ. Как показали исследования, именно нарушения в микроциркуляторном русле слизистой оболочки пищевода выявляются уже в начальной стадии ГЭРБ в 84,5% случаев, предшествуя развитию РЭ и эрозивно-язвенных поражений в дистальной части пищевода [7, 15].

В течение последних 20–25 лет сторонники концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* (Hр)-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний пытались доказать участие Hр в развитии ГЭРБ, однако эти попытки не увенчались успехом. Более того, доказательными исследованиями было установлено: 1) при ГЭРБ частота обнаружения Hр в желудке ниже, чем в общей популяции: 52,4% против 76–91% [76]; 2) после эрадикации (уничтожения) Hр число больных ГЭРБ не уменьшается, а напротив, возрастает в 1,5–2 раза и увеличивается число ее грозных осложнений — ПБ (предрак) и аденокарциномы пищевода [42, 58, 59]; 3) присутствие в желудке Hр, особенно ее *СagA*-положительных штаммов, выполняет протекторную роль, препятствуя каким-то образом развитию ГЭРБ и ее грозных осложнений [71]. В четвертом пересмотре «Маастрихтского консенсуса» (2010 год, г. Флоренция), регламентирующего показания к эрадикации Hр, методы ее диагностики и лечение заболеваний, ассоциированных с Hр-инфекцией, его авторы-соавторы были вынуждены сделать важное признание: «Hр не влияет на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространенностью Hр и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода» [51], т. е. указывают на учащение ГЭРБ и ее грозных осложнений.

С помощью мультивариантного анализа было установлено, что после успешной эрадикации Hр симптоматика ГЭРБ развивается у 37% больных, а при безуспешной — только у 13%, а эндоскопические признаки РЭ определяются у 21 и у 4% соответственно [64]. Эти факты приобретают особое значение в связи с провозглашенной адептами концепции о ведущей роли Hр-инфекции при гастродуоденальных и других заболеваниях стратегии на тотальное уничтожение Hр (test and treat strategy).

Нами было установлено, что присутствие Hр в нижней трети пищевода не превышает 14,2%, причем они колонизируют только очаги желудочной метаплазии [30, 32].

Клиническая картина

Клиника ГЭРБ многообразна и вариабельна. Наряду с типичной клинической картиной, проявляющейся характерными для ГЭРБ симптомами, такими как изжога (85%), кислая регургитация (52%) и дисфагия (20%), нередко наблюдаются атипичные проявления болезни, ее *клинические «маски»*: псевдокоронарный синдром, бронхолегочный и ларингофарингеальный синдромы.

Изжога воспринимается больными, как ощущение жжения, распространяющееся вверх по пищеводу, вплоть до шеи, и является следствием проникновения в пищевод кислого рефлюксата ($\text{pH} < 4,0$), раздражающего его слизистую оболочку. Интенсивность изжоги определяется концентрацией H^+ -ионов в рефлюксате, частотой ГЭР и длительностью его контакта со слизистой оболочкой пищевода. Частая и продолжительная изжога существенно снижает качество жизни больных ГЭРБ.

Кислая регургитация является вторым по значимости клиническим симптомом ГЭРБ. В его основе лежит кислый ГЭР, распространяющийся высоко в проксимальном направлении (вверх по пищеводу) и достигающий ротовой полости. Именно при высоком ГЭР с кислой регургитацией развиваются ларингофарингеальная и бронхолегочная «маски» ГЭРБ.

Дисфагия при неосложненной ГЭРБ встречается редко, появляясь эпизодически, и обуславливается моторной дискинезией пищевода и его спастическим сокращением. Синдром дисфагии учащается и приобретает упорный, прогрессирующий характер при осложнении ГЭРБ рубцовой стриктурой пищевода и, особенно, при его поражении аденокарциномой.

При ГЭРБ описаны эпизоды *ночного «кислотного прорыва»* продолжительностью 60 мин и более, усугубляющего течение основного заболевания [6, 13].

Выраженность клинических симптомов ГЭРБ оценивают по *Шкале тяжести клинических симптомов (symptom burden)*: 0 баллов — клинические симптомы отсутствуют; 1 балл — слабо выраженные симптомы; 2 балла — выраженные, но терпимые симптомы (tolerable); 3 балла — выраженные симптомы, причиняющие неприятности (troublesome); 4 балла — интенсивные симптомы [3].

Примерно 50% больных ГЭРБ длительное время не обращаются к врачу, ограничиваясь самолечением.

Непищеводные «маски» ГЭРБ. Прежде всего, следует обсудить бронхолегочную (респираторную) «маску» ГЭРБ, проявляющуюся упорным хроническим кашлем с периодическим возникновением диспноэ (у 10–20%); хроническим бронхитом с рецидивирующим течением; бронхообструктивным синдромом; бронхиальной астмой (БА); аспирационной пневмонией; пароксизмальным ночным апноэ.

Для объяснения механизма бронхолегочных симптомов при ГЭРБ предложены две теории: 1) рефлюксная и 2) рефлексорная.

Согласно *рефлюксной теории*, бронхолегочная симптоматика при ГЭРБ появляется вследствие высокого проксимального ГЭР, достигающего ротовой полости, с многократной микроаспирацией кислого и кислотно-щелочного рефлюксата в дыхательные

пути. Дополнительным фактором может служить гипотония верхнего пищеводного сфинктера, а также особенности строения надгортанника и его дисфункция, приводящие к нарушению закрытия голосовой щели во время акта глотания. Аспирация рефлюксата в дыхательные пути приводит к повреждению слизистой оболочки бронхов с разрушением слоя сурфактанта и легочных альвеол.

Рефлекторная теория придает значение специфическому эзофагобронхиальному рефлексу, возникающему вследствие постоянного раздражения кислым и кислотно-щелочным рефлюксатом рецепторного аппарата пищевода, передающегося на дыхательные пути и сопровождающегося гиперреактивностью бронхов с развитием хронического бронхита, бронхоспазма и ГЭРБ-зависимой БА. Было установлено, что ГЭРБ диагностируют у 30–90% больных (в среднем у 57%), страдающих этой формой БА. Приступы удушья появляются у них в результате рефлекторного бронхоспазма, возникают обычно после приема пищи, усиливаясь в наклонном положении.

Установлена корреляция между выраженностью РЭ у больных ГЭРБ, уровнем снижения pH в пищеводе и частотой респираторных расстройств. В этом процессе принимают участие эпителиоциты пищевода и желудка, продуцирующие эндотелин 1, мелатонин и NO-синтазу [13, 16, 25, 30, 49, 57].

Реже встречается *ларингофарингеальная «маска» ГЭРБ*. Она обусловлена проникновением кислого рефлюксата в ротовую полость, в гортань и глотку при повторных срыгиваниях. Клинически она проявляется грубым «лающим» кашлем, першением в горле, осиплостью голоса (дисфония), особенно по утрам, и существенно повышает риск развития рака гортани [4].

Некоторые авторы дополнительно выделяют *стоматологические поражения* при ГЭРБ, которые протекают с эрозией зубной эмали, зубным кариесом, периодонтитом и стоматитом.

Важное значение имеет *псевдокоронарная «маска» ГЭРБ*, которая характеризуется появлением жгучих, давящих болей в нижней части грудины с широкой иррадиацией (в челюсть, руки, спину), имитирующих стенокардию, и описывается как «non-cardiac chest pain». Полагают, что в 52,4% случаев появление за грудиной болей, не связанных с поражением коронарных артерий, обусловлено ГЭРБ [74]. Некоронарная за грудиной боль при ГЭРБ появляется, как правило, после приема пищи, сопровождается ощущением кома в горле и болью при глотании (*одинофагия*), усиливается при наклоне тела вперед и купируется приемом антацидов и ингибиторов протонной помпы (ИПП), но может облегчаться и при приеме нитроглицерина.

Осложнения

Наиболее серьезными осложнениями ГЭРБ являются ПБ (предрак) и *аденокарцинома пищевода*.

При ПБ происходит замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода метаплазированным тонкокишечным цилиндрическим эпителием. В развитии ПБ важную роль играет *щелочной рефлюксат*, поступающий

сначала в желудок (ДГР), а затем в пищевод при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе. В его состав входят токсичные желчные кислоты и лизолецитин (детергенты) [41].

Факторами, повышающими риск развития ПБ, являются также злостное курение и избыточная масса тела (ожирение), при которых частота ПБ возрастает в 2,5 раза.

В результате действия рефлюксата на эпителий пищевода повреждается клеточный геном, возникают хромосомные aberrации, отмечается транслокация в хромосомах 7 и 11 и отсутствие Y хромосомы [54]. В процессах клеточного взаимодействия многих генов участвуют *катгерин*ы (catherin), являющиеся представителями большого семейства клеточных молекул адгезии. Они присоединяются к особым цитоплазматическим белкам — *катенинам* (catenin), которые связаны с актином клеточного цитоскелета, оказывая влияние на процессы адгезии и способствуя инвазивному росту и метастазированию опухолей. При ПБ и дисплазии эпителия пищевода экспрессия E-кадгерина и P-катенина на клеточных мембранах снижается и повышается их экспрессия в цитоплазме и ядрах клеток [11].

Патогномоничных клинических симптомов у ПБ нет. Более того, в части случаев он может протекать асимптомно и в течение определенного времени оставаться недиагностированным. По результатам аутопсии, распространенность ПБ оказалась в 16–21 раз выше, чем частота клинически диагностированных случаев [53, 54].

При эндоскопии пищевода ПБ диагностируют на основании розово-красной окраски пораженного участка слизистой оболочки, распространяющейся снизу вверх по пищеводу, напоминая «языки пламени».

«Пошаговая» биопсия пораженной ПБ слизистой оболочки пищевода позволяет обнаружить очаги метаплазии специализированного цилиндрического тонкокишечного эпителия с бокаловидными (goblet) клетками.

Принято различать: ПБ короткой (<3 см) и длинной протяженности (>3 см) и этапы его развития: *I этап* — тонкокишечная метаплазия и goblet-клетки; *II этап* — легкая и тяжелая эпителиальная дисплазия (неоплазия). *Морфологическими критериями дисплазии* являются укрупнение ядер, изменение ядерно-плазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма и митотической активности. При целостности базальной мембраны диагностируют эпителиальную дисплазию, а при инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки — ранний рак пищевода [2, 27, 29, 53, 54, 72].

Эрозивно-язвенный РЭ в 2% случаев осложняется кровотечением, которое никогда не бывает обильным, но при частом повторении может привести к железодефицитной анемии.

Пептическая язва пищевода, являясь осложнением ГЭРБ, локализуется обычно в дистальной его части и только в очагах желудочной метаплазии с замещением плоского эпителия пищевода на цилиндрический эпителий желудка фундального или кардиального типа. При рубцевании язвенного дефекта возможно образование стриктуры пищевода.

ГЭРБ может сочетаться с синдромом функциональной (гастродуоденальной) диспепсии, синдромом раздраженной кишки и язвенной болезнью [3, 32].

Диагностика

Для диагностики ГЭРБ предложены *критерии Мэйо*. Они предусматривают наличие изжоги и/или кислой регургитации не реже 1 раза в неделю в течение последних 12 месяцев. Кроме того, *в диагностике ГЭРБ используют:* 1) *эзофагофиброскопию*, позволяющую визуально определить наличие изменений в дистальной части пищевода (катаральное воспаление, эрозии, изъязвления, пептическая язва, стриктура, ПБ, рак). Разработаны классификации, отражающие степень (стадию) и характер эндоскопически выявляемых изменений слизистой оболочки пищевода.

Классификация Savary — Miller (1978) в модификации Carrison et al. (1998) предлагает различать следующие стадии: *0 стадия:* эндоскопические признаки РЭ отсутствуют; *I стадия:* наличие катарального РЭ; *II стадия:* единичные линейные эрозии, занимающие менее 10% площади дистального отдела пищевода; *III стадия:* наличие множественных округлых сливных эрозий и/или изъязвлений на 10–50% площади дистального отдела пищевода; *IV стадия:* имеются множественные циркулярно расположенные эрозии и/или язвы, занимающие более 50% площади дистального отдела пищевода; *V стадия:* наличие осложнений ГЭРБ (глубокие пептические язвы, стриктура пищевода, ПБ).

Лос-Анджелесская классификация: *стадия А:* наличие одной или более эрозий или изъязвлений длиной более 5 мм, ограниченное пределами одной складки слизистой оболочки пищевода; *стадия В:* одно или более поражений слизистой оболочки пищевода в виде эрозий или изъязвлений длиной более 5 мм, ограниченное пределами двух складок; *стадия С:* поражение слизистой оболочки пищевода, распространяющееся на 2 и более складок, занимающее менее 75% окружности пищевода; *стадия D:* поражение пищевода, захватывающее более 75% окружности пищевода.

Мы отдаем предпочтение классификации Savary — Miller.

При ГЭРБ преобладает *эндоскопически негативная форма заболевания* (65%). Вместе с тем, как показали наши исследования, при дополнении эзофагофиброскопии прицельной биопсией с морфологическим изучением биоптатов при эндоскопически негативной ГЭРБ часто определяется катаральный РЭ. Так, сопоставление результатов визуального и морфологического исследований пищевода показало, что признаки катарального РЭ определяются у 23,8 и у 64,3% соответственно, т. е. морфологически РЭ диагностируют в 2,5–3 раза чаще, чем при эндоскопии [30, 32]. Следовательно, только гистологическое исследование биоптатов из дистальных отделов пищевода позволяет установить истинную частоту РЭ при ГЭРБ. Причем начальные признаки воспалительного процесса следует искать в зоне КЭП, откуда воспаление распространяется на пищевод. Для диагностики РЭ при эндоскопически негативной ГЭРБ применяют, кроме того, *видеоэндоскопию*,

позволяющую выявлять наличие отека и гиперемии в слизистой оболочке пищевода, а также *флуоресцентную эндоскопию* с использованием источника синего света с длиной волны 437 нм: она осуществляет визуальную регистрацию собственного свечения различных тканей пищевода. При этом пользуются чувствительной камерой, регистрирующей *аутофлуоресценцию*, камера присоединяется к окуляру эндоскопа и к процессору, усиливающему флуоресцентный сигнал [29, 55].

Морфологически наличие РЭ подтверждается истончением эпителиального слоя за счет дистрофии и атрофии; наличием некроза кератиноцитов в поверхностных слоях; утолщением базальной мембраны и ее склерозом; нарушением слоистости эпителия пищевода; полнокровием сосудов; увеличением количества сосочков; воспалительной лимфоплазматической инфильтрацией с примесью эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов; разволокнением мышечных волокон; появлением межэпителиальных лимфоцитов, а также наличием «зубчатой линии» (*linea serrata; Z-linea*), которая ограничивает участок метаплазированного цилиндрического эпителия от плоского эпителия пищевода [13, 30, 32, 72].

Для визуального обнаружения ПБ и аденокарциномы пищевода можно воспользоваться *хромозофагоскопией*, окрашивающей пораженные участки слизистой оболочки пищевода с помощью 1,5% раствора Люголя или 0,5% раствора метиленовой сини (20 мл): краситель избирательно накапливается в участках кишечной метаплазии (ПБ) и опухолевого роста (аденокарцинома), облегчая выбор места для прицельной биопсии [66].

Одним из наиболее информативных методов диагностики ГЭРБ является многоканальная суточная рН-метрия пищевода, кардиального и антрального отделов желудка, выявляющая наличие заболевания в 88–95% случаев. Диагностика ГЭРБ основывается на выявлении кислых ГЭР, снижающих уровень рН в пищеводе до <4,0. При этом количество кислых ГЭР должно превышать 50 за сутки, а суммарная продолжительность времени, в течение которого рН в пищеводе <4,0, составлять более 1 часа в сутки. Для подтверждения диагноза ГЭРБ необходимо установить, что клинические симптомы ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка) возникают в течение первых 5 мин после регистрации на рН-метре очередного кислого ГЭР.

При суточной рН-метрии пищевода определяют следующие ее параметры: 1) общее время, в течение которого рН в дистальной части пищевода <4,0 (в вертикальном и горизонтальном положениях больного); 2) количество кислых ГЭР за сутки, а также (отдельно) количество закислений пищевода длительностью >5 мин; 3) максимальную продолжительность одного кислого рефлюкса; 4) *индекс De Meester* — интегральный показатель, отражающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования (за сутки) в вертикальном и горизонтальном положениях больного (норма <14,72) [9, 30]. Патологическими признаются ГЭР, превышающие норму на 95% и более, причем особенно

опасными считаются кислые ГЭР в ночное время суток («ночной кислый прорыв») [3, 13, 30, 32].

Перистальтическую активность (моторику) пищевода и тонус НПС при ГЭРБ определяют методом *эзофагоманометрии*, регистрирующей снижение амплитуды сокращений пищевода и тонуса НПС.

Более информативна *многоканальная внутрипросветная импедансометрия*, которая регистрирует изменение сопротивления (импеданса) и позволяет оценить нарушение пространственной геометрии пищевода и величину амплитуды перистальтических волн. Перспективным направлением импедансометрии является создание комбинированных зондов, объединяющих 2 электрода: для регистрации внутрипросветного давления (импеданса) в пищеводе и определения уровня рН, обеспечивающих возможность эзофаго-импеданс-рН-мониторинга [3, 30, 32].

Используют и другие методы инструментальной диагностики ГЭРБ.

Установить наличие щелочного ГЭР можно путем *внутрипищеводной билиметрии*, регистрирующей заброс в дистальную часть пищевода щелочного рефлюксата, а также при определении в содержимом желудка билирубина (спектрометрическим методом при длине волны 420 нм) и с помощью биохимического анализа содержимого желудка на присутствие желчных кислот и фосфолипидов [5, 10].

Особняком стоят два диагностических теста: 1) тест Бернштейна (Bernstein) и 2) омегапразоловый (рабепразоловый) тест.

При тесте Бернштейна пищевод орошают 0,1н. раствором соляной кислоты (15 мл): тест считается положительным, если вызывает у больного ощущение изжоги и другие симптомы, характерные для ГЭРБ.

