

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

№4 (41)
НОЯБРЬ 2018

visnyk.pancreatology.com.ua

CC/NUMBER 4
JANUARY 27, 1986

This Week's Citation Classic®

Verner J V & Morrison A B. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Amer. J. Med.* 25:374-80, 1958.
[Depts. Medicine and Pathology, Duke Univ. Med. Ctr., Durham, NC]

This paper reports two patients with a fatal syndrome of watery diarrhea, hypokalemia, and benign islet tumors. We theorized that secretions of these tumors were causative and that early diagnosis and surgical removal might result in cure. [The SCI® indicates that this paper has been cited in over 310 publications since 1958.]

...bination of terminal uremia and profound hypokalemia. At the clinicopathological conference, the clinical diagnosis, "probable chronic laxative abuse," struck me as preposterous. When an acorn-sized, benign, nonbeta islet tumor shown on a slide was described as "an incidental finding of no known clinical significance," I experienced a "eureka" happening and knew intuitively that it was that very tumor which had caused the patient's death.

Islet Cell Tumor and a Syndrome of Refractory Watery Diarrhea and Hypokalemia*

JOHN V. VERNER, M.D. and ASHTON B. MORRISON, M.D.†
Durham, North Carolina Philadelphia, Pennsylvania



Ashton B. Morrison

...actually Universe staff representative that being fast-track ultra-reports. at that us to clinical t, I was a week, dmitted had re- all pa- alemia. act with in the rice just puzzled g from ; from a ar com-

...with severe diarrhea. Autopsy materials obtained by Morrison revealed a benign islet tumor.

Next came the arduous precomputer review of the literature and the thrill of finding that the syndrome had not previously been of w paper he n when also City Rese

The mad prev refer dron pion defin of tu (vaso cent agen case

... Patterson C O. Pat 55 times.) reatic islet disease w a review of 54 additi

(Cited 150 times.)

- Bloom S R, Polak J M & Pearse A G E. Vasoactive intestinal peptide. *Lancet* 2:14-16, 1973. (Cited 310 times.)
- Bonifis S. New somatostatin molecule for management of endocrine.
- Oberg K, Funa K & Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical-mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 309:129-33, 1983.



John V. Verner



НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 50-Й ВСТРЕЧИ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко, А. В. Юрьева, В. С. Рахметова

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛИ С УЧЕТОМ СИНДРОМНОГО ПОДХОДА

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк

БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА: СПОРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Я. С. Циммерман



Біле Вугілля®

Комбінований сорбент 4-го покоління
для ефективного зв'язування та виведення
екзо- та ендogenous токсинів різного походження,
алергенів та патогенних бактерій.

Ефективний для допоміжної терапії
з метою ліквідації синдрому ендogenous інтоксикації*

*Губергріц Н.Б., 2015



- Сприяє переміщенню з внутрішнього середовища організму (кров, лімфа, інтерстицій) до травного тракту токсичних продуктів, у тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та інш.
- БЕЗ РИЗИКУ закрепи при тривалому застосуванні.
- БЕЗ ВПЛИВУ на вітаміни та мінеральні речовини

• Показаний в якості монотерапії або у комплексній терапії
екзогенної інтоксикації побутовими і промисловими токсинами,
лікарськими засобами,
при алкогольно-харчових перевантаженнях;
як засіб для допоміжної терапії при вірусних гепатитах.

ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 8 от 25.06.2018 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: 21.09.2018

№ заказа: 32726-0918

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 1, оф. 1

03148, г. Киев, Украина.