Омегапразоловый (рабепразоловый) тест состоит в том, что больной ежедневно в течение 7 дней принимает до завтрака 40 мг омегапразола (или 20 мг рабепразола) и 20 мг омегапразола (10 мг рабепразола) до обеда. Если через 4–5 дней «пробного лечения» (*ex juvantibus*) клинические симптомы ГЭРБ (изжога, кислая регургитация) исчезают, то диагноз ГЭРБ считается наиболее вероятным [48, 65, 69].

Качество жизни больных ГЭРБ оценивают с помощью общего опросника SF-36 (SF-36, Health Status Survey) [6].

Классификация

В 2005 году в г. Монреаль (Канада) была предложена клиническая классификация ГЭРБ. В ней предусмотрено выделение нескольких рубрик.

I. Пищеводные синдромы: 1) клинические (изжога, кислая регургитация, дисфагия) при отсутствии структурных изменений пищевода; 2) синдромы со структурными повреждениями пищевода (РЭ, стриктура пищевода, ПБ, аденокарцинома пищевода);

II. Внепищеводные синдромы: 1) рецидивирующий кашель; ларингит; фарингит; БА рефлюксной природы; 2) псевдокоронарный синдром (боли в грудной клетке); 3) эрозии зубной эмали, зубной кариес, периодонтит, стоматит; рецидивирующий средний отит, синусит [67].

В том же 2005 году нами была предложена *клинико-патогенетическая рабочая классификация ГЭРБ*, в которой мы предлагаем различать:

По клиническим особенностям:

1. Изолированную эндоскопически негативную ГЭРБ с типичными клиническими симптомами (изжога, кислая регургитация, дисфагия).
2. Эндоскопически позитивную ГЭРБ: а) с катаральным РЭ; б) с эрозивно-язвенным РЭ.
3. ГЭРБ с осложненным течением: а) с пептической язвой пищевода; б) со стриктурой пищевода; в) с ПБ; г) с аденокарциномой пищевода или (редко) плоскоклеточным раком пищевода.
4. ГЭРБ с внепищеводными проявлениями: а) с псевдокоронарным синдромом; б) с бронхолегочным синдромом (хронический кашель; хронический бронхит; бронхообструктивный синдром; аспирационная пневмония, аспирационная БА); в) с поражением ЛОР-органов (ларингит, фарингит; средний отит; рак гортани).

По патогенетическим особенностям:

1) с кислым ГЭР; 2) с щелочным дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом; 3) с гипомоторной дискинезией пищевода; 4) со спонтанной релаксацией НПС; 5) со сниженной ощелачивающей способностью пищевода; 6) с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальной грыжей); 7) с поражением пищевода при системной склеродермии; 8) с ятрогенными воздействиями (длительный прием фармакопрепаратов, снижающих тонус НПС и перистальтическую активность пищевода) [30, 32].

Лечение

Цели лечения ГЭРБ: ликвидация клинических жалоб и улучшение качества жизни пациентов; устранение факторов риска; эпителизация эрозий и изъязвлений; улучшение гистологической картины слизистой оболочки дистального отдела пищевода; профилактика осложнений; удлинение ремиссии [30].

Начинают лечение с упорядочения образа жизни (lifestyle modification) и установления психологического контакта с больным, добиваясь строгого выполнения им врачебных рекомендаций (compliance), которые предусматривают регулярный дробный (4–5 раз в день небольшими порциями) прием пищи в определенные часы дня; последний прием пищи за 2–3 часа до сна; отказ от продуктов и блюд, обладающих сокогонным и раздражающим действием (мясные бульоны, уха, капустные и свекольные отвары; кислые фруктовые и ягодные соки; жареные и копченые мясо и рыба; острые приправы, соленья и специи и др.); максимальное ограничение алкогольных и газированных напитков, включая пиво и шампанские вина; ограничение физических нагрузок, работы в наклон; сон с приподнятым на 15–20 см изголовьем; при ожирении — снижение массы тела; женщинам — отказ от корсетов и перетягивания талии; мужчинам — от тугих ремней; отказ от крепкого кофе, шоколада и кока-колы, снижающих тонус НПС; прекращение курения табачных изделий; отмена (по возможности) фармакопрепаратов, угнетающих перистальтику пищевода и снижающих тонус НПС

(они были ранее перечислены); при метеоризме — ограничение приема бобовых, а также овощей и фруктов, содержащих грубую растительную клетчатку [6, 30, 56].

Фармакотерапия. ГЭРБ — типичное («классическое») кислотозависимое заболевание, поэтому основной задачей лечения является максимальное подавление кислой желудочной секреции и контроль за уровнем рН в желудке и пищеводе.

Существует определенная иерархия фармакопрепаратов, нейтрализующих H^+ -ионы в желудке или подавляющих их образование в париетальных клетках желудочных желез: 1) антациды и алгинаты; 2) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -ГР) желудочных желез; 3) ИПП.

Предложены две различных тактики назначения антисекреторных средств: 1) начинать лечение сразу с применения наиболее мощных антисекреторных препаратов — ИПП в стандартных или удвоенных дозах, а после достижения клинического эффекта переходить к приему менее активных лекарственных средств (H_2 -ГР, антациды и алгинаты): step-down therapy; 2) применять последовательно антисекреторные фармакопрепараты с нарастающей активностью, начиная с антацидов и алгинатов, а при их недостаточной эффективности — переходить к H_2 -ГР и ИПП: step-up therapy.

Большинство гастроэнтерологов придерживаются первой из предложенных тактик с использованием с самого начала адекватных доз ИПП [6, 30, 36].

Применение ИПП при ГЭРБ — это базисная терапия. ИПП являются производными бензимидазола. Это пролекарства: сначала они накапливаются в кислой среде канальцев париетальных клеток желудочных желез, где преобразуются в *сульфенамид*, который взаимодействует с сульфгидрильными (SH) группами протонной помпы (фермента H^+/K^+ -АТФазы), вызывая необратимое ингибирование продукции соляной кислоты (НС1); при этом H^+ -ионы замещаются K^+ -ионами. Этот кислотосупрессорный эффект длится до 24 ч. Эффективность ИПП зависит от полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P450-CYP450 2C19 [1, 6, 14, 24, 30, 46, 67].

В настоящее время существует 5 препаратов ИПП, которые используются при лечении ГЭРБ в стандартных или удвоенных дозах (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол). Их эффективность примерно одинакова, хотя некоторые авторы отдают предпочтение рабепразолу, поскольку у него установлена наивысшая константа диссоциации (4,53), в то время как у омепразола и эзомепразола она равна 4,06, а у лансопразола и пантопразола — 3,83. Это обеспечивает рабепразолу более быстрый переход в активную форму [68]. Стандартными дозами ИПП являются: омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, рабепразол — 10 мг, эзомепразол — 20 мг; курс лечения — 4–6 недель [30, 36].

После отмены ИПП рецидивы ГЭРБ в течение ближайших 6 месяцев развиваются у 80% больных. Поэтому после окончания основного курса лечения

необходима *длительная поддерживающая терапия*: в течение 16–24 недель.

Существует несколько вариантов поддерживающего лечения: 1) регулярный (систематический) прием ИПП в половинной дозе; 2) терапия «*по требованию*» (*pro re nata*), которую проводят при рецидиве типичных для ГЭРБ клинических симптомов (изжога, кислая регургитация, дисфагия) длительностью более 5 дней; 3) «*терапия выходного дня*» (по субботам и воскресеньям); 4) «*терапия по необходимости*» (*on demand*), когда наряду с рецидивом клинических симптомов ГЭРБ появляются признаки РЭ [21, 22, 30].

Блокаторы H₂-РГ, расположенных на апикальной мембране париетальных клеток желудочных желез, существенно угнетают кислотообразование в желудке на протяжении 8 ч (ранитидин) и 10–12 ч (фамотидин), причем фамотидин в 6–8 раз активнее ранитидина, но оба они уступают эффекту ИПП. Кроме того, у блокаторов H₂-РГ имеются серьезные недостатки: 1) после их отмены резко возрастает продукция соляной кислоты в желудке («симптом рикошета»); 2) при повторном назначении их эффективность быстро снижается («феномен тахифилаксии»). При лечении ГЭРБ блокаторами H₂-РГ их доза обычно в 2 раза превышает стандартную: ранитидин назначают по 300–600 мг/сут; фамотидин — по 40–80 мг/сут; принимают их после еды и перед сном [45].

Вместе с тем монотерапию ГЭРБ с применением ИПП или блокаторов H₂-РГ (*single-agent therapy*) вряд ли можно назвать оптимальным способом лечения, — необходима *комплексная терапия* с использованием других патогенетических и симптоматических лекарственных средств.

Прокинетики являются средством патогенетической терапии ГЭРБ: они усиливают и нормализуют перистальтику пищевода, желудка и ДПК; повышают тонус НПС; препятствуют ГЭР и улучшают пищеводный клиренс, сокращая время непосредственного контакта рефлюксата со слизистой оболочкой пищевода. Одновременно улучшается моторно-эвакуаторная функция желудка и ДПК, предотвращается щелочной ДГР. Из прокинетиков в лечении ГЭРБ используют *мотилиум* (домперидон) в дозе 10 мг 3–4 раза в сутки и *ганатон* (итоприда гидрохлорид) в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 недель [20, 30]. Получил признание в качестве средства для нормализации моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта при ГЭРБ *тримебутин* (дебридат, тримедат) — антагонист опиатных рецепторов, действующий на энкефалинергическую систему регуляции моторики. Он оказывает нормализующее действие на моторику пищевода, желудка и кишечника как при гипердискинезе, так и при гиподискинезе. Принимают его в дозе 200 мг 3 раза в сутки через 30 мин после еды, 3–4 недели.

Что касается использования *мотилиума* (домперидона), являющегося блокатором дофаминовых рецепторов с прокинетическими свойствами, то в последнее время было установлено, что он блокирует калиевые каналы проводящей системы сердца

и увеличивает интервал QT, способствуя нарушениям ритма сердца.

Однако, как показали недавно проведенные исследования, он все-таки может быть использован в качестве прокинетики при лечении ГЭРБ, за исключением больных, страдающих одновременно печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, а также во время беременности, в периоде лактации и за исключением детей до 12 лет [43].

Современные невсасывающиеся антациды (маалокс-суспензия, фосфалюгель, альмагель-нео и др.) используют при лечении ГЭРБ как симптоматические средства при необходимости срочно купировать мучительную изжогу и эпигастралгию. Они обладают также адсорбирующими свойствами, нейтрализуя токсичные желчные кислоты и лизолецитин при ДГР. Антациды не контролируют кислотообразование, а лишь химически нейтрализуют соляную кислоту, скопившуюся в желудке. Продолжительность их действия не превышает 40–60 мин, поэтому принимать их приходится часто. Лечебная доза: 15 мл 4–5 раз в сутки и перед сном [6, 30]. В последнее время получили признание *комбинированные антациды*, в состав которых входит *симетикон*, уменьшающий выраженность метеоризма (алюгель-форте, гестид), и содержащие алгиновую кислоту — *алгинаты* (гевискон, топалкан), которые образуют щелочную пену на поверхности желудочного содержимого, забрасываемую в нижнюю треть пищевода при каждом ГЭР, нейтрализуя кислый рефлюксат, проникший в пищевод. Их принимают по 10–15 мл через 1,5 ч после еды и на ночь [3, 6, 14, 30].

С учетом выявленных нами у больных ГЭРБ психосоциальных и личностных расстройств, мы рекомендуем прием атипичного нейролептика *эглонила* (сульпирид), обладающего, кроме того, прокинетическим эффектом: по 50 мг 2–3 раза в сутки 3–4 недели [30, 32]. Полезен также прием *тразадона* — антидепрессанта с анксиолитическими свойствами; доза 50 мг 2–3 раза в сутки.

При щелочном ГЭР, повышающем риск развития ПБ, необходим прием *препаратов урсодезоксихолевой кислоты* (урсофальк, урсосан) — по 10–12 мг/кг в сутки [5, 22, 23, 30, 32]. Комплексная терапия ГЭРБ эффективнее монотерапии ИПП.

В недавнее время были синтезированы новые (комбинированные) препараты ИПП: 1) *эзолонг*, в состав которого входят эзомепразол (20–40 мг) и натрия гидрокарбонат (1080 мг); 2) *декслансопразол* (дексилант), представляющий собой капсулу с инновационной технологией с высвобождением активного вещества в тонкой кишке при различных уровнях pH (5,5 и 7,5), обеспечивающей пролонгированное действие препарата ИПП (в течение 24 ч). Лечебная доза при эрозивном РЭ — 60 мг/сут, при неэрозивном — 30 мг/сут [17, 40, 44].

При ПБ специальное медикаментозное лечение отсутствует. В терапии ПБ используют высокие дозы ИПП, лазерную фотокоагуляцию, фотодинамическую деструкцию пораженного участка слизистой оболочки пищевода, а также *методы аблационной*

(разрушающей) эндоскопической терапии: аргон-плазменную коагуляцию, мультиполярную электрокоагуляцию токами высокой частоты, мукозэктомию [27, 30, 72, 75].

Хирургическое лечение. При неэффективности фармакотерапии ГЭРБ возникает необходимость в хирургическом лечении. Основным видом хирургического вмешательства является лапароскопическая фундопликация по К. Nissen. Суть ее в том, что создается манжетка вокруг абдоминального отдела пищевода путем сшивания краев дна желудка вокруг пищевода с восстановлением нарушенных взаимоотношений в области КЭП, — фактически создается искусственный НПС (gate keeper reflux repair system: запирающая заслонка).

По показаниям могут выполняться и другие операции: по Toupet, по Dor:

1) задняя парциальная или двусторонняя классическая операция по Toupet

или

2) передняя парциальная операция по Dor, после которых больные реже предъявляют жалобы на дисфагию и невозможность отрыжки [34, 39].

ГЭРБ — пока неизлечимая болезнь с хроническим, рецидивирующим течением. Требуются совместные усилия физиологов, патологов, биохимиков, гастроэнтерологов, неврологов и хирургов для изучения всех нерешенных проблем ее этиологии, патогенеза, своевременной диагностики, профилактики и эффективного лечения.

Литература:

1. Анищенко В. В. PPI-тест как дифференциальный критерий отбора к хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Анищенко, Е. А. Шамова // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 59–66.
2. Белоус Т. А. Пищевод Барретта: морфологические основы развития / Т. А. Белоус // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 63–66.
3. Бордин Д. С. Значение альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин, С. В. Колбасников, А. Г. Кононова // Русск. мед. журн. — 2014. — № 15. — С. 1108–1111.
4. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. Л. Юренев, С. Г. Бурков, Т. А. Сергеева // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 22–21.
5. Буеверов А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Т. Л. Лапина // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 1–5.
6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И. В. Маев, А. А. Самсонов, П. А. Белый, Е. Г. Лебедева // Consilium medicum: Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 18–24.
7. Диагностика нарушений микроциркуляции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни методом доплеровской флуометрии / К. В. Маев, К. М. Щербенков, Е. Г. Лебедева, Д. Т. Дичева // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 8–12.
8. Звенигородская Л. А. Регуляция оксида азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / Л. А. Звенигородская, Т. В. Нилова, Е. Ю. Бондаренко // Рус. мед. журн. — 2011. — № 19 (17). — С. 1097–1099.
9. Значение суточного мониторирования внутрижелудочного pH в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов [и др.] // Клин. мед. — 1999. — № 7. — С. 39–42.
10. Иванов А. И. Количественное определение желчных кислот с помощью листов SILUFOL / А. И. Иванов // Лабор. дело. — 1973. — № 8. — С. 504–506.
11. Ивашкин В. Т. Пищевод Барретта / В. Т. Ивашкин, К. В. Маев, А. С. Трухманов. — 2011. — В 2 т. — Т. 1. — С. 157–158.
12. Исаков В. А. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: восток и запад / В. А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерология (спец. выпуск). — 2004. — № 5. — С. 117–126.
13. Коварство гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (редакт. статья) // Участковый врач. — 2015. — № 1. — С. 50–52.
14. Лапина Т. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция / Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения. — 2009. — № 9 (1). — С. 1–4.
15. Ленберг В. В. Рефлюкс-ассоциированные гипоксические поражения слизистой оболочки пищевода / В. В. Ленберг, В. Л. Полуэктов, В. И. Кузьмин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 13–16.
16. Маев И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 5. — С. 56–66.
17. Маев И. В. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения — декслансопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев // Фарматека. — 2015. — № 2. — С. 6–11.
18. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)»: первые итоги / Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
19. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, А. Н. Казюлин, Г. А. Бусарова [и др.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — № 5. — С. 8–11.