тел/факс +38 044 500 87 03

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н. Б. Губергриц,

Лиман, Украина

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

П. Г. Кондратенко, Лиман, Украина

С. В. Весёлый, Лиман, Украина

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Н. Агибалов, Запорожье, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Л. С. Бабинец, Тернополь, Украина

Г. Д. Фадеенко, Харьков, Украина

И. В. Хомяк, Киев, Украина

Т. Н. Христич, Черновцы, Украина

О. В. Швец, Киев, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В. В. Аржаев, Черкассы, Украина

Э. И. Архий, Ужгород, Украина

О. Я. Бабак, Харьков, Украина

О. А. Бондаренко, Львов, Украина

Л. В. Винокурова, Москва, Россия

А. Э. Дорофеев, Киев, Украина

Н. В. Драгомирецкая, Одесса, Украина

Л. В. Журавлёва, Харьков, Украина

М. М. Каримов, Ташкент, Узбекистан

А. П. Кошель, Томск, Россия

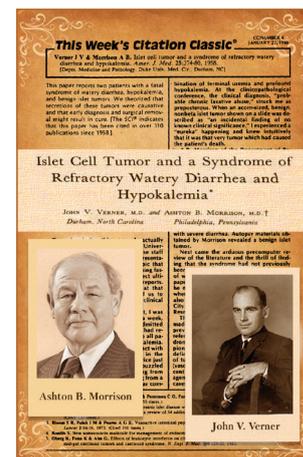
Е. Ю. Плотникова, Кемерово, Россия

О. П. Ревко, Чернигов, Украина

И. Н. Скрипник, Полтава, Украина

Г. М. Ходжиматов, Андижан, Узбекистан

НА ОБЛОЖКЕ



John V. Verner (внизу справа) и **Ashton B. Morrison** (внизу слева) в 1958 г. обратили внимание на синдром, который заключался в сочетании диареи, гипокалиемии и смерти от почечной недостаточности, связанный с опухолью из островковых клеток поджелудочной железы. В статье, опубликованной в «*American Journal of Medicine*» (на заднем плане), они представили два случая: 67-летнего афроамериканца и 19-летнего белого мужчины. Первый пациент умер через восемь дней после правосторонней паховой герниопластики. Электрокардиограмма за час до смерти показала существенные изменения, связанные с гипокалиемией. При аутопсии было выявлено плотное образование размером 4×4×3 см в теле поджелудочной железы, которое гистологически было идентифицировано как инсулинома. У второго пациента имели место значительные гиперкальциемия, гипофосфатемия и гипокалиемия. Вскоре после госпитализации по поводу выраженной общей слабости он умер, а ЭКГ, зарегистрированная непосредственно перед смертью, показала наличие фибрилляции желудочков. На вскрытии выявлена не-β-клеточная островковая опухоль размером 2×4 см в диаметре в теле поджелудочной железы, и был сделан вывод, что указанная опухоль вырабатывала вещество, вызвавшее летальный исход. После этой публикации данное состояние получило название синдрома Verner — Morrison. Однако потребовалось еще два десятилетия, прежде чем Bloom, Said и Polak определили гуморальный фактор (VIP — вазоинтестинальный пептид), ответственный за проявления заболевания.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



СОДЕРЖАНИЕ

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

ОБЗОРЫ

Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов) <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко, А. В. Юрьева, В. С. Рахметова</i>	4
---	---

Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие? <i>C. Sperti, L. Moletta</i>	16
--	----

Про особливості фармакотерапії хронічного панкреатиту (огляд літератури) <i>Д. О. Гонцарюк</i>	20
--	----

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Хронический панкреатит: дифференциальная диагностика боли с учетом синдромного подхода <i>Т. Н. Христинич, Д. А. Гонцарюк</i>	26
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби <i>Т. І. В'юн</i>	36
---	----

Особенности клинического течения остеоартроза, соединенного з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією <i>Ю. І. Сердулець</i>	42
--	----

Новые данные об иммуногистохимической и морфологической характеристике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы <i>Ю. Ю. Ракина, М. В. Завьялова, Н. В. Крахмаль, А. П. Кошель, С. Г. Афанасьев, С. В. Вторушин, С. С. Клоков</i>	47
---	----

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Болезни кишечника: спорные проблемы терминологии и классификация <i>Я. С. Циммерман</i>	53
---	----

Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения <i>Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева, Я. В. Москвина</i>	58
---	----

От отеочного синдрома к диагнозу «кишечная лимфангиэктазия» (клиническое наблюдение) <i>Н. Б. Губергриц, К. Ю. Линевская, К. А. Воронин</i>	66
---	----



Дорогие коллеги!