20. Оценка клинической эффективности прокинетика ганатона (итоприд) в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. Н. Подлесских, С. Г. Терещенко, Е. В. Волчкова [и др.] // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 74–80.
21. Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. И. Симаненков, С. В. Тихонов // Фарматека. — 2014. — № 2. — С. 54–60.
22. Полунина Т. Е. Поэтапное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т. Е. Полунина // Фарматека. — 2013. — № 6. — С. 59–67.
23. Применение урсодезоксихолевой кислоты при щелочном варианте гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. М. Каримов, Г. Н. Сабирова, А. М. Ахматходжаев, З. З. Саатов // Вестн. клуба панкреатол. — 2013. — № 2. — С. 39–40.
24. Психовегетативные аспекты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и функциональные расстройства пищевода / А. П. Погромов, Г. М. Дюкова, С. М. Рыкова, А. М. Вейн // Клин. мед. — 2005. — № 12 (41). — С. 14.
25. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. Л. Юренев, Д. Т. Дичева [и др.] // Consilium medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 15–18.
26. Рыкова С. М. Психовегетативные аспекты функциональных расстройств пищевода и желудка и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. М. Рыкова, А. П. Погромов, Г. М. Дюкова // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 1. — С. 105–106.
27. Старостин Б. Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение / Б. Д. Старостин // Российск. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 3. — С. 84–90.
28. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. М. Барер, Г. А. Бусарова [и др.] // Клин. мед. — 2005. — № 11. — С. 33–38.
29. Трухманов А. С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, клиническое течение, профилактика / А. С. Трухманов // Российск. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 59–62.
30. Циммерман Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Я. С. Циммерман // Гастроэнтерология. — М., 2012. — С. 22–51.
31. Циммерман Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы / Я. С. Циммерман // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 70–78.
32. Циммерман Я. С. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при их сочетанном течении / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клин. мед. — 2007. — № 3. — С. 53–58.
33. Циммерман Я. С. Синдром хронической дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2009. — № 10. — С. 9–16.
34. Черноусов Ф. А. Результаты фундопликации при лечении рефлюкс-эзофагита / Ф. А. Черноусов, А. Л. Шестаков, Л. К. Егорова // Вестн. хирургич. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 64–69.
35. Шептулин А. А. Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в докладах объединенной Европейской недели гастроэнтерологии (Копенгаген, 2005) / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Клин. мед. — 2006. — № 6. — С. 69–72.
36. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего / А. А. Шептулин // Клин. мед. — 2003. — № 6. — С. 4–8.
37. Эффективность комбинированного антисекреторного препарата эзолонг в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестн. клуба панкреатол. — 2013. — № 2. — С. 31–38.
38. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1392–1413.
39. Bagneto V. J. Laparoscopic Nissen — fundoplication / V. J. Bagneto // Surg. Laparosc. Endosc. — 1992. — Vol. 2. — P. 188–190.
40. Behm B. W. Dexlansoprazole-MR for the management of gastroesophageal reflux disease / B. W. Behm, D. A. Peura // Expert. Rev. Gastroenterol., Hepatol. — 2011. — Vol. 5, No 4. — P. 439–445.
41. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: further evidence of role duodenogastroesophageal reflux? / M. F. Dixon, P. M. Neville, N. P. Mapstone [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359–363.
42. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus / M. F. Vaezi, G. W. Falk, R. M. Peek [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 2206–2211.
43. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting / A. Ortiz, C. L. Cooper, A. Alvares [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 10. — P. 1–4.
44. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole-MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies / P. Sharma, N. J. Shaheen, M. C. Perez [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 731–741.
45. Clossen J. R. Gastroesophageal reflux disease: rational approach inhibitor / J. R. Clossen // Drugs. — 2005. — Vol. 65, Suppl. 1. — P. 1–3.
46. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P 450 activities / X. Li, T. Andersson, M. Alstrom [et al.] // Drug Metab. Dispos. — 2004. — Vol. 32. — P. 821–827.
47. De Meester T. K. Spontaneous gastroesophageal reflux disease: evaluation of primary repair in 100 consecutive patients / T. K. De Meester, L. Bonavina, M. Albertucci // Ann. Surg. — 1986. — Vol. 204. — P. 9–20.
48. The diagnostic significance of coapplying a rabeprazole test with the SF-36 for gastroesophageal reflux disease / Y. Chen, F. Wang, Y. Jiang [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. — 2013. — P. 7.

49. Dobashi K. Chronic respiratory disease and gastroesophageal reflux / K. Dobashi // *Nippon Rinsho*. — 2002. — Vol. 60, No 8. — P. 1595–1600.
50. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallender, S. Johnson // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
51. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht-4, Florence consensus report / P. Malfentheiner, Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2010. — Vol. 61, No 5. — P. 646–664.
52. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick [et al.] // *Gut*. — 1999. — Vol. 44, Suppl. 2. — P. 1–16.
53. Falk G. W. Barrett's esophagus: screening, surveillance and decisions on dysplasia and cancer risk / G. W. Falk // *Scientific session handouts / Digestive disease week*. — 2003. — P. 248.
54. Falk G. W. Reflux disease and Barrett's esophagus / G. W. Falk, J. E. Richter // *Endoscopy*. — 1998. — Vol. 30. — P. 61–72.
55. Fluorescence endoscopy in the gastrointestinal tract / H. Tajiri, M. Kobayashi, K. Izuishi [et al.] // *Dig. Endosc.* — 2000. — Vol. 12, Suppl. — P. 28–31.
56. Gammon M. D. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia / M. D. Gammon // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1277–1284.
57. Gibella F. Nocturnal asthma and gastroesophageal reflux / F. Gibella, G. Cuttitta // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111, Suppl. 8A. — P. 31S–36S.
58. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms / J. H. Simon, A. Forsgren, G. Berglund, C. H. Floren // *Helicobacter*. — 2001. — Vol. 6. — P. 310–316.
59. Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma / E. de Martel, A. E. Llosa, S. H. Farr [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 191. — P. 761–767.
60. Hiatal hernia size in the dominant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease / M. P. Jones, J. C. Sloan, J. C. Rabine [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 1711–1717.
61. Holloway R. H. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastroesophageal reflux / R. H. Holloway // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 681–699.
62. Immunohistochemical analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression related to histological features in gastroesophageal reflux disease / S. Ayhan, O. A. Nalbant, A. Isisag [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 21, No 3. — P. 199–205.
63. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis / D. P. Hirsch, R. H. Holloway, G. N. J. Tytgat, G. E. E. Bolckxtaens // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 1347–1380.
64. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? / C. A. Fallone, A. N. Barcum, G. Friedman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 914–920.
65. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose in patients with non-cardiac chest pain? / W. Wang, J. Huang, G. Zheng [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1222–1228.
66. Methylene blue selectively strains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus / M. I. Canto, S. Setranian, R. E. Petras [et al.] // *Gastrointest. Endoscopy*. — 1996. — Vol. 44. — P. 7–13.
67. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. A global evidence-based consensus / N. Van Vakil, S. V. Zanten, P. Kahritas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
68. Orlando R. C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux / R. C. Orlando // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 111, Suppl. 8A. — P. 174S–177S.
69. Pace F. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease / F. Pace, M. Pace // *Expert. Rev. Gastroenterol., Hepatol.* — 2010. — Vol. 4, No 4. — P. 423–427.
70. Physiological studies on nitric oxide in the lower esophageal sphincter of patients with reflux esophagitis / R. Tomita, K. Tanjoh, S. Fujisaki, M. Fukuzawa // *Hepatogastroenterology*. — 2003. — Vol. 50, No 49. — P. 110–114.
71. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma / A. P. Weston, A. S. Badr, M. Topolovski [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 914–920.
72. Rajandra S. Barrett's esophagus / S. Rajandra, P. Sharma // *Curr. Options Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 12, No 2. — P. 169–182.
73. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease / B. Avidan, A. Sonnenberg, N. Giblovich, S. J. Sontag // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1907–1912.
74. Risk factor for non-cardiac chest pain in the community / J. L. Wise, G. R. Locke, A. R. Zinmeister, N. J. Talley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 1023–1031.
75. Sharma P. Ablation therapies for Barrett's esophagus / P. Sharma // *Medcape Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 3, No 4. — P. 64–67.
76. Sontag S. J. Helicobacter pylori infection and reflux esophagus in children with chronic asthma / S. J. Sontag // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, No 1. — P. 3–4.
77. Stress, personality and social support in gastroesophageal reflux disease / B. T. Johnson, S. A. Levis, A. H. Love // *J. Psychosom. Res.* — 1995. — Vol. 39, No 2. — P. 221–226.
78. Suncel M. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (PAO) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers S-omeprazole (esomeprazole (E) and R-omeprazole (R-O) / M. Suncel // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118, No 4. — Suppl. 2. — A1210.

RU Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дефиниция, эпидемиология, этиология и патогенез, клиника, диагностика, классификация, лечение

Статья является лекцией для врачей, в которую включены современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: о ее этиологии и патогенезе, факторах риска, особенностях клиники и диагностики. Подробно объяснены классификация, стратегия и тактика лечения. Автор критически оценил данные литературы и высказал свою обоснованную критическую точку зрения на основные понятия, диагностику и лечение заболевания.

EN Gastroesophageal reflux disease: current state of the problem and prospects

Y. S. Tsimmerman, L. G. Vologzhanina

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

Key words: gastroesophageal reflux disease, definition, epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, treatment

The article is a lecture for doctors and includes modern ideas about gastroesophageal reflux disease: its etiology and pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostics. The classification, strategy and tactics of treatment are explained in detail. The author critically evaluated the literature data and expressed his reasoned critical point of view concerning the basic concepts, diagnostics and treatment of the disease.

UA Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба: сучасний стан проблеми та перспективи

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжаніна

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

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, дефініція, епідеміологія, етіологія та патогенез, клініка, діагностика, класифікація, лікування

Стаття є лекцією для лікарів, в яку включено сучасні уявлення про гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу: її етіологію і патогенез, фактори ризику, особливості клініки та діагностики. Детально пояснені класифікація, стратегія і тактика лікування. Автор критично оцінив дані літератури і висловив свій обґрунтований погляд стосовно основних понять, діагностики та лікування захворювання.

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста

Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, патогенетическая связь, пробиотики

Функциональная диспепсия (ФД) является одним из наиболее распространенных расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно III Римским критериям, она определяется постпрандиальной тяжестью в эпигастрии, ощущением раннего насыщения, болями в эпигастрии или жжением в отсутствие органического заболевания, которое объясняет симптомы пациентов. III Римские критерии далее разделяют ФД на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). Кардинальные особенности ПДС — это раннее насыщение и ощущение тяжести в эпигастрии после еды, в то время как главной особенностью ЭБС является боль или жжение в эпигастральной области [32].

Определение ФД всегда было сложной и, несмотря на многочисленные изменения в определении ФД, до конца не решенной проблемой. Кроме того, диагноз, а также лечение этого заболевания остаются клинической дилеммой для врачей. Одной из важных задач в определении, а, следовательно, в лечении ФД является наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастрита у пациентов. Гастроэнтерологи предлагают различные варианты, чтобы разделить симптомы рефлюкса и ПДС. Например, недавние исследования показали, что 37% пациентов, жалующихся на диспепсические явления, которые соответствуют категории ЭБС, имеют также кислый пищеводный рефлюкс, доказанный мониторингом рН, несмотря на нормальную эндоскопическую картину [45]. У пациентов с диагнозом ФД существует высокая распространенность такой жалобы, как изжога [27].

Ряд исследователей доказали влияние *Helicobacter pylori* (*Hp*) на увеличение толщины мышечного слоя желудка, что приводит к ускоренному опорожнению желудка [25]. Другое, двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование влияния эрадикации *Hp* у пациентов с ФД дало противоречивые результаты [50]. В то время как Н. Miwa и соавт. сообщили об отсутствии изменения симптоматики ФД после эрадикации *Hp*, другое исследование

в азиатской популяции показало достоверное ее улучшение [22]. При этом гистологические исследования не показали корреляцию между тяжестью воспаления и наличием диспепсии.

К нарушениям моторики при ФД относятся аномальная аккомодация дна желудка и аномальное опорожнение желудка. J. Task и соавт. показали, что у пациентов, которые жаловались на раннее насыщение, была резко снижена или отсутствует аккомодация дна желудка [51]. Кроме того, более двух третей пациентов с ФД имели электрофизиологические показатели, отражающие замедленные волны сокращения желудка во время и после приема пищи [53]. При этом замедление опорожнения желудка у пациентов с ФД было обусловлено эффектами грелина и мотилина, связанных с гастроинтестинальным пептидом, но эти эффекты не были подтверждены в дальнейших исследованиях [20, 28, 44].

В исследовании М. Kusano и соавт. у 8 больных с ПДС было показано, что ощущение тяжести после еды связано с ускоренным, а не с замедленным желудочным опорожнением [49]. Они связали это явление с приемом жидкой жирной пищи и отнесли этот эффект к рефлекторной стимуляции секреции холецистокинина.

Висцеральная гиперчувствительность связана с растяжением желудка, желудочной кислотой и желчью [7, 11, 18]. Исследования показали, что пациенты с ФД, жалующиеся на боли в эпигастрии после приема пищи, испытывают боль даже при незначительном повышении давления в желудке, которое может быть источником эпигастрального дискомфорта.

М. J. Collen и соавт. показали, что уровень секреции соляной кислоты у пациентов с ФД не повышен [18], но у них существует гиперчувствительность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки даже к нормальному уровню желудочной кислоты [11]. Актуальна теория гиперсенситивности, в которой ведущая роль в центральной сенсорной нейротрансмиссии отводится нейромедиатору глутамату. Эта теория предполагает, что увеличение пресинаптического высвобождения глутамата

в центральных сенсорных областях ускоряет передачу висцеральных сенсорных сигналов, что приводит к усиленному ответу на болевые стимулы и нарушает восприятие боли. Кроме того, центральная гиперсенситивность может потенциально привести к активации ранее неактивных висцеральных болевых рецепторов через болевые пути нейронов спинного мозга [34]. При исследовании функциональных показателей головного мозга у пациентов с ФД регистрируется ненормальная региональная активность мозга, что предполагает заинтересованность центральной нервной системы [8]. F. Zeng и соавт. выявили, что у пациентов с ФД церебральный метаболизм углеводов значительно отличается от здоровых людей. Anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex, bilateral insula, cerebellum, thalamus — ключевые структуры мозга, которые определяют тяжесть симптомов ФД [9].

Роль генетических факторов в формировании ФД доказана в исследованиях, которые показали, что у пациентов с положительным семейным анамнезом ФД более вероятно развитие диспепсии [22].

Психосоциальные факторы являются хорошо известными факторами в патогенезе ФД. Существует высокая распространенность психологических симптомов у пациентов, жалующихся на диспепсии. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование показало, что именно тревога чаще всего встречается у пациентов с диагнозом ФД, при этом у них не повышался уровень депрессивности [12]. Еще одно недавнее проспективное масштабное когортное исследование с участием 1175 пациентов показало, что среди людей без ФД в начале исследования более высокий уровень тревожности, но не депрессии, в начале исследования был значимым независимым предиктором развития ФД 12 лет спустя [16]. Психическое напряжение определяет появление постпрандиальных симптомов диспепсии, которые могут быть связаны с симпатической гиперактивацией, что, в свою очередь, замедляет опорожнение желудка [32]. Недавнее исследование Y. C. Hsu и соавт. выявило корреляцию между подтипами ФД, психическими отклонениями и личностными особенностями. ПДС был независимо связан с психосоматическими проявлениями — депрессией и фобиями, тогда как ЭБС достоверно не коррелировал с этими психическими факторами [48]. Различные соматические проблемы были также связаны с распространенностью и тяжестью симптомов ФД в ряде других исследований [19, 23, 52].

Наконец, ряд других факторов также связаны с симптомами диспепсии, в том числе образ жизни, экологические, диетические и некоторые другие. Есть отдельные сообщения о роли мелатонина и нейронных аутоантител в патогенезе симптомов диспепсии, но их актуальность еще предстоит доказать [42, 52].

Лечение ФД должно быть направлено как на устранение этиологического фактора, например Нр, так и воздействовать на патогенетические механизмы. В лечении ФД необходимо учитывать вариант — ЭБС и/или ПДС. При ЭБС, как правило, в основе

лечения лежит применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), иногда при неэффективности стандартных доз необходимо назначать двойные дозы. Препараты висмута по сравнению с плацебо в девяти РКИ показали тенденцию к повышению эффективности лечения, но не были статистически значимо эффективнее. Большинство исследователей предполагали, что это связано с антихеликобактерной активностью препарата, но различия в эффективности лечения между инфицированными и не инфицированными Нр больными ФД не было выявлено [61]. Антациды и сукральфат не превосходили плацебо в терапии ФД по данным Кокрановского обзора [43]. Если двойные дозы ИПП также неэффективны, а результаты суточной рН-метрии в пределах возрастной физиологической нормы, необходима адьювантная терапия психотропными препаратами, которая включает «соматические» нейрорептиктики и/или антидепрессанты [62, 63]. Некоторые антидепрессанты, такие как пароксетин, amitриптилин, показали положительный эффект в исследованиях [33, 65]. Другие антидепрессанты, такие как сертралин и венлафаксин, не отличались от плацебо при применении у пациентов с ФД для уменьшения висцеральной гиперсенситивности [36, 66].

При назначении лечения пациентам с дискинетической формой ФД необходимо в схему лечения включать прокинетики. Метаанализ эффективности применения прокинетиков, в том числе метоклопрамида, домперидона, тримебутина, цизаприда, итоприда и мозаприда, который включал в себя все исследования с 1951 до 2005 года, показал, что прокинетики значительно более эффективны, чем плацебо при лечении ФД [40]. Опорожнение желудка при ФД может быть нарушено по типу замедления эвакуации или нарушения фундальной accommodation, поэтому прокинетики могут быть разделены на две основные группы: модифицирующие фундальную релаксацию и влияющие на опорожнение желудка.

При длительном приеме ИПП может формироваться синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂. Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев хронической патологии кишечника. При СИБР увеличивается не только количество, но и меняется спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме стерильна, у остальных имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке, и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [3].

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР относятся:

– нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);

– последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);

– заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишке (хронические запоры, в том числе у больных сахарным диабетом);

– нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ИПП), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);

– энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);

– длительный пищевой дисбаланс;

– хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;

– поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);

– местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;

– антибиотикотерапия;

– стрессы различного происхождения;

– опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов;

– оказывают негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм, и особенно гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы [55].

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для этого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспириата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки, что находится вне пределов досягаемости инструментария [54]. В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения H_2 -дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [1]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков. Сегодня во многих российских клиниках метод дыхательного

водородного теста с лактулозой используется для скрининговой диагностики СИБР, в том числе индуцированного приемом ИПП.

Положительные эффекты ИПП неоспоримы, они являются основными препаратами в лечении ФД, но, как и все другие лекарственные средства, также имеют ряд побочных эффектов. Чаще всего побочные эффекты слабо выражены, проходят самопроизвольно и не зависят от дозы препарата или возраста больного. Побочные эффекты со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм, боли в животе, запор. Появление желудочно-кишечной симптоматики (гипермоторика кишечника) связывают с угнетением кислотной продукции, а метеоризм является следствием возникновения СИБР [2].

ИПП являются мощными антисекреторными препаратами, приводящими к гипохлоргидрии, которая, в свою очередь, является фактором риска для развития СИБР. Наличие желудочной кислоты является основной защитой от орофарингеальной и кишечной инфекции. Таким образом, нет ничего удивительного, что удаление этой естественной защиты неизбежно приводит к клинически значимым нарушениям кишечной микрофлоры у ряда пациентов, принимающих ИПП. Уже давно установлено, что ИПП может изменить бактериальный профиль желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Например, J. Thorens и соавт. обследовали 47 рандомизированных пациентов с язвенной болезнью, которые получали 4 недели циметидин или омепразол, а затем у них был исследован аспират из тонкой кишки на состояние микрофлоры. Авторы обнаружили более высокий уровень бактериального роста после приема омепразола (53% против 17%) [13]. Этот вывод был дублирован M. Fried и соавт., которые показали, что ИПП-индуцированный СИБР был обусловлен не только орофарингеальной микрофлорой, но и толстокишечной [24].

J. Theisen и его коллеги обнаружили, что подавление желудочной кислоты омепразолом привело к высокой распространенности СИБР, которое, в свою очередь, привело к заметному повышению концентрации неконъюгированных желчных кислот. Кроме того, Льюис и др. документально подтвердили, что омепразол-индуцированный СИБР связан с более коротким кишечным транзитом [59]. Эти исследования показали, что ИПП-индуцированный СИБР потенциально может привести к развитию симптомов синдрома раздраженной кишки (СРК), таких как диарея в результате повышенной осмотической нагрузки от желчных кислот в сочетании с более быстрым кишечным транзитом. Следует отметить, что наиболее распространенными побочными эффектами ИПП во всех исследованиях были боль в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, диарея, симптомы, которые пересекаются с СРК и возникают у 5% принимающих ИПП [57].

Заслуживают внимание два когортных исследования, проведенных в медицинских центрах Новой Англии. В них участвовали 1166 пациентов и определялись причинно-следственные связи влияния ИПП на увеличение риска возникновения повторного колита

(этиологии *C. difficile*). В первом исследовании применение ИПП во время лечения инфекции *C. difficile* было связано с более высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* у 42% пациентов. Второе исследование показало, что при увеличении эффекта «доза — реакция» при снижении кислотопродукции желудка у стационарных больных, принимающих ИПП, повышается риск внутрибольничной инфекции *C. difficile* [41].

В исследовании L. Lombardo и соавт. было 450 участников, обследованных с использованием дыхательного водородного теста с глюкозой (ГДТВ) для выявления метаболической активности тонкокишечных бактерий. 200 из обследованных пациентов принимали один из нескольких ИПП в среднем в течение 36 месяцев по поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. СИБР был выявлен у 50% пациентов, принимающих ИПП, у 24,5% пациентов с СРК, и только у 6% здоровых. Кроме того, исследователи обнаружили корреляцию между продолжительностью приема пациентами ИПП и обнаружением у них СИБР — более 70% от принимавших ИПП более 13 месяцев в три раза чаще приобретали СИБР, в отличие от тех, кто принимал ИПП в течение года или меньше. Многие исследователи предлагают использование дыхательных водородных тестов у пациентов для возможности мониторинга СИБР как оценки влияния ИПП. Это, по их словам, является «важным надзором» за использованием ИПП. L. Lombardo и его коллеги изучили у пациентов с ИПП-индуцированным СИБР назначение антибиотика α -рифаксимины по 400 мг три раза в сутки в течение 14 дней. Нормализация клинической картины и результатов ГДТВ произошла у 87% пациентов, принимавших ИПП, и у 91% пациентов в группе СРК [56].

Год назад в «Американском гастроэнтерологическом журнале» была опубликована статья, в которой уменьшается роль влияния ИПП на формирование СИБР по данным результатов ГДТВ и дыхательного водородного теста с лактулозой. В этой статье анализируются результаты 10 исследований, проведенных с 2004 по 2010 годы. Приводятся данные наблюдения 1191 пациента (70% женского пола), из которых 566 (48%) принимали ИПП. Положительный ГДТВ был связан с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,03, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,04) и диареей (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,15–3,44), где уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm; с пожилым возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02) и диареей (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,13–2,09), где уровень выдыхаемого $H_2 > 10$ ppm и с более старшим возрастом (ОШ 1,01, 95% ДИ 1,00–1,02), где отмечался уровень выдыхаемого $H_2 > 20$ ppm или $CH_4 > 15$ ppm [47]. L. Lombardo ответил на эту статью комментариями, указывая, что в работе не была оценена длительность применения ИПП, которая непосредственно влияет на формирование СИБР у пациентов, использующих ИПП [38].

Основой лечения СИБР является антибактериальная терапия [31]. Некоторые зарубежные авторы выступают за эмпирическое лечение подозреваемых

на СИБР пациентов без диагностического тестирования [15]. Однако такой подход является проблематичным из-за частого эффекта плацебо, высокой стоимости антибиотиков, высокого потенциала осложнений (например, лекарственные взаимодействия, побочные эффекты), а также необходимостью проведения, как правило, повторного курса антибиотиков. Исследование M. Di Stefano и соавт. показало, что средняя продолжительность клинического улучшения при эмпирическом лечении длится только 22 дня, а такая тактика лечения приводит к необходимости проведения по меньшей мере 12 семидневных курсов антибиотикотерапии в год, чтобы обеспечить облегчение состояния больных с СИБР и запорами [10].

Многими авторами рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра, эффективных против анаэробных бактерий — рифаксимины (400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклина (внутри 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (внутри 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазола (внутри 500 мг 3 раза в сутки), цiproфлоксацина (по 500 мг 2 раза в сутки), норфлоксацина (800 мг в сутки), ванкомицина (по 125 мг 4 раза в сутки) [1, 55]. Иногда требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней.

В качестве адьювантной терапии СИБР целесообразно использовать препараты висмута. Благодаря известным антидиарейным свойствам соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия [14, 21, 30, 60].

В дополнение к своим антибактериальным свойствам [58], висмут также обладает противовоспалительными эффектами [26] при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы 1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [17]. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой оболочки желудка [39]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении СИБР, острой и хронической диареи как антибактериальный и антиоксидантный агент [64]. Активным действующим веществом препарата Новобисмол® (производство «Фармпроект», Россия) является висмута трикалия дицитрат, который может рекомендоваться для комплексной энтеросептической терапии СИБР [4].

Отдельного внимания заслуживает опыт применения пробиотиков в комплексном лечении СИБР. Л. Ричард и Р. Паркер в 1977 г. использовали термин «пробиотик» для обозначения живых микроорганизмов и продуктов их ферментации, обладающих антагонистической активностью по

отношению к патогенной микрофлоре. Согласно определению ВОЗ/FAO, пробиотики — это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах, оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Пробиотики также определяют как препараты на основе кишечных комменсалов, способные осуществлять биологический контроль в организме и обладающие регуляторными и триггерными свойствами.

Потенциальные эффекты пробиотиков [35, 37, 46, 67]:

- модуляция интестинального иммунитета, изменение воспалительных профилей цитокинов и снижение провоспалительных каскадов или активация регулирующих штамм-специфических механизмов;
- ингибирование патогенных газопродуцирующих и деконъюгирующих желчные соли бактерий, уменьшая их адгезию;
- изменение бактериальной флоры путем подкисления содержимого толстой кишки путем ферментации питательного субстрата;
- повышение эпителиальной барьерной функции;
- индукция μ -опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника;
- уменьшение висцеральной гиперчувствительности, спинальной афферентации и реакции на стресс.

Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [5]:

- содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладать стабильной клинической эффективностью;
- быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняться живыми;
- быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- оказывать положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивать резистентность к инфекциям);
- обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу;
- быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [29].

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

- быть выделены от здоровых людей и идентифицированы до вида по фено- и генотипическим признакам;
- иметь генетический паспорт;
- обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов;
- не угнетать нормальный микробиоценоз;

– быть безопасными для людей, включая иммунологическую безопасность;

– производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям.

Максилак® (производство «Genexo Sp. z.o.o.», Польша) — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 миллиарда КОЕ. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу на простые сахара, что полезно для лиц с лактазной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, снижению рН пищевой массы. Олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE (MULTI Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не растворяется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении микрофлоры ЖКТ, так как концентрация колоний микроорганизмов возрастает от желудка к толстой кишке. Оригинальный состав препарата является результатом уникального процесса производства, обеспечивающего сохранение бактерий при их прохождении через желудок даже после растворения желатиновой оболочки капсулы желудочным соком. Бактерии остаются под защитой матрицы микрокапсулы из полисахаридов, которые превращаются в кислотоустойчивый гель при контакте с соляной кислотой желудка. При повышении рН в кишечнике гель растворяется, высвобождая живые бактерии. Таким образом, бактерии, содержащиеся в желатиновых капсулах, живыми попадают в тонкую и ободочную кишку, то есть туда, где они могут начать свое действие.

Мы провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиогликолевую среду (г. Оболенск). После культивирования при 37 °С в течение 24 часов отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по

Граму установлено наличие трех морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*), а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, питательном агаре с 9% раствором хлорида натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков).

Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В одной дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием олигофруктозы. Кислотообразующая способность бактерий составила 124,2 °Т. В целом, адгезивная способность была хорошей, так как индекс адгезии равен 3,61.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к цiproфлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Активность кислотообразования составила 124,2 °Т, индекс адгезии микроорганизмов — 3,61 — средний. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β-лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и к офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков.

Заключение

СИБР и ФД могут сочетаться. Этиология СИБР, как правило, связана с нарушением защитных антибактериальных механизмов (например, ахлоргидрия, на фоне приема ИПП) и/или нарушений моторики, которые лежат в основе ФД.

СИБР часто недооценивается, неправильно диагностируется и, вообще, не является самостоятельным заболеванием. Клинические симптомы могут быть неспецифическими (диспепсия, вздутие живота, дискомфорт в животе, которые часто встречаются и при ФД). Тем не менее, СИБР может вызвать тяжелые нарушения по типу мальдигестии и мальнутриции. Неинвазивные дыхательные водородные тесты с лактулозой чаще всего используются для диагностики СИБР. Терапия СИБР должна быть комплексной и включать в себя лечение основного заболевания, нормальное питание и курсовые санации кишечника с применением антибиотиков, энтеросептиков (Новобисмол®), а затем восстановление микрофлоры с помощью пре- и пробиотиков или синбиотиков. Синбиотиком выбора может быть препарат Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения кишечных заболеваний, в том числе и при СИБР. Прогноз СИБР, как правило, серьезный и определяется течением основного заболевания, которое привело к его формированию.

Литература:

1. Маев И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // *Consilium Medicum*. — 2007. — Vol. 7. — P. 45–56.
2. Минушкин О. Н. Сложные вопросы терапии ингибиторами протонной помпы / О. Н. Минушкин // *Лечащий врач*. — 2007. — № 6. — P. 12–16.
3. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // *Лечащий врач*. — 2013. — № 2. — С. 52–56.
4. Плотникова Е. Ю. Препараты висмута в практике врача / Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих // *Лечащий врач*. — 2016. — № 2. — С. 60–66.
5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. — М., Изд-во Грантъ, 2001. — 287 с.
6. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini, M. Montalto // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, No 1. — P. 1–49.
7. Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome / M. Lemann, J. P. Dederding, B. Flourie [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 1991. — Vol. 36, No 9. — P. 1249–1254.
8. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: a H₂¹⁵O-PET study / L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe, P. Dupont [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 4. — P. 913–924.
9. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity / F. Zeng, W. Qin, F. Liang [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141, No 2. — P. 499–506.

10. Absorbable vs. non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome / M. Di Stefano, E. Miceli, A. Missanelli [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 985–992.
11. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects / M. Simrén, R. Vos, J. Janssens, J. Tack // *Am. J. Physiol.* — 2003. — Vol. 285, No 2. — P. G309–G315.
12. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish population-based study / P. Aro, N. J. Talley, J. Ronkainen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137, No 1. — P. 94–100.
13. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study / J. Thorens, F. Froehlich, W. Schwizer [et al.] // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 54–59.
14. Biero D. W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety / D. W. Biero // *Rev. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 12 — P. S3–S8.
15. Bishop W. P. Breath hydrogen testing for small bowel bacterial overgrowth — a lot of hot air? / W. P. Bishop // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1997. — Vol. 25. — P. 245–246.
16. The brain — gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study / N. A. Koloski, M. Jones, J. Kalantar [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol. 61, No 9. — P. 1284–1290.
17. Cavicchi M. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors / M. Cavicchi, L. Gibbs, B. J. Whittle // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 771–778.
18. Collen M. J. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis / M. J. Collen, M. J. Loebenberg // *Digestive Diseases and Sciences.* — 1989. — Vol. 34, No 2. — P. 246–250.
19. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia / E. J. Castillo, M. Camilleri, G. R. Locke [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* — 2004. — Vol. 2, No 11. — P. 985–996.
20. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease / T. Shindo, S. Futagami, T. Hiratsuka [et al.] // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79, No 2. — P. 65–72.
21. A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrheal disease / D. Figueroa-Quintanilla, E. Salazar-Lindo, R. B. Sack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1653–1658.
22. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia / H. Miwa, J. Watari, H. Fukui [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 53–60.
23. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or omatisation? / L. Van Oudenhove, J. Vandenberghe, B. Geeraerts [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57, No 12. — P. 1666–1673.
24. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole / M. Fried, H. Siegrist, R. Frei [et al.] // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 23–26.
25. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific MicroRNAs in helicobacter pylori-infected mice / Y. Saito, H. Suzuki, H. Tsugawa [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140, No 1. — P. 189–198.
26. Ericsson C. D. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate / C. D. Ericsson, C. Tannenbaum, T. T. Charles // *Rev. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 12. — P. S16–S20.
27. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease / E. Savarino, D. Pohl, P. Zentilin [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58, No 9. — P. 1185–1191.
28. Ghrelin: a gut hormonal basis of motility regulation and functional dyspepsia / K. Ogiso, A. Asakawa, H. Amitani, A. Inui // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 67–72.
29. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health / S. L. Gorbach // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 2–4.
30. Gryboski J. D. Effect of bismuth subsalicylate on chronic diarrhea in childhood: a preliminary report / J. D. Gryboski, S. Kocoshis // *Rev Infect Dis.* — 1990. — Vol. 12. — P. S36–S40.
31. Haboubi N. Y. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: response to antibiotics treatment / N. Y. Haboubi, G. S. Lee, R. D. Montgomery // *Age Ageing.* — 1991. — Vol. 20. — P. 29–32.
32. Increased severity of dyspeptic symptoms related to mental stress is associated with sympathetic hyperactivity and enhanced endocrine response in patients with postprandial distress syndrome / F. de Giorgi, G. Sarnelli, C. Cirillo [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility.* — 2012. — Vol. 25, No 1. — P. 31–38.
33. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans / J. Tack, D. Broekaert, B. Coulie [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 603–608.
34. Knowles C. H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease / C. H. Knowles, Q. Aziz // *Gut.* — 2008. — Vol. 57, No 5. — P. 674–683.
35. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C. Rousseaux, X. Thuru, A. Gelot [et al.] // *Nat. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 35–37.
36. Ladabaum U. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on gastric sensitivity and compliance in healthy humans / U. Ladabaum, D. Glidden // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2002. — Vol. 14. — P. 395–402.
37. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome / H. C. Lin // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, No 7. — P. 852–858.
38. Lombardo L. PPI use and SIBO: predisposition or cause? / L. Lombardo // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1923.

39. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically-induced oxidative injury in human gastric mucosal cells / D. Bagchi, T. R. McGinn, X. Ye [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 14. — P. A62.
40. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia / T. Hiyama, M. Yoshihara, K. Matsuo [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, No 3. — P. 304–310.
41. Moon M. A. C. difficile infection, PPI link strengthened. (Clinical report) / M. A. Moon // *Family Practice News*. — 2010. — Vol. 1. — P. 40.
42. Neural autoantibody evaluation in functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study / S. J. Pittock, V. A. Lennon, C. L. Dege [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2011. — Vol. 56, No 5. — P. 1452–1459.
43. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.] // *Cochrane Database of Syst Rev*. — 2003. — Vol. 1. — P. CD001960.
44. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia / K. J. Lee, D. Y. Cha, S. J. Cheon [et al.] // *Digestion*. — 2009. — Vol. 80, No 1. — P. 58–63.
45. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria / Y. L. Xiao, S. Peng, J. Tao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 12. — P. 2626–2631.
46. Probiotics and immunity / A. T. Borchers, C. Selmi, F. J. Meyers [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 26–46.
47. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth / S. K. Ratuapli, T. G. Ellington, M. T. O'Neill [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 730–735.
48. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria / Y. C. Hsu, J. M. Liou, S. C. Liao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 10. — P. 2534–2542.
49. Rapid gastric emptying, rather than delayed gastric emptying, might provoke functional dyspepsia / M. Kusano, H. Zai, Y. Shimoyama [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, No 3. — P. 75–78.
50. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection / K. A. Gwee, L. Teng, R. K. M. Wong [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21, No 4. — P. 417–424.
51. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia / J. Tack, H. Piessevaux, B. Coulie [et al.] // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115, No 6. — P. 1346–1352.
52. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia / C. Chojnacki, T. Poplawski, G. Klupinska [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, No 21. — P. 2646–2651.
53. Sha W. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia / W. Sha, P. J. Pasricha, J. D. Chen // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43, No 8. — P. 716–722.
54. Singh V. V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment / V. V. Singh, P. P. Toskes // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 7, No 1. — P. 19–28.
55. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / M. Kopacova, J. Bures, J. Cyrany [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.
56. Smith J. Bacterial overgrowth found in 50% of those using PPIs / J. Smith // *Family Practice News*. — 2010. — Vol. 1. — P. 40.
57. Spiegel B. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? / B. Spiegel, W. D. Chey, L. Chang // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, No 2. — P. 2972–2976.
58. Sun H. Bismuth in medicine / H. Sun, L. Zhang, K. Y. Szeto // *Met. Ions. Biol. Syst.* — 2004. — Vol. 41. — P. 333–378.
59. Suppression of gastric acid secretion in patients with GERD results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids / J. Theisen, D. Nehra, D. Citron [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2000. — Vol. 4. — P. 50–54.
60. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university / H. L. DuPont, P. Sullivan, L. K. Pickering [et al.] // *Gastroenterology*. — 1977. — Vol. 73. — P. 715–718.
61. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia / P. Moayyedi, S. Soo, J. Deeks [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1215–1227.
62. Talley N. J. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia / N. J. Talley // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 286–293.
63. Tanum L. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with Mianserin / L. Tanum, U. F. Malt // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 160–165.
64. Thazhath S. Oral bismuth for chronic intractable diarrheal conditions? / S. Thazhath, M. Haque, T. Florin // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 19–25.
65. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis / J. L. Jackson, P. G. O'Malley, G. Tomkins [et al.] // *Am. J. Med.* — 2000. — Vol. 108. — P. 65–72.
66. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia / L. A. Van Kerkhoven, L. G. Van Rossum, M. G. Van Oijen [et al.] // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 879–885.
67. Vanderpool C. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases / C. Vanderpool, F. Yan, D. B. Polk // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 1585–1596.