Завершается 2018 год. Для нашего Клуба он прошёл успешно: наша активность была замечена и вознаграждена на юбилейной Встрече Европейского Клуба панкреатологов в Берлине. Именно результатам исследований в области панкреатологии, проведенных в течение последнего года, посвящён наш обзор о берлинском конгрессе. Много интересного, инновационного, перспективного. И, как всегда, много встреч с коллегами, обмен мнениями и планы.

С. Sperti et al. (Италия) в своём обзоре обсудили роль функциональных панкреатических тестов в оценке стадии хронического панкреатита, в его диагностике. Этот вопрос изучался многими авторами, но мнения различны. Авторы представили своё видение, обосновали высокую информативность фекального эластазного теста.

Представитель научной школы г. Черновцы канд. мед. наук Д. А. Гонцарюк проанализировал фармакотерапию хронического панкреатита, выделив современные возможности.

Академическая лекция проф. Т. Н. Христинич (Черновцы) посвящена дифференциальной диагностике болевого синдрома при хроническом панкреатите. Эта лекция очень важна для практических врачей. Ведь в наше время имеет место колоссальная гипердиагностика хронического панкреатита, мы забываем о необходимости анализа клиники, всё больше полагаемся на результаты дополнительных методов.

Статьи Т. И. Вьюн (Харьков) и Ю. И. Сердулец (Черновцы) отражают результаты собственных исследований авторов, посвящены коморбидной патологии, являются оригинальными и интересными. Наши коллеги из Томска представили статью о морфологической и иммуногистохимической характеристике аденокарциномы поджелудочной железы. Возможно, полученные авторами данные в перспективе позволят оптимизировать химиотерапию этого до настоящего времени фатального заболевания.

В разделе «Не только панкреатология» как всегда опубликована статья патриарха гастроэнтерологии проф. Я. С. Циммермана (Пермь). В присущей ему манере дискуссии автор обсуждает проблемы терминологии и классификации заболеваний тонкой и толстой кишки. Проф. Е. Ю. Плотникова (Кемерово) является не только опытным гастроэнтерологом, но и психотерапевтом. Её анализ психосоматической составляющей патогенеза патологии органов пищеварения отражает и данные современной литературы, и собственный опыт.

Завершает журнал описание нашего наблюдения пациентки с лимфангиоэктазией тонкой кишки, которое, на наш взгляд, интересно и поучительно для практики.

Поздравляю всех коллег с наступающим Новым Годом! Пусть этот 2019 год принесёт нам благополучие, мир и радость, успехи и стабильность. Всех благ!

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

Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, Г. М. Лукашевич¹, А. Е. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, Л. А. Ярошенко¹, А. В. Юрьева¹, В. С. Рахметова²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

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

13–16 июня 2018 г. в Берлине (Германия) состоялась юбилейная — 50-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов. На встрече были представлены около 500 устных и постерных докладов [1].

Начнем с достижений Украинского Клуба Панкреатологов. Наш Клуб по-прежнему является самым многочисленным в Европе. Делегация Украины состояла из 24 панкреатологов. На встрече в Берлине мы представили около 40 работ в виде устных и постерных докладов. Президент Украинского Клуба была отмечена почетным знаком за активную работу.

Теперь кратко расскажем о результатах некоторых исследований, которые привлекли наше внимание. Начнем с первой сессии встречи, посвященной гипертриглицеридемическому панкреатиту.

Профессор E. Steinhagen-Thiessen (Германия) прочла лекцию о наследственных нарушениях метаболизма липидов и их связи с панкреатитом. Гипертриглицеридемию делят на 3 категории (рис. 1). Частота гипертриглицеридемии изучена в ряде

исследований, например в крупном популяционном исследовании, проведенном в Копенгагене, в котором проанализированы показатели 108 711 взрослых (рис. 2). Создан европейский регистр пациентов с генетически детерминированными вариантами



Рис. 1. Категории гипертриглицеридемии в зависимости от ее степени и сочетания с гиперхолестеринемией (по E. Steinhagen-Thiessen, 2018 [1]).