УДК 616.33-008.3+616.341-008.87].001.362

RU Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста

Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева
Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Ключевые слова: функциональная диспепсия, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, патогенетическая связь, пробиотики

В статье приводятся результаты обзора различных синдромов, встречающихся при патологии органов пищеварения. Подробно рассматривается функциональная диспепсия и принципы ее лечения. Ингибиторы протонной помпы — одна из основных групп препаратов, применяющихся для лечения функциональной диспепсии. Серьезным осложнением длительного применения ингибиторов протонной помпы является синдром избыточного тонкокишечного бактериального роста. Основные принципы лечения этого осложнения — антибактериальная терапия и пробиотики. Препаратами выбора в данной ситуации могут стать энтеросептик Новобисмол® и современный пробиотик Максилак®.

EN What is common between functional dyspepsia and bacterial overgrowth syndrome

E. Y. Plotnikova, Y. V. Zakharova, T. Y. Gracheva
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Key words: functional dyspepsia, proton pump inhibitors, bacterial overgrowth syndrome, pathogenetic link, probiotics

The article presents the results of a review of various syndromes that occur in the pathology of the digestive system. Functional dyspepsia and the principles of its treatment are considered in detail. Proton pump inhibitors are one of the main groups of drugs used to treat functional dyspepsia. A serious complication of prolonged use of proton pump inhibitors is the syndrome of small intestinal bacterial overgrowth. The main principles of treatment of this complication are antibacterial therapy and probiotics. Enteroseptic Novobismol® and modern probiotic Maxilak® can be drugs of choice in this situation.

УДК 616.33-008.3+616.341-008.87].001.362

UA Що спільного між функціональною диспепсією і синдромом надлишкового бактеріального зростання

К. Ю. Плотнікова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева
Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

Ключові слова: функціональна диспепсія, інгібітори протонної помпи, синдром надлишкового бактеріального зростання, патогенетичний зв'язок, пробіотики

У статті наведено результати огляду різних синдромів, що зустрічаються при патології органів травлення. Детально розглянуто функціональну диспепсію та принципи її лікування. Інгібітори протонної помпи — одна з основних груп препаратів, що застосовуються для лікування функціональної диспепсії. Серйозним ускладненням тривалого застосування інгібіторів протонної помпи є синдром надлишкового тонкокишкового бактеріального зростання. Основні принципи лікування цього ускладнення — антибактеріальна терапія і пробіотики. Препаратами вибору в даній ситуації можуть стати ентеросептик Новобісмол® і сучасний пробіотик Максілак®.

Клиническое наблюдение исхудания психогенного генеза после колэктомии

Н. Б. Губергриц¹, К. Ю. Линеvская², К. А. Воронин¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, ООО «Вивамедика», Киев, Украина

Ключевые слова: психогенная анорексия, клиника, диагностика, лечение, прогноз

Представляем вниманию наших читателей интересное клиническое наблюдение, которое потребовало проведения тщательного дифференциального диагноза и тесного сотрудничества врачей различных специальностей в поиске единственно верного ответа на сложную клиническую задачу.

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

Абрам Соломонович Воронов

Клинический случай

В конце августа 2013 г. в гастроэнтерологическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) госпитализирована больная Л., 56 лет, которая при поступлении предъявляла жалобы на тяжесть в эпигастральной области, дискомфорт в правом и левом подреберьях, усиливающийся после еды, периодические ноющие боли в околопупочной области и нижнебоковых отделах живота, неустойчивый стул (чередование поносов и запоров с преобладанием запоров), отсутствие позывов к дефекации. Помимо основных симптомов, беспокоящих пациентку практически постоянно, эпизодически возникали зуд кожных покровов верхних и нижних конечностей, тошнота, отрыжка воздухом, вздутие живота, выраженная общая слабость; особое волнение вызывало снижение массы тела на 30 кг на протяжении последних 2 лет.

Анамнез болезни

Первые признаки недомогания появились 10–15 лет назад, когда впервые появились болевые ощущения в левом подреберье и запоры. Пациентка обследовалась по месту жительства, диагностированы хронический панкреатит, хронический гастродуоденит, хронический холецистит. По поводу этой патологии она регулярно наблюдалась и лечилась у гастроэнтеролога с переменным успехом.

В сентябре 2009 г. при проведении ирригоскопии обнаружены признаки левостороннего колита, долихосигмы, выявлена дополнительная петля восходящей кишки, а при ректороманоскопии — хронический катаральный колит. Рекомендованная терапия (сульфасалазин, лактовит, бифиформ комплекс, касторовое масло, свечи с платифиллином,

микроклизмы с отваром трав) практически не повлияла на состояние больной. Пациентка выбрала свой способ борьбы с запорами — прием разнообразных слабительных препаратов. В марте – апреле 2010 г. запоры усилились, акт дефекации сопровождался выраженным болевым синдромом. При проктологическом обследовании диагностирован задний внутренний прямокишечный свищ, который в условиях стационара успешно иссечен. В постоперационном периоде пациентка стала отмечать постепенное снижение массы тела.

В ноябре 2011 г. состояние больной резко ухудшилось, самостоятельное опорожнение кишечника стало невозможным, появились жгучие боли в правой подвздошной области и правом подреберье, несколько уменьшавшиеся после дефекации. Несколько позже к этим жалобам присоединились боли в заднем проходе, вздутие живота, плохое отхождение газов, отрыжка «тухлым», тошнота, сухость и зуд кожных покровов, жажда в ночное время, снижение массы тела на 5 кг в течение 2 месяцев. При верхней эндоскопии данные в пользу органического поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки не выявлены. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) обнаружены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, зафиксированы эхо-признаки хронического холецистита, желчнокаменной болезни (ЖКБ), правостороннего нефроптоза. В ходе рентгенологического исследования толстой кишки отмечена неполная ротация слепой кишки (аномалия развития). При бактериологическом анализе образцов каловых масс выделены гемолизующая кишечная палочка (20%), грибы рода *Candida albicans* (10⁴). На основании

полученных данных диагностирована сочетанная гастроэнтерологическая патология:

- хронический колит на фоне врожденной аномалии развития кишечника (долихоколон, *сесум mobile*, недостаточность илеоцекального клапана) с явлениями колостазы, дисбиоза;

- хронический панкреатит в фазе неполной ремиссии;

- ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, неактивная фаза.

Пациентке назначена комплексная медикаментозная терапия (дицетел, эукарбон, бифиформ комплекс, вибуркол), на фоне которой усилились абдоминальная боль и метеоризм, появились частые непродуктивные позывы к дефекации, сопровождавшиеся выделением большого количества слизи. Учитывая необходимость исключения острой хирургической патологии, в том числе дивертикулярной болезни кишечника, рекомендована консультация хирурга, который исключил острую хирургическую патологию, не выявил убедительных данных в пользу дивертикулярной болезни кишечника и рекомендовал продолжить лечение у гастроэнтеролога. Постепенно, на фоне продолжения описанного выше лечения, наступило некоторое улучшение самочувствия.

В феврале 2012 г. состояние больной снова ухудшилось: усилился болевой синдром в гипогастрии, перестали отходить газы, усилилась общая слабость. С подозрением на кишечную непроходимость пациентка госпитализирована в хирургический стационар, где по поводу хронического толстокишечного стаза в стадии декомпенсации проведено оперативное вмешательство — лапаротомия, субтотальная колэктомия с наложением инвагинационного илеосигмоанастомоза (диаметр анастомоза до 4 см, от ануса 25 см толстой кишки), дренирование брюшной полости. При гистологическом исследовании удаленных отделов кишечника отмечено утолщение стенки толстой кишки на всем протяжении, структурные особенности в червеобразном отростке не обнаружены, в лимфатическом узле брыжейки ободочной кишки зафиксированы явления фолликулярной гиперплазии. Постоперационный период протекал спокойно, пациентка отмечала улучшение самочувствия и самостоятельное опорожнение кишечника на фоне сохраняющегося снижения массы тела.

В августе 2012 г. больная вновь поступила в терапевтическое отделение ДОКТМО с жалобами на прогрессирующее похудение, выраженную общую слабость, быструю утомляемость, затруднение дефекации. При объективном осмотре обращала на себя внимание кахексия: индекс массы тела (ИМТ) — 16,80 кг/м². В ходе лабораторно-инструментального исследования патологические изменения в клинических анализах крови, мочи, а также большинстве биохимических показателей (общий и прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гликозилированный гемоглобин, панкреатическая амилаза, общий и ионизированный кальций, магний, фосфор, калий, натрий, хлориды, медь, кортизол) не обнаружены. Обращало на себя внимание незначительное снижение уровня

церулоплазмина — 19,82 мг/дл (при нормативных значениях 20,0–60,0 мг/дл). Бактериологический анализ кала снова выявил признаки дисбиоза: обнаружены грибы рода *Candida albicans* (10⁵), недостаточное количество лактобацилл (10⁵) и энтерококков (10³). С целью коррекции трансверзоптоза, хронического колита и нивелирования явлений дисбиоза, синдрома мальабсорбции, панкреатической недостаточности, обусловленных субтотальной колэктомией с наложением инвагинационного илеосигмоанастомоза, были назначены тивортин, флюконазол, хилак-форте, метеоспазмил, мезим, эссенциале, инфезол. В составе комплексной медикаментозной терапии пациентке впервые был назначен эглонил — препарат с умеренным нейролептическим действием, незначительным антидепрессивным и стимулирующими эффектами. На фоне рекомендованного лечения состояние пациентки значительно улучшилось: уменьшилась общая слабость, улучшилось настроение, хотя существенного увеличения ИМТ не было.

В феврале 2013 г. в ходе планового лабораторного обследования изменения каких-либо биохимических показателей не отмечалось. В марте 2013 г. вновь усилился болевой синдром в правом подреберье. И в этот раз в ходе лабораторного обследования никакие патологические отклонения в клинических и биохимических анализах не выявлены. При проведении УЗИ ОБП отмечено утолщение стенок желчного пузыря, однако размеры холедоха, воротной вены, вирусного протока соответствовали нормативным значениям. С диагнозом «ЖКБ, хронический калькулезный холецистит» пациентка госпитализирована в хирургическое отделение, где выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Послеоперационный период протекал без особенностей. В течение месяца после операции беспокоили запоры, для борьбы с которыми пациентка самостоятельно принимала но-шпу (без эффекта), делала клизмы с танином (появлялся жидкий кашицеобразный стул до 5–7 раз в сутки с примесью слизи). В связи с сохранением жалоб и с целью исключения альтернативной патологии 28 марта 2013 г. выполнена спиральная компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, в ходе которой подтверждена перенесенная холецистэктомия, обнаружено скопление газа над диафрагмальной поверхностью печени (послеоперационного генеза), отмечена умеренная правосторонняя пиелокаликоектазия, умеренные диффузные изменения печени (которые расценивались как вероятные проявления неалкогольной жировой болезни печени на фоне прогрессивного снижения массы тела).

В мае 2013 г. резко усилилась общая слабость, стали чаще беспокоить поносы, возникновение которых провоцировалось введением клизм с танином. Самостоятельно принимала линекс, но-шпу, однако данное лечение не улучшило состояние больной, что послужило поводом для нового обращения за медицинской помощью. ИМТ составил 16,50 кг/м². В ходе верхней эндоскопии патологические изменения в пищеводной трубе не обнаружены, отмечены признаки поверхностного гастрита

и дуоденита, уреазный тест отрицательный. При проведении колоноскопии удалось осмотреть только 35 см толстой кишки: его просвет расправлялся воздухом, слизистая оболочка на всем протяжении умеренно отечна и гиперемирована. В области анастомоза слизистая оболочка имела обычные свойства, визуально не изменена. Сам анастомоз оказался не проходим для колоноскопа — его просвет составлял 6–7 см в диаметре, а при попытке введения эндоскопа возникала острая боль. Гистологический анализ биоптатов различных отделов толстой кишки позволил исключить болезнь Крона, неспецифический язвенный колит. После получения заключения колоноскопии «Хронический катаральный колит, состояние после субтотальной колэктомии с наложением инвагинационного илеосигмоанастомоза» пациентке рекомендован курс лечения в терапевтическом отделении ДОКТМО. При лабораторном обследовании обращало на себя внимание снижение содержания общего белка до 62 г/л, другие показатели соответствовали нормативным значениям. Для коррекции активной фазы хронического энтероколита и улучшения состояния после перенесенной колэктомии активно применялась парентеральная (реосорбилакт, раствор Рингера, квамател) и пероральная (креон 10 000 ЕД на один прием, лоперамид) терапия, эффективность которой оставалась недостаточной. После консультации областного гастроэнтеролога для уточнения диагноза и коррекции проводимой терапии переведена в гастроэнтерологическое отделение ДОКТМО.

Анамнез жизни

Туберкулёз, тифы, малярию, венерические заболевания, ВИЧ, вирусные гепатиты, гемотрансфузии, травмы отрицает. В 1970 г. перенесла тонзиллэктомию.

На момент поступления в гастроэнтерологическое отделение пациентка имела несколько сопутствующих заболеваний:

- ишемическую болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз, сердечную недостаточность (СН) I степени; гипертоническую болезнь II стадии, церебральный атеросклероз;

- дисциркуляторную (гипертоническую, атеросклеротическую) и дисгормональную энцефалопатию с рассеянной органической неврологической симптоматикой, вазомоторной цефалгией, вестибулярной дисфункцией, выраженным астено-невротическим синдромом;

- фибромиому матки; пребывала в состоянии постменопаузы;

- правосторонний узловой нетоксический зоб I степени; хронический тиреоидит (осложнившийся развитием медикаментозного тиреотоксикоза в 2008 г. на фоне приема L-тироксина); гипотиреоз (2009 г.);

- сахарный диабет 2-го типа, легкое течение.

По поводу этой разнообразной соматической патологии пациентка находилась на диспансерном учете у нескольких смежных специалистов: кардиолога, невропатолога, гинеколога, эндокринолога и принимала сосудистые препараты, антидепрессанты, антигипертензивные средства «по требованию», L-тироксин с переменным успехом.

Аллергологический анамнез отягощен: не переносит антибактериальные средства группы пенициллинов, димедрол, новокаин, баралгин, гемодез, диоксидин, никотиновую кислоту, мотилиум, контрикал, урсолизин, эссенциале, пентоксифиллин, фезам, бион 3, паксил; имеет пищевую аллергию на морепродукты. Наследственный анамнез отягощен: у матери пробанда диагностирован хронический панкреатит, она страдает запорами.

Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает).

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (август 2013 г.)

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Резко пониженного питания: рост 161 см, масса тела 41 кг, ИМТ 15,82 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, следов внебольничных инъекций нет. В подмышечной области пальпируются мелкие безболезненные подвижные лимфоузлы. Температура тела 36,2 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Периферических отеков нет. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах нормативных границ. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, дополнительные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 72 удара в 1 минуту, пульс — 72 удара в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 120/75 мм рт. ст. Язык розовый, негусто обложен белым налетом, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания; по средней линии живота от мечевидного отростка до пупка расположен постоперационный рубец. При поверхностной пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и околопупочной области. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. Нижний край печени находится у края реберной дуги, эластичный, безболезненный. Печень не выступает из-под края правой реберной дуги, нижний край гладкий, ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9:8:7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Периферических отеков нет. Суточный диурез до 1,0 л. Физиологические опорожнения — опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы не оформлены, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочевыделение безболезненно, не затруднено.

В клиническом анализе крови обращала на себя внимание лейкопения (вероятно, вследствие

кахексии) — $2,71 \times 10^9$ /л (в контроле — $3,3 \times 10^9$ /л; при норме $4,0-9,0 \times 10^9$ /л) на фоне неизменённого уровня эритроцитов ($4,57 \times 10^{12}$ /л), гемоглобина (128 г/л), СОЭ (10 мм/ч). Еще одной находкой оказалось обнаружение изменения состава лейкоцитарной формулы: преобладали сегментоядерные элементы (79%; при норме 47–72%) на фоне снижения количества лимфоцитов (14%; при норме 19–37%) и неизменном уровне палочкоядерных элементов (1%), эозинофилов (3%), моноцитов (3%). В биохимическом анализе крови отмечена минимальная активность цитолитического синдрома (аспартатаминотрансфераза — 30,1–48,3 ЕД/л при норме 10–40 ЕД/л; аланинаминотрансфераза — 29,4–54,2 ЕД/л при норме 10–30 ЕД/л) на фоне неизменных значений щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, α -амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы, меди крови, церулоплазмина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, α_1 -антитрипсина, фолиевой кислоты. Содержание общего белка и количество альбумина было снижено, соответственно, до 59 г/л и 32 г/л. Данные изменения трактовались как проявления неалкогольной жировой болезни печени, спровоцированной прогрессирующим снижением массы тела, и кахексии. Все показатели клинического анализа мочи соответствовали нормативным показателям.

Большое внимание уделено исследованию фекальных масс. В копрологическом анализе кала обнаружены в небольшом количестве измененные и неизменные мышечные волокна, неперевариваемая и перевариваемая растительная клетчатка, внутриклеточный и внеклеточный крахмал, слизь; отмечено наличие йодофильной микрофлоры и дрожжеподобных грибов; нейтральный жир, жирные кислоты, мыла, опухолевые клетки, яйца гельминтов не выявлены. Отсутствие гельминтов было подтверждено различными дополнительными исследованиями кала: методы обогащения, Бермана, эфир-укусного осаждения, Сафаралиева позволили исключить наличие яиц гельминтов, личинок стронгилоид, яиц описторхид, патогенных форм простейших, соответственно. При бактериологическом исследовании кала патогенные микробы семейства простейших не обнаружены, а количество бифидобактерий несколько превышало нормативные показатели (10^9), тогда как содержание лактобактерий (10^5) оказалось незначительно сниженным на фоне появления грибов рода *Candida* (10^5) и отсутствия кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными свойствами, гемолизирующей кишечной палочки, условно патогенной микрофлоры, стафилококка, гемолитического стафилококка.

Содержание фекальной эластазы 1 соответствовало нормативным значениям (288,1 мкг/г).

Дополнительно исследован электролитный состав крови. Концентрация микроэлементов (калий, натрий, кальций, магний, хлор, сывороточное железо) находилась в рамках нормативных значений.

Исследование гормон-продуцирующей функции щитовидной железы подтвердило сохранность ее функциональной активности (T_3 свободный — 2,31 пг/мл, T_4 свободный — 14,35 пмоль/л,

тиреотропный гормон — 1,54 мкМЕ/мл) и отсутствие аутоиммунного поражения железы (антитела к тиреопероксидазе — 10,55 МЕ/мл; все перечисленные показатели соответствовали нормативным значениям), хотя пациентка находилась на диспансерном учёте по поводу гипотиреоза (см. выше). При УЗИ щитовидной железы в правой доле выявлен изоэхогенный узел (до 1 см в диаметре) с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структурой, наличием жидкостных включений и гипоэхогенным ободком; в левой доле визуализирован гипоэхогенный узел (0,4×0,3 см). Другие изменения со стороны щитовидной железы (размеры, объем, эхогенность, структура) не обнаружены.

Дополнительно определен уровень кортизола — его значения также соответствовали нормативным показателям: 477,3 нмоль/л (171–536 нмоль/л). Проведены также иммунологические исследования: содержание антител к глиадину класса IgA, IgG, транслугтаминазе IgA, IgG находились в рамках нормативных значений. Антитела к антигенам лямблий (IgA, IgM, IgG), аскаридам (IgG), токсокарам (IgG), трихинеллам (IgG), описторхисам (IgG), эхинококкам (IgG) не обнаружены. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, анти-HCV IgG, анти-HBe IgG) не выявлены, антитела к ВИЧ не обнаружены, реакция Вассермана отрицательная. При дополнительном исследовании белковых фракций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) констатирована незначительная гипер- α_1 -глобулинемия, ДНК *Tropheryma whippellii* не обнаружена.

На электрокардиограмме зафиксирован регулярный синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 70 ударов в минуту, отмечено резкое отклонение электрической оси влево, блокада передней ветви левой и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (по сравнению с предыдущими электрокардиограммами — без отрицательной динамики).

В ходе эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) патологии со стороны пищевода не выявлено, отмечены признаки поверхностного гастрита и дуоденита, уреазный тест отрицательный. Проведена биопсия слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, начального отдела тощей кишки. Исключены целиакия, болезнь Уиппла, амилоидоз, рак. Отдельно подчеркнем, что ворсинки двенадцатиперстной кишки были не укорочены, не утолщены, расширенные лимфатические сосуды и PAS-позитивные пенистые макрофаги отсутствовали.

При проведении УЗИ ОБП визуализированы увеличенные лимфатические узлы (максимальный размер 1,27 см) в воротах печени (парааортально). Печень в размерах не увеличена, контуры ровные, отмечены зернистость паренхимы, повышенная эхогенность паренхимы и внутрипеченочных желчных протоков при сохраненных размерах печеночных вен, портальной вены. Сонографические признаки патологии со стороны ложа удаленного желчного пузыря, селезенки не обнаружены. Отмечено уменьшение поджелудочной железы в размерах

(головка — 1,49 см, тело — 0,34 см, хвост — 1,39 см), волнистый контур, диффузная неоднородность структуры, повышенная экзогенность железы; обычные размеры вирусного протока.

Проведение рентгенографического исследования ЖКТ и исследование пассажа бария по кишечнику позволило получить данные в пользу энтерита и подтвердить отсутствие значимой органической патологии со стороны пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

В ходе спиральной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным контрастированием отмечено диффузное увеличение печени в размерах при сохранении структуры и отсутствии в ней дополнительных образований и очагов патологической плотности. Несмотря на то, что при УЗИ ОБП получены данные об уменьшении размеров поджелудочной железы и увеличении лимфатических узлов в воротах печени, результаты спиральной КТ не подтвердили эти данные. Патологические изменения со стороны селезенки, поджелудочной железы, надпочечников, почек, мочеточников, матки и яичников, костных структур на уровне исследования не выявлены. Обнаружено скопление избыточного количества газа в тонкой и толстой кишке и сделан вывод о наличии КТ-признаков энтероколита.

Пациентка консультирована проф. А. Д. Zubovым, которым выполнено УЗИ экспертного класса. Консультант подтвердил наличие в правой доле коллоидного узла овоидной формы до 1,0 см в диаметре при сохранности интенсивности кровотока и ангиоархитектоники. Обнаружена свободная жидкость в перикарде (что трактовалось нами как проявление гипоальбуминемии), отмечено повышение экзогенности печени без ослабления ультразвукового сигнала и обеднения сосудистого рисунка. Выявлены участки локального уплотнения по ходу сосудов бассейна собственных вен печени среднего калибра, признаки реканализации umbilicalной вены не выявлены.

При дополнительно проведенной эхокардиографии выявлена дополнительная поперечная трабекула левого желудочка в области верхушки и отмечена сепарация листков перикарда в области правых отделов до 4–6 мм, что расценено как наличие незначительного (до 80–100 мл) количества свободной жидкости в полости перикарда. Легочная гипертензия не диагностирована: систолическое давление в легочной артерии составило 21 мм рт. ст. Выявлены признаки начальной диастолической дисфункции левого желудочка, кардиосклероза, но подозрения о нарушении локальной сократимости миокарда не подтверждены.

В ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки в верхней доле правого легкого обнаружена тонкостенная полость размерами до 8,0 см в диаметре за счет воздушной буллы. В верхней доле левого легкого визуализирована еще одна тонкостенная полость малых размеров также за счет воздушной буллы. В других отделах легких патологические тени не обнаружены, отмечено уплощение

куполов диафрагмы и фиксирование левого купола спайкой, изменения в синусах легких не выявлены.

Пациентка консультирована многими смежными специалистами. Проктолог высказал мнение об отсутствии признаков кишечной непроходимости и отказаний к хирургическому лечению, а также подчеркнул, что выявленные изменения не объясняют прогрессирующее снижение массы тела.

Пульмонолог трактовал выявленные рентгенологические изменения как буллезную эмфизему верхних долей обоих легких с наличием гигантской (8 см) буллы в верхней доле справа с наличием легочной недостаточности I степени. Торакальный хирург разделил мнение своего коллеги и считал проведение оперативного лечения излишним.

Невропатолог установил диагноз дисциркуляторной энцефалопатии II степени с цефалгией, рассеянной неврологической симптоматикой, выраженным астено-невротическим синдромом в стадии декомпенсации. Специалист рекомендовал дополнительную медикаментозную терапию — милдронат, ноотропил, актовегин, биспролол, цефавора (комбинированный гомеопатический препарат, содержащий гинкго билоба, омелу и боярышник).

Окулист диагностировал ангиопатию сетчатой оболочки и миопию средней степени обоих глаз.

Кардиолог расценил жалобы, анамнестические, объективные и инструментальные данные следующим образом: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, СН I степени с сохраненной систолической функцией и начальной диастолической дисфункцией левого желудочка, III функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь I стадии (кризы по данным медицинской документации), риск 3. Дисметаболическая кардиомиопатия. Гидроперикард. Пациентке рекомендовано контролировать артериальное давление, при его стойком повышении принимать лизиноприл 5–10 мг 1–2 раза в сутки.

Эндокринолог, диагностировав субатрофию щитовидной железы в состоянии эутиреоза, рекомендовал повторить определение уровня тиреотропного гормона через 6 месяцев и считал, что убедительных данных в отношении диагноза сахарного диабета нет.

Аллерголог не обнаружил данных в пользу аллергологической патологии, гинеколог — заболеваний женских половых органов.

Психиатр высказал мнение о соматогенно обусловленном астеническом синдроме.

Пациентка консультирована ревматологом, проф. И. В. Мухиным, который не нашел убедительных данных в пользу ревматологической патологии и не смог объяснить причины прогрессирующего снижения массы тела. Консультант рекомендовал проводимую терапию дополнить ретаболилом, введением альбумина и жировых эмульсий.

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования, консультаций смежных специалистов сформулирован следующий предположительный клинический диагноз:

Основной диагноз. Хронический энтерит в стадии обострения в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста. Состояние после субтотальной резекции толстой кишки с наложением илеосигмоанастомоза (2012) по поводу хронического толстокишечного стаза. Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, индуцированный прогрессивным снижением массы тела. ЖКБ, состояние после холецистэктомии (2013). Хронический гастродуоденит, неассоциированный с *Helicobacter pylori*, стадия нестойкой ремиссии. Хронический панкреатит в стадии нерезкого обострения.

Сопутствующий диагноз. Соматогенно-обусловленный астенический синдром. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, СН I степени с сохраненной систолической функцией и начальной диастолической дисфункцией левого желудочка, III функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь I стадии (кризы по данным медицинской документации), риск 3. Дисметаболическая кардиомиопатия. Гидроперикард. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени с цефалгией, рассеянной неврологической симптоматикой, выраженным астено-невротическим синдромом в стадии декомпенсации. Субатрофия щитовидной железы, эутиреоз. Двусторонняя буллезная эмфизема легких, легочная недостаточность I степени. Миопия средней степени обоих глаз.

Дифференциальный диагноз

Несмотря на наличие разнообразной соматической патологии, перенесенных оперативных вмешательств, установленный предположительный диагноз не объяснял прогрессирующую потерю массы тела. Поэтому все перечисленные выше данные неоднократно анализировались, проводился литературный поиск в различных научных базах данных.

Наши рассуждения протекали в следующем направлении. Значение ИМТ на момент последней госпитализации составило 15,82 кг/м², что следует расценивать не просто как снижение массы тела, а как кахексию. Обновленная дефиниция кахексии была утверждена на монотематическом консенсусе, состоявшемся в Вашингтоне в 2008 г. (табл. 1).

Таблица 1

Дефиниция кахексии по W. Evans и соавт. (2008 [5])

Кахексия представляет собой комплексный метаболический синдром, ассоциированный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной ткани с/без потери жировой ткани. Основной клинической особенностью кахексии у взрослых является потеря массы тела (скорректированной в отношении задержки жидкости).

Кахексия может быть вызвана экзогенными и эндогенными факторами (табл. 2).

Таблица 2

Причины возникновения кахексии (по П. Кравчуну и соавт., 2015 [2])

Экзогенные факторы
Недостаточное питание в количественном и качественном отношении (вынужденное или осознанное полное или частичное голодание, авитаминозы — бери-бери, пеллагра, спру, рахит).
Низкая калорийность пищи (вегетарианство, посты).
Длительные перегрузки (физические и эмоциональные, в том числе физические нагрузки в условиях длительного перегревания).
Длительное психоэмоциональное напряжение (утрата аппетита в результате частых и длительных психотравмирующих ситуаций).
Лучевая кахексия, которая развивается в хронических стадиях лучевой болезни.
Нездоровый образ жизни, курение, пьянство и алкоголизм, наркомания.
Эндогенные факторы
<i>Острые и хронические инфекционные и паразитарные заболевания:</i> кишечные инфекции, туберкулез (особенно при поражении брыжеечных лимфоузлов), сифилис, хроническая малярия, амебиаз, гельминтозы, ВИЧ-инфекция, а также сепсис, хронические гнойные процессы (остеомиелит, абсцессы, бронхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры).
<i>Злокачественные новообразования:</i> рак пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени и других локализаций.
<i>Заболевания крови:</i> острые и хронические лейкозы, парапротеинемические гемобластозы (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь «тяжелых цепей»), нелейкемические гемобластозы (лимфоцитомы, лимфосаркомы, лимфогранулематоз).
<i>Патология ЖКТ:</i> спазм и стриктуры пищевода, эзофагит, стеноз привратника различной этиологии, синдром мальабсорбции, гастроэнтерит, хронический энтероколит, хронический гепатит, цирроз печени, хронический панкреатит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Уиппла, целиакия, состояние после резекции желудка и кишечника.
<i>Амилоидоз, саркоидоз</i> внутренних органов.
<i>Заболевания эндокринных желез:</i> синдром Шихана (послеродовой гипопитуитаризм), гипофизарная кахексия Симмондса, марантическая форма тиреотоксического зоба, кахексия при микседеме, хроническая недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона), некомпенсированный инсулинозависимый сахарный диабет, нейроэндокринные плюриглангулярные поражения.
<i>Психогенные факторы:</i> первичная нервная анорексия и вторичная (симптоматическая) анорексия как проявление психозов, шизофрении, эндогенной депрессии, истерии, неврастении и других заболеваний.

Травматическая и ожоговая болезнь при общем хроническом прогрессирующем течении (травматическое и ожоговое истощение).
Терминальные стадии хронической недостаточности кровообращения, хронических заболеваний почек и выраженная хроническая легочно-сердечная недостаточность.
Системные заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит, узелковый периартериит.
Раневая кахексия при длительных нагноительных ранах мягких тканей и костей (резорбция продуктов тканевого распада и потери белка).
Коматозные состояния или тяжелые операции, после которых сложно поддерживать массу тела в связи с невозможностью нормально питаться.
Прием лекарственных препаратов: психостимуляторы, гормоны щитовидной железы, слабительные, препараты для химиотерапии раковых заболеваний.

При анализе вероятных экзогенных причин кахексии достаточно быстро были отброшены все возможные варианты, тогда как для исключения эндогенных вариантов понадобилось значительно больше времени.

Отрицательные анализы кала на яйца глистов, ВИЧ, отсутствие антител в крови к наиболее распространенным гельминтам, паразитам, ВИЧ, RW позволили исключить острые и хронические формы гельминтозов, паразитозов, ВИЧ-инфекцию, сифилис. Кишечная форма туберкулеза исключена за счет отсутствия типичных рентгенологических изменений в легких, гранулем в толстой кишке, симптомов интоксикации, лейкоцитов и эритроцитов в клиническом анализе кала. Результаты инструментальных методов исследования позволили исключить бронхоэктатическую болезнь, абсцессы легких и других органов, эмпиему плевры.

Злокачественные заболевания различной локализации (в том числе инфильтративные формы рака ЖКТ) исключены на основании данных лабораторно-инструментальных исследований, а также консультаций смежных специалистов.

Данные рентгенологических, эндоскопических исследований не выявили значимой патологии пищевода, желудка, привратника, печени, поджелудочной железы, которая могла привести к кахексии. Отрицательные результаты исследований антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе позволили исключить целиакию. Заподозренная болезнь Уиппла (лимфаденопатия, свободная жидкость в перикарде, некоторая неврологическая симптоматика) исключена в связи с отсутствием лихорадки, артритов, креатореи, стеатореи, бронхита, плеврита, отрицательных результатов гистологического исследования биоптата двенадцатиперстной кишки, отсутствия ДНК *Tropheryta whipplei* по данным ПЦР-исследования. Воспалительные заболевания кишечника, которые можно было предположить на основании первоначального формирования прямокишечного свища,

нарушения опорожнения кишечника, формирования непроходимости кишечника, устранены из перечня возможных причин на основании отсутствия признаков анемии, мальабсорбции и мальдигестии, лихорадки, характерных внекишечных проявлений, а также данных инструментальных методов исследования и результатов патогистологического заключения.

Исключены разнообразные эндокринологические причины кахексии. Отсутствовали клинические признаки тиреотоксикоза (потливость, экзофтальм, тремор, увеличение щитовидной железы, тахикардия и др.), гипопитуитаризма и болезни Аддисона (гипотиреоз, гипотермия, брадикардия, несахарный диабет, гипотония, выпадение волос в подмышечных областях, гипонатриемия, гипохлоремия, падение уровня кортизола). Диагноз сахарного диабета снят на основании нормативных значений гликемии, гликозилированного гемоглобина на фоне отсутствия приема гипогликемических препаратов и соблюдения специфических диетических рекомендаций.

Отсутствовали также травматическая и ожоговая болезни, выраженные почечная, печеночная недостаточность, СН; исключены системные заболевания соединительной ткани; пациентка не пребывала в коматозном состоянии и отрицала прием психостимуляторов, гормонов щитовидной железы, слабительных препаратов (за исключением клизм с танином).

Особые трудности вызвала необходимость исключения амилоидоза. Диарея, незначительная гепатомегалия, сохранность функциональной активности печени, перикардит, диастолическая дисфункция миокарда свидетельствовали в пользу этой патологии. Однако отсутствие утолщения межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка, холестаза, ортостатической гипотензии, диффузных интерстициальных образований в легких, макроглоссии, поражения почек позволило косвенно исключить эту патологию. Безусловно, полностью опровергнуть или подтвердить данную патологию можно только на основании морфологического исследования биоптата пораженного органа (в данном случае тонкой, толстой кишки), но пациентка категорически отказалась от проведения повторных биопсий.

Таким образом, нам пришлось рассматривать вероятность наличия у пациентки нервной анорексии. Предположение, казавшееся на первый взгляд маловероятным, оказалось вполне обоснованным. После дополнительного уточнения анамнеза установлено, что на протяжении трех последних лет пациентка состоит во втором браке, и муж пациентки моложе своей супруги на 9 лет. Поведение больной в присутствии мужа значительно менялось, пациентка начинала ярко демонстрировать свои переживания и страдания. С целью исключения указанной патологии больная была повторно консультирована психиатром специализированного учреждения. Приводим ниже текст консультативного заключения.

Жалобы на повышенную утомляемость, тревогу за своё здоровье, ситуационное снижение настроения. Сознание не помрачено, внешний вид аккуратный. Мимика адекватна переживаниям. Ауто- и аллопсихическая ориентировка сохранена. В беседе

вступает охотно. Речь несколько замедленна по темпу, голос тихий, произношение ясное. Словарный запас достаточно богат. В беседе обстоятельна, фиксирована на своих ощущениях и переживаниях. Своё состояние оценивает как тяжёлое, очень беспокоящее происходящими с ней изменениями. В беседе истощается, незначительно заторможена в психомоторной сфере. Фон настроения снижен. Эмоционально неустойчива, способность к переключению эмоций сохранена. Эмоции адекватны ситуации. Аффективные изменения — астенические. Физиологические инстинкты сохранены. Побуждения снижены. Интеллектуальный уровень соответствует полученному образованию и жизненному опыту. Обманы восприятия не выявлены. В сфере ощущений имеют место сенестопатические проявления. Объём внимания достаточный, способность к переключаемости внимания сохранена. Заключение: Тревожно-депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F 41.2).

После консультации психиатра с пациенткой проведена дополнительная беседа, в ходе которой выяснено, что больная сознательно ограничивала себя в приеме пищи, чтобы не набрать лишнюю массу тела и быть крайне привлекательной для мужа. Таким образом, у пациентки имела место нервная анорексия, которая объясняла наличие многих клинических проявлений.

Заключительный диагноз и тактика ведения пациента

В связи с появлением новых данных заключительный диагноз трансформирован следующим образом.

Основной диагноз. Тревожно-депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F 41.2). Нервная анорексия, ограничивающая форма, тяжелое течение. Хронический энтерит в стадии обострения в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста. Состояние после субтотальной резекции толстой кишки с наложением илеосигмоанастомоза (2012) по поводу хронического толстокишечного стаза. Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, индуцированный прогрессирующим снижением массы тела. ЖКБ, состояние после холецистэктомии (2013). Хронический гастродуоденит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, стадия нестойкой ремиссии. Хронический панкреатит в стадии нерезкого обострения.

Сопутствующий диагноз. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, СН I степени с сохраненной систолической функцией и начальной диастолической дисфункцией левого желудочка, III функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь I стадии (кризы по данным медицинской документации), риск 3. Дисметаболическая кардиомиопатия. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени с цефалгией, рассеянной неврологической симптоматикой, выраженным астено-невротическим синдромом в стадии декомпенсации. Субатрофия щитовидной железы, эутиреоз. Двусторонняя буллезная эмфизема легких, легочная недостаточность I степени. Миопия средней степени обоих глаз.

Пациентка переведена в психоневрологический диспансер для коррекции выявленных нарушений. С целью нормализации функционирования ЖКТ рекомендованы нутритивная терапия, прием дицетела, энтерожермины, лацума.

Обзор литературных данных

Современные диагностические критерии нервной анорексии приводятся в пятом издании Диагностического и статистического руководства по психическим болезням (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5), в котором указывается, что данное изменение пищевого поведения характеризуется снижением массы тела, чувством вины и нарушением душевного равновесия (табл. 3). Примечательно, что в обновленных критериях DSM-5 не указывается степень снижения массы тела, необходимая для подтверждения диагноза, а также не предполагается наличие амнореи, ранее являвшейся обязательным компонентом диагноза.

Таблица 3

Диагностические критерии DSM-5 нервной анорексии [3]
А. Ограничение потребления калорий относительно физиологических потребностей, приводящее к значительному снижению массы тела с учетом возрастных, гендерных характеристик, отставанию в развитии и нарушению физического здоровья. Значительное снижение массы тела у взрослых определяется как масса, меньшая минимальной нормальной, у детей и подростков — меньше минимальной ожидаемой.
В. Выраженный страх перед увеличением массы тела или ожирением, либо наличие поведенческих привычек, препятствующих возрастанию массы даже при ее значительном снижении.
С. Нарушение ощущения собственной массы или формы тела, обусловленное влиянием массы или размеров тела на самооценку.
Кодирование
По МКБ-9-КМ код нервной анорексии — 307.1 , независимо от ее типа. В соответствии с МКБ-10-КМ код зависит от вида нервной анорексии. F50.01 — Рестриктивный (ограничивающий): на протяжении 3 последних месяцев пациент не отмечал повторяющихся эпизодов компульсивного переедания и не прибегал к очистительным методикам (самоиндуцированная рвота, злоупотребление слабительными средствами, диуретиками, клизмами). Этот подтип описывает клинические случаи, в которых снижение массы тела преимущественно ассоциировано с диетой, голоданием и/или чрезмерной физической нагрузкой. F50.02 — Очистительный: на протяжении последних 3 месяцев пациент отмечал рецидивирующие эпизоды компульсивного переедания или прибегал к очистительным методикам (самоиндуцированная рвота или злоупотребление слабительными средствами, диуретиками, клизмами).

Уточнение
<p>Частичная ремиссия: после обнаружения всех перечисленных выше критериев нервной анорексии на фоне лечения удалось добиться отсутствия критерия А (низкая масса тела) на протяжении длительного времени, но критерии В (выраженный страх перед увеличением массы тела или ожирением или поведенческие привычки, препятствующие увеличению массы тела) или С (нарушение самовосприятия массы тела и его размеров) сохраняются.</p> <p>Полная ремиссия: после обнаружения всех перечисленных выше критериев нервной анорексии, на протяжении длительного времени ни один из этих критериев не сохраняется.</p>
<p>Необходимо уточнить степень тяжести заболевания в настоящее время</p>
<p>Определение минимального уровня тяжести заболевания у взрослых основано на расчете ИМТ, у детей и подростков — на определении центиля ИМТ. Степень тяжести может быть увеличена с целью адекватного отражения клинических симптомов, степени функциональной инвалидности, нуждаемости в опеке.</p> <p>Легкая: ИМТ ≥ 17 кг/м² Умеренная: ИМТ 16–16,99 кг/м² Тяжелая: ИМТ 15–15,99 кг/м² Экстремальная: ИМТ < 15 кг/м²</p>
<p>Примечание: МКБ-10-КМ — международная классификация болезней 10-го пересмотра, клиническая модификация.</p>

Этиология

Этиология нарушения пищевого поведения в настоящее время остается окончательно не изученной, поэтому рассматривается возможное влияние различных факторов. Воздействие окружающей среды предполагает социальную идеализацию определенной массы тела и его размеров. Еще одной ведущей причиной нарушения пищевого поведения считается стиль и особенности воспитания, домашние стрессы и конфликты между родителями. В последние годы увеличивается количество данных, раскрывающих роль биологических факторов в развитии нервной анорексии. Изменения пищевого поведения часто ассоциируются с нарушением работы системы нейротрансмиттеров, в том числе серотонина и дофамина; исследуется роль других гормонов (грелина, лептина, окситоцина) в возникновении нервной анорексии. В настоящее время выделяют несколько факторов риска развития нервной анорексии (табл. 4).

Таблица 4

Факторы риска развития нервной анорексии (по М. Дубровской и соавт., 2016 [1])

Фактор риска	Пояснение
Генетический	Имеющаяся генетическая предрасположенность к определенному типу личности, к психическому (аффективному или тревожному) расстройству или к дисфункции нейромедиаторных систем.

Фактор риска	Пояснение
Биологический	Наличие избыточной массы тела и раннее наступление первой менструации, а также нарушение взаимодействия нейромедиаторов, регулирующих пищевое поведение (серотонин, дофамин, норадреналин).
Семейный	Наличие у родственников патологических влечений: булимии, анорексии, парарексии, патологии инстинкта самосохранения (суицидальные мысли и поступки, депрессия, акты самоистязания, членовредительства, бродяжничество), наркоманических синдромов, в том числе алкоголизма, kleptomании, пиромании.
Личностный	Характерен перфекционистски-обсессивный (навязчивые мысли) тип личности в сочетании с низкой самооценкой, неустойчивостью образа своего тела, чувством собственной неполноценности, неуверенности и несоответствия требованиям семьи и социума.
Культуральный	Проживание в индустриально развитой стране и акцент на стройности (худобе) как главном признаке женской красоты, а также наличие стрессовых факторов.
Возрастной	Подростковый и юношеский возраст традиционно расценивается как фактор риска развития анорексии.

В динамике развития нервной анорексии выделяют несколько периодов:

- **начальный** (формируется недовольство собственной внешностью, но попытки снижения массы тела ещё не предпринимаются);
- **аноректический** (активные меры по снижению массы тела);
- **кахектический** (снижение массы тела достигает критического уровня, возникают вторичные соматические и эндокринные расстройства с явлениями вторичного пангипопитуитаризма);
- **редукция анорексии** (в случае успешного лечения).

По нашему мнению, пусковым побудительным механизмом в начальной стадии также может быть появление установки у индивидуума на формирование у окружающих, особенно близких людей, снисходительного отношения к его пожеланиям, сочувствия и заботы. Этот механизм также нельзя было исключить в приведенном нами выше клиническом наблюдении.

Клиническая картина

Клинические проявления нервной анорексии чрезвычайно разнообразны (табл. 5). Как правило, их подразделяют на три большие группы: нарушение пищевого поведения, физиологические проявления и психические изменения.

Безусловно, возникновение нервной анорексии обусловлено наличием навязчивого желания похудеть, иногда оно приобретает характер мании, хотя

объективно может иметь место дефицит массы тела или ее полное соответствие нормативным показателям. Больные нервной анорексией часто пропускают приемы пищи, ограничивают свой рацион овощами, фруктами, диетическими продуктами. Они вводят специальные ритуалы приема пищи, такие как нарезание продуктов на мельчайшие кусочки, тщательная сервировка, длительное пережевывание. Пациенты часто носят мешковатую одежду, надевают дополнительную одежду, носят вещи, несоответствующие их размеру, стараясь скрыть мнимое ожирение.

Таблица 5

Некоторые клинические признаки нервной анорексии (по В. Harrington и соавт., 2015 [6])

Признаки	Возможная патофизиология
Аменорея	Дисфункция гипоталамуса, снижение запасов солей, мальнутриция
Аритмия	Электролитные нарушения, СН, удлинение интервала QT
Брадикардия	Слабость сердечной мышцы, ассоциированная с аритмией и внезапной смертью
Гиперкератоз	Мальнутриция, дефицит витаминов и минералов
Гипотония	Мальнутриция, деградация
Гипотермия	Дисфункция терморегуляции, гипогликемия, истощение жировой ткани
Значимое снижение массы тела	Голодание, снижение калорийности рациона
Остеопороз	Мальнутриция

Несмотря на то, что нервная анорексия часто ассоциируется с некоторым когнитивным дефицитом, многие больные сохраняют когнитивные функции на достаточном уровне. Пациенты с нарушением пищевого поведения часто поддерживают чрезмерную физическую активность, несмотря на погоду, недомогание или травмы. Больные избегают общества, стремятся к уединению, но легко сходятся с другими жертвами мнимого «лишнего веса», отмечается заикливание на собственных проблемах, связанных с «лишним весом», и появление дисморфомании (недовольства массой своего тела, внешностью, поведением, успехами в похудении).

Помимо нарушения пищевого и общего поведения, расстройства психического состояния, возникают физиологические симптомы анорексии: значительный дефицит массы тела, слабость, вялость, быстрая утомляемость, низкое артериальное давление, снижение температуры тела. Как следствие возникает нарушение функционирования ЖКТ (гастроэнтероколиты, метеоризм, запоры), появляются нарушения сердечной деятельности (брадикардия, аритмия, гипотония) и проявления гиповитаминозов (сухая шелушащаяся кожа, тусклые ломкие волосы,

слоистость ногтей), недостаточности кровообращения, отеки верхних и нижних конечностей. Характерен симптом лануго — значительный рост пушковых волос на руках, ногах, туловище, а также быстрое разрушение зубов, опущение внутренних органов, расстройства менструального цикла, атрофия мышц, дистрофия внутренних органов с возникновением полиорганной недостаточности, снижение или отсутствие либидо.

Нервная анорексия ассоциируется с возрастанием риска суицида. Другими характерными психиатрическими патологиями являются обсессивно-компульсивное расстройство личности, социальная фобия, тревожные расстройства личности. Психологические симптомы включают чрезмерную эмоциональную возбудимость, снижение толерантности к стрессу, эмоциональную дисрегуляцию, социальную самоизоляцию, черты перфекционизма.

Диагностика

Диагноз нервной анорексии в настоящее время является диагнозом исключения. Перед подтверждением этой патологии необходимо провести всесторонний поиск различных новообразований (рак желудка, толстой кишки, тела и хвоста поджелудочной железы может месяцами проявляться лишь похудением и небольшой слабостью), эндокринных и других заболеваний, протекающих до определенного времени со стертой симптоматикой (тиреотоксический зоб, легкая форма сахарного диабета, начальные стадии диффузно-гипофизарной дистрофии, хроническая недостаточность надпочечников и др.). После исключения онкологических и других органических заболеваний может быть установлена психогенная природа снижения массы тела. В случае подтверждения диагноза нервной анорексии одним из первых шагов, которые необходимо предпринять при осмотре пациента с нервной анорексией, должно стать решение о целесообразности госпитализации для стабилизации состояния больного. Эксперты Американской академии педиатрии разработали специальные критерии госпитализации таких пациентов (табл. 6).

Таблица 6

Критерии Американской академии педиатрии для госпитализации больных нервной анорексией (по К. Campbell и соавт., 2014 [4])

- Частота сердечных сокращений <50 уд./мин в дневное время, в ночное время <45 уд./мин.
- Систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.
- Ортостатические изменения пульса (>20 уд./мин) или артериального давления (>10 мм рт. ст.).
- Аритмия.
- Температура <96 °F.
- <75% идеальной массы тела или продолжающееся снижение массы тела, несмотря на терапию.
- Объем жировой ткани <10%.
- Отказ от еды.
- Неэффективность терапии, проводимой на амбулаторном этапе.

При подозрении на нервную анорексию рекомендуется исследовать анализ мочи для уточнения состояния водного обмена, значения рН, наличия кетонов, поражения почек. Следует контролировать антропометрические показатели: рост, массу тела, ИМТ, а также температуру тела и артериальное давление.

Лечение

В связи с многообразными этиопатогенетическими причинами кахексии лечение в первую очередь должно быть направлено на устранение главной причины. Вторым основным принципом терапии следует признать адекватное питание, способствующее устранению метаболических нарушений.

Лечение следует индивидуализировать, основываясь на степени тяжести, особенностях течения заболевания, сопутствующей психиатрической патологии, доступности психологической поддержки, участии членов семьи, мотивации пациента, региональной доступности специализированных программ, медицинской стабильности.

В настоящее время продолжается изучение эффективности разнообразной медикаментозной терапии нервной анорексии. Антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, могут помочь преодолеть симптомы депрессии и суицидальные мысли у больных нервной анорексией. Однако они не смогли доказать свою эффективность в лечении нервной анорексии в ходе клинических исследований.

Прогноз

Несмотря на то, что больше половины пациентов с нервной анорексией выздоравливают, только 30% больных достигают частичного улучшения, а 20% пациентов остаются хроническими больными. Именно нервная анорексия является

единственным психиатрическим заболеванием с очень высоким уровнем смертности: стандартизованный показатель смертности от всех причин колеблется от 1,7 до 5,9.

В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться у психиатра, чувствует себя относительно удовлетворительно, но существенного увеличения ИМТ нет.

В заключение приводим основополагающие данные в отношении нервной анорексии, которые представлены в этой статье (табл. 7).

Таблица 7

Ключевые положения
В ходе первоначального осмотра пациентов с нервной анорексией следует оценить стабильность состояния больного и необходимость госпитализации.
Пациентов с нарушением пищевого поведения необходимо обследовать на наличие психиатрического заболевания, включая депрессию, оценить риск суицида, тревожного расстройства.
Для успешного лечения нервной анорексии необходима мультидисциплинарная команда специалистов, включая семейного врача, психотерапевта или психиатра, диетолога, специалиста по коррекции нарушений пищевого поведения.
Минимальная цель в восстановлении массы тела у пациентов с нервной анорексией заключается в увеличении массы на 90% в зависимости от средних значений расчетной массы тела с учетом возраста пациента, роста, пола.
Антипсихотические препараты, как правило, не эффективны в лечении нарушений пищевого поведения.

Литература:

1. Нервная анорексия в практике педиатра / М. И. Дубровская, Н. В. Давиденко, Т. В. Зубова [и др.] // Лечащий врач. — 2016. — № 1. — Режим доступа : <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436378/>
2. Кравчун П. Г. Потеря массы тела и кахексия / П. Г. Кравчун // Новости медицины и фармации. — 2015. — № 6 (535). — С. 22–27.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — 5th ed. — Washington, DC : American Psychiatric Association, 2013.
4. Campbell K. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review / K. Campbell, R. Peebles // Pediatrics. — 2014. — Vol. 134, No 3. — P. 582–592.
5. Evans W. Cachexia: a new definition / W. Evans // Clinical Nutrition. — 2008. — Vol. 27, No 6. — P. 793–799.
6. Harrington B. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa / B. Harrington // Am. Fam. Physician. — 2015. — Vol. 91, No 1. — P. 46–52.

УДК 616-056.552-02:616.348-089.87]-036

**RU Клиническое наблюдение
исхудания психогенного генеза
после колэктомии**

Н. Б. Губергриц¹, К. Ю. Линеvская², К. А. Воронин¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, ООО «Вивамедика», Киев, Украина

Ключевые слова: психогенная анорексия, клиника, диагностика, лечение, прогноз

В статье приведены дифференциально-диагностические подходы на примере клинического наблюдения выраженного исхудания, особенности клиники, диагностики, лечения и прогноза при нервной анорексии.

**EN Clinical observation of weight loss of
psychogenic genesis after colectomy**

N. B. Gubergrits¹, K. Y. Linevskaya², K. A. Voronin¹

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²National Medical University n. a. O. O. Bogomolets, «Vivamedika», Kiev, Ukraine

Key words: psychogenic anorexia, clinical picture, diagnostics, treatment, prognosis

The article presents differential and diagnostic approaches based on the example of clinical observation of severe thinning, clinical features, diagnostics, treatment and prognosis for anorexia nervosa.

УДК 616-056.552-02:616.348-089.87]-036

**UA Клінічне спостереження схуднення
психогенного походження після
колектомії**

Н. Б. Губергриц¹, К. Ю. Ліневська², К. О. Воронін¹

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, ТОВ «Вівамедіка», Київ, Україна

Ключові слова: психогенна анорексія, клініка, діагностика, лікування, прогноз

У статті наведені диференційно-діагностичні підходи на прикладі клінічного спостереження вираженого схуднення, особливості клініки, діагностики, лікування і прогнозу за нервової анорексії.

Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. А. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лечение, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, преимущества

*Лозунгом клинической фармакологии должно быть «Поменьше лекарств — только самые необходимые», а не «Что бы ещё дать больному?»...
Лечить надо тогда, когда нельзя не лечить.
Б. Е. Вотчал [7]*

Лекарственные поражения печени (ЛПП) — это морфологические и функциональные изменения печёночной ткани, вызванные приёмом медикаментов или их неправильной дозировкой [10].

Острые медикаментозные поражения печени могут быть спровоцированы большим количеством препаратов (около 1 тыс.), примерно 200 из которых являются потенциально гепатотоксичными [11].

Хронические медикаментозные поражения печени развиваются значительно реже. В целом, лекарственные средства являются причиной почти 40% всех случаев гепатита и 25% случаев фульминантной печёночной недостаточности. Медикаментозные поражения печени встречаются в общей медицинской практике с частотой 0,3 случая на 100 тыс. пациентов, хотя данные ряда фармакоэпидемиологических исследований позволяют считать, что эти цифры занижены [12].

Ежегодно более 1 млн человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. больных от них умирают [3, 9].

ЛПП — это одна из основных причин трансплантации печени в Европе и США и 7,4% причин всех смертей от побочных реакций [2].

Основные принципы лечения ЛПП представлены в табл. 1.

Принципиально важной является отмена препарата, вызвавшего ЛПП. Возможны исключения при следующих условиях:

- препарат жизненно необходим и нет возможности его заменить;
- повышение активности трансаминаз ≤ 3 норм;
- при динамическом наблюдении не происходит дальнейшего повышения активности трансаминаз;
- отсутствие клинических проявлений ЛПП;
- отсутствие беременности (при беременности отмена препарата обязательна).

Применение антидотов возможно редко (табл. 1).

Диета включает рекомендации по здоровому умеренному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут. Только при печёночной недостаточности рассматривается вопрос об ограничении белка.

Глюкокортикостероиды показаны всем пациентам с иммуноопосредованными ЛПП, а также при

Таблица 1

Основные принципы лечения ЛПП (по В. Т. Ивашкину с соавт., 2016 [1])

Основные принципы терапии	Комментарии
Отмена лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени	Как правило, ведет к исчезновению клинических симптомов, нормализации биохимических показателей крови и к восстановлению морфологической структуры печени
Применение антидотов	Возможно только в некоторых случаях: например, антидотом парацетамола является N-ацетилцистеин, а при отравлении бледной поганкой используется силимарин или пенициллин
Назначение глюкокортикостероидов	Обоснованно при реакциях гиперчувствительности
Профилактика истощения глутатиона	Адеметионин
Воздействие на цитохром P450, митохондриальную дисфункцию, цитокины (TNF- α)	Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), силимарин, глицирризиновая кислота
Трансплантация печени	В тяжёлых случаях при прогрессирующей печёночной недостаточности

среднетяжёлых и тяжёлых ЛПП с любым патогенозом. Следует учитывать наличие сахарного диабета, сопутствующей инфекции, желудочно-кишечного кровотечения. При наличии этих состояний в каждом конкретном случае необходимо тщательно анализировать соотношение пользы и риска назначения глюкокортикостероидов. При отсутствии противопоказаний глюкокортикостероиды вводят вначале парентерально на протяжении нескольких дней, затем назначают пероральный приём.

Патогенетически обоснованным является также назначение гепатопротекторов (УДХК, силимарин, адеметионин, L-орнитин- L-аспартат, эссенциальные фосфолипиды), инфузионной терапии, тиопозитинов, пентоксифиллина, витаминов [5].

Применение адеметионина патогенетически обосновано в качестве средства, повышающего синтез и запасы глутатиона в печени, он показан при ЛПП, связанных с действием токсических метаболитов лекарственного средства, при дефиците глутатиона и необходимости продолжения приёма препарата, вызвавшего ЛПП. Доказательных исследований, подтверждающих эффективность адеметионина при ЛПП, не проведено. Целесообразность назначения этого препарата при ЛПП, сопровождающихся цитолизом и холестаазом, определяется опытом отдельных клиник и специалистов. Пероральная форма адеметионина имеет низкую биодоступность, поэтому при решении назначить данное лекарственное средство следует предполагать только его парентеральное введение в дозе ≥ 800 мг/сут с целью достижения насыщающей концентрации в тканях с последующим переходом на пероральный приём в дозе 1600 мг/сут. На наш взгляд, перспективной является сублингвальная форма адеметионина, но её эффективность и безопасность, в т. ч. при ЛПП, требует дальнейших исследований.

Силимарин / силибинин имеет доказательную базу в отношении лечения ЛПП (рандомизированные клинические исследования проводились с оригинальным силибинином). Силибинин высоко эффективен при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, индуцированной воздействием гепатотоксических лекарственных средств. Установлено, что активность глутаматпируваттрансаминазы у больных жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, нормализовалась

в течение 7 дней, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, подобный результат достигался только на 23-й день. Активность глутаматоксалааттрансаминазы нормализовалась, соответственно, на 10-й и 14-й день [8]. Значительная эффективность силибинина при лекарственных гепатитах, в т. ч. связанных с приемом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании [21], а также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [15].

Назначение L-орнитин-L-аспартата показано при печёночной недостаточности, энцефалопатии [17].

Эссенциальные фосфолипиды не имеют достаточной доказательной базы при ЛПП (мнение экспертов). Предположительный механизм их действия основан на стабилизации мембран и косвенном влиянии на активность цитолитического синдрома. В странах бывшего СССР эссенциальные фосфолипиды применяются часто, хотя в Европейском Союзе и США они не используются в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs Cooperative Study, проведенное в 2003 году и включавшее 789 больных с гепатитами алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо [22]. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза [6]. На наш взгляд, препараты эссенциальных фосфолипидов могут назначаться при стеатозе печени, неактивном стеатогепатите, развившихся вследствие токсического поражения печени.

Универсальным гепатопротектором при ЛПП, который показан при любом патогенетическом варианте развития рассматриваемого состояния, является УДХК (табл. 2).

Выделенная более ста лет назад УДХК стала применяться в практической медицине с середины 70-х годов XX века после описания её способности десатурации жёлчи и растворения холестеринаных камней. По мере накопления клинического опыта доказаны другие положительные эффекты УДХК на внутрипеченочную циркуляцию жёлчи, метаболизм

Таблица 2

Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития (по Е. Ю. Ерёмовой, 2012 [5])

Преобладающий механизм ЛПП	Глюкокортикостероиды	УДХК	Силибинин	Адеметионин	Фосфолипиды	Пентоксифиллин
Прямой цитолитический	+	+	±	-	±	+
Прямой холестатический	-	+	-	±	-	-
Прямой смешанный	±	+	±	±	±	±
Токсическое действие метаболитов лекарственных средств	-	+	±	+	+	-
Идиосинкразия	+	+	±	-	-	±
Иммуноаллергическое ЛПП	+	+	-	-	-	+

гепатоцитов и слизистую оболочку верхней половины пищеварительного тракта, что значительно расширило показания к её применению.

В настоящее время УДХК используется при желчнокаменной болезни, холестатических заболеваниях печени, вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитах, неалкогольном стеатогепатите, холестерозе жёлчного пузыря, рефлюкс-гастритах и других состояниях.

В печени из холестерина синтезируются первичные жёлчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая кислоты. Из них в кишечнике в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования под влиянием кишечной микрофлоры образуются деоксихолевая и литохолевая кислоты (вторичные жёлчные кислоты). УДХК — третичная гидрофильная жёлчная кислота, которая образуется из хенодезоксихолевой кислоты. УДХК составляет не более 5% от общего пула жёлчных кислот, содержащихся в жёлчи. Гидрофобные свойства жёлчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: холевая кислота → УДХК → хенодезоксихолевая кислота → деоксихолевая кислота → литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности жёлчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны, это свойство позволяет им проникать в липидные слои, в том числе клеточные мембраны и мембраны митохондрий, провоцируя нарушение их функции и гибель [4]. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, чем объясняют отсутствие токсичности этой кислоты. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК замещает токсичные жёлчные кислоты и составляет около половины пула жёлчных кислот в жёлчи.

Механизмы действия УДХК (по И. Н. Григорьевой, 2012 [4]):

Литолитический эффект:

– снижение литогенности жёлчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней

Антихолестатический эффект:

– подавление секреции токсических жёлчных кислот в жёлчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
– стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+} -зависимой α -протеинкиназы, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных жёлчных кислот

Холеретический эффект:

– индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных жёлчных кислот в кишечник;
– вытеснение пула токсических гидрофобных жёлчных кислот за счёт конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
– стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путём активации кальций-зависимой α -протеинкиназы (приводит к уменьшению концентрации гидрофобных жёлчных кислот)

Цитопротекторный эффект:

– встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с её стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам

Дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов:

– стимуляция митоза и регенерации гепатоцитов после резекции печени у экспериментальных животных;
– торможение пролиферации клеток гепатомы у человека

Модуляция апоптоза:

– снижение концентрации Ca^{2+} в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, в свою очередь блокирующее активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
– торможение апоптоза гепатоцитов при холестатических заболеваниях печени;
– антиапоптотический эффект УДХК не ограничивается только печенью, но имеет место и в центральной нервной системе (ЦНС);
– в слизистой оболочке толстой кишки УДХК влияет на апоптоз противоположно — стимулирует его

Иммуномодулирующий эффект:

– уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, что снижает их аутоиммунность;
– снижение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, γ -интерферона)

Противовоспалительный эффект:

– снижение исходно повышенного уровня эозинофилов и содержания простагландина E_2 в крови у пациентов с первичным билиарным циррозом;
– уменьшение активности фосфолипазы A_2 в крови больных желчнокаменной болезнью;
– торможение высвобождения воспалительных медиаторов из тучных клеток при воспалительных заболеваниях кишечника

Антиоксический эффект в отношении ЦНС и печени:

– торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов (в экспериментах на животных);
– мобилизация транспортных систем нейронов ЦНС, ответственных за элиминацию из неё токсических жёлчных кислот;
– нейропротекторное действие;
– индукция СYP3A4 в печени

Гипохолестеринемический эффект:

– снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреции холестерина в жёлчь

Противоопухолевый эффект:

– предотвращение специфических для рака толстой кишки клеточных (Ras) мутаций;
– блокирование активации «диких» типов Ras;
– подавление экспрессии на раковых клетках циклооксигеназы 2;
– стимуляция апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки

Особое значение при лечении ЛПП имеет не только антиоксидантный, но и *антиоксидантный эффект* УДХК. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что УДХК способна связывать супероксид-анион и гидроксильный радикал — самые активные формы гидроксильных радикалов, т. е. является антиоксидантом прямого действия. УДХК также способствует увеличению концентрации в клетках глутатиона, являющегося компонентом внутриклеточной антиоксидантной системы. Кроме того, УДХК подавляет активность митохондриальных оксидантных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона. Таким образом, УДХК тормозит перекисное окисление липидов и уменьшает окислительный стресс, т. е. восстанавливает баланс окислителей и антиоксидантов в цитоплазме гепатоцитов [10].

При хронических ЛПП важен *антифибротический эффект* УДХК. Он является дозозависимым и обусловлен уменьшением количества рецепторов к трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), причём за счёт снижения их синтеза. На фоне приёма УДХК зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звёздчатых клетках. Как известно, TGF- $\beta 1$ высвобождается повреждёнными гепатоцитами и является основным активатором звёздчатых клеток — ключевых клеток в процессе фиброгенеза. Их активация осуществляется путём связывания TGF- $\beta 1$ рецепторами, находящимися на поверхности звёздчатых клеток. Кроме того, под действием УДХК усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ — ингибиторов процесса активации клеток. Всё это ведёт к существенному замедлению процесса фиброгенеза в печени [10].

Разнообразные механизмы действия УДХК позволяют использовать её при всех формах ЛПП, особенно протекающих с холестазом.

Эффективность УДХК при ЛПП продемонстрирована в ряде доказательных исследований. Назначение препарата больным сахарным диабетом, получавшим флуоклоксациллин по поводу инфицированных язв диабетической стопы, способствовало нормализации уровня билирубина сыворотки крови на 16–21-й день [19]. Показана эффективность УДХК при холестазах, связанном с приёмом амиодарона [13]. С помощью УДХК удаётся достичь разрешения холестаза, вызванного феноксиазином / прохлорперазинном [14], иммунодепрессантами, назначенными после трансплантации сердца [16], анаболическими стероидами [18].

УДХК может применяться для профилактики ЛПП при назначении гепатотоксических препаратов, в частности метотрексата. Показано, что УДХК предотвращает некроз гепатоцитов и воспаление [20].

Для дезинтоксикации проводят инфузии 5% раствора глюкозы, растворов Рингера, Рингера лактата, гидролизатов крахмала, янтарной кислоты, L-орнитин-L-аспартата, 5–10% альбумина (обладает высокой связывающей способностью) и др. В тяжёлых случаях показан плазмаферез.

При оценке прогноза для жизни используют правило «Нью's law»: сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (активность аланинаминотрансферазы >3 норм) и желтухи (уровень билирубина >3 норм) ассоциировано с плохим прогнозом — летальность $>10\%$ [1].

Острая печёночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин. При фульминантной печёночной недостаточности вследствие ЛПП летальность достигает 30–50%.

В общей популяции у лиц, принимающих лекарственные препараты, летальность или потребность в трансплантации печени при повышении уровня аланинаминотрансферазы и билирубина ≥ 2 норм при условии отсутствия обструкции составляет 2,4–14,3% в зависимости от лекарственного препарата [5].

Литература:

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.]. — М. : Медпресс-информ, 2016. — 176 с.
2. Бабак О. Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 32–35.
3. Бабак О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. — К. : Здоровье Украины, 2011. — 576 с.
4. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине / И. Н. Григорьева. — М. : Медпрактика-М, 2012. — 152 с.
5. Ерёмин Е. Ю. Лекарственные поражения печени / Е. Ю. Ерёмин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2012. — № 1. — С. 16–23.
6. Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения : учеб. пособие для врачей / Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов. — М. : Форте Принт, 2012. — 36 с.
7. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Автор композиции Я. С. Циммерман. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
8. Скакун Н. П. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Н. П. Скакун, В. В. Шманько, Л. М. Охримович. — Тернополь : Збруч, 1995. — 272 с.
9. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств / Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова // Леч. врач. — 2012. — № 2. — С. 84–88.
10. Хомерики С. Г. Лекарственные поражения печени : учеб. пособие для врачей / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. — М. : Форте Принт, 2012. — 40 с.

11. Biour M. Drug-induced hepatic diseases / M. Biour, P. Jaillon // *Pathol. Biol.* — 1999. — Vol. 47. — P. 928–937.
12. Denk H. Drug-induced liver injury / H. Denk // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 120–125.
13. Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? / R. Reshef, I. Cohen, M. Shiller [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 18, No 2. — P. 177–178.
14. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol / C. B. O'Brien, D. S. Shields, S. H. Saul, K. R. Reddy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, No 7. — P. 1456–1457.
15. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs / G. Palasciano, P. Portincasa, V. Palmieri [et al.] // *Current Therapeutic Research.* — 1994. — Vol. 55, No 5. — P. 537–545.
16. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid / B. Kallinowski, L. Theilmann, R. Zimmermann [et al.] // *Transplantation.* — Vol. 51, No 5. — P. 1128–1129.
17. Grüngreiff K. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten / K. Grüngreiff, J. Lambert-Baumann // *Med. Welt.* — 2001. — Vol. 52. — P. 219–226.
18. Habscheid W. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder / W. Habscheid, U. Abele, H. H. Dahm // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1999. — Vol. 124, No 36. — P. 1029–1032.
19. Piotrowicz A. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis / A. Piotrowicz, M. Polkey, M. Wilkinson // *J. Hepatol.* — 1995. — Vol. 22, No 1. — P. 119–120.
20. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity / S. Uraz, V. Tahan, C. Aygun [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, No 4. — P. 1071–1077.
21. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals / P. Saba, F. Galeon, F. Salvadorini [et al.] // *Gazz. Med. Ital.* — 1976. — No 135. — P. 236–251.
22. Veterans Affairs Cooperative Study of polyethylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease / C. S. Lieber, D. G. Weiss, R. Groszmann [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27, No 11. — P. 1765–1772.

УДК 616.36-08.015.26+615.244

RU Лекарственные поражения печени: современные подходы к лечению

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. А. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет, Астана, Казахстан

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, лечение, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота, преимущества

В статье представлено современное определение лекарственного поражения печени, эпидемиология таких поражений. Основное внимание уделено лечению. Проведено сравнение терапевтических возможностей различных гепатопротекторов, выделены преимущества, механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты. Изложены также данные литературы о прогнозе лекарственных поражений печени.

УДК 616.36-08.015.26+615.244

UA Лікарські ураження печінки: сучасні підходи до лікування

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Г. М. Лукашевич¹, Л. О. Ярошенко¹, В. С. Рахметова²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: лікарські ураження печінки, лікування, гепатопротектори, урсодезоксихолева кислота, переваги

У статті представлено сучасне визначення лікарського ураження печінки, епідеміологія таких уражень. Головну увагу приділено лікуванню. Проведено порівняння терапевтичних можливостей різних гепатопротекторів, виокремлено переваги, механізми дії урсодезоксихолевої кислоти. Викладено також дані літератури щодо прогнозу лікарських уражень печінки.

EN Drug-induced liver lesions: modern approaches to treatment

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich¹, L. A. Yaroshenko¹, V. S. Rachmetova²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University, Astana, Kazakhstan

Key words: drug-induced liver lesions, treatment, hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid, advantages

The article presents a modern definition of drug-induced liver lesion, epidemiology of such lesions. The main attention is paid to a treatment. The therapeutic capacities of various hepatoprotectors have been compared, the advantages, mechanisms of action of ursodeoxycholic acid have been highlighted. The literature data on the prognosis of the drug-induced liver lesions are also presented.