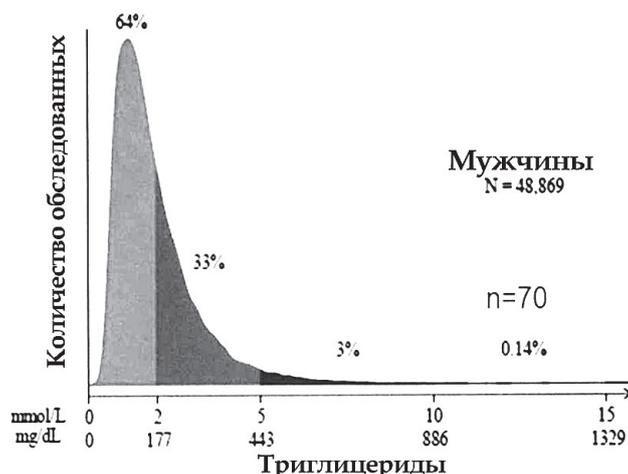
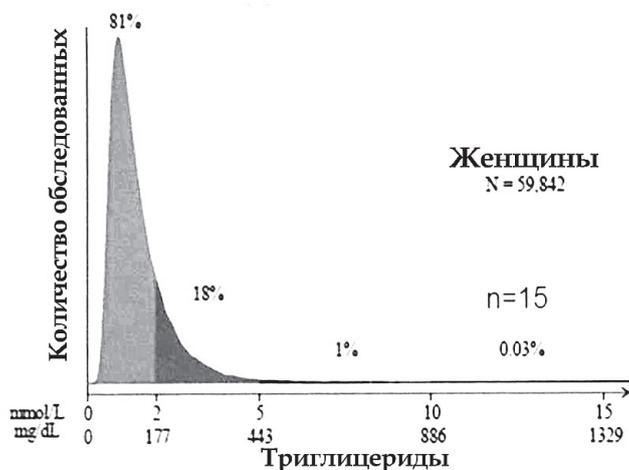


Рис. 2. Частота различного уровня триглицеридемии (по S. B. Pedersen et al., 2018 [3]).

гиперлипидемии (более 200 мутаций), в т. ч. гипертриглицеридемии. Проявлениями высокой гипертриглицеридемии прежде всего являются ксантомы и хилез (рис. 3). Однако возможны также панкреатит, боль в суставах, тендинит, гепатоспленомегалия, поражение сетчатки, неврологические проявления. Наибольшее содержание триглицеридов характерно для хиломикронов (рис. 4).

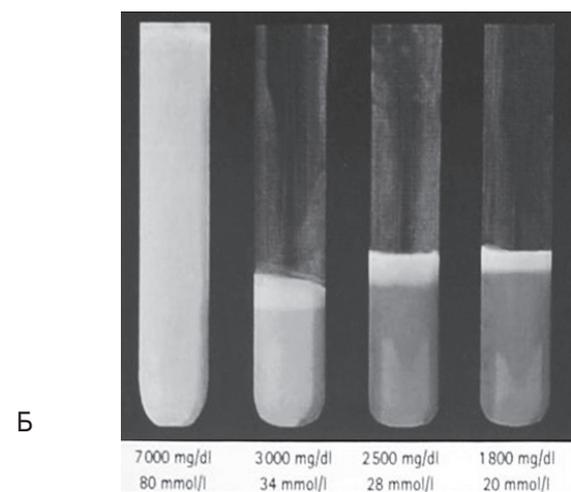


Рис. 3. Ксантомы (А) и хилез в зависимости от уровня хиломикронов в сыворотке крови (Б) (по E. Steinhagen-Thiessen, 2018 [1]).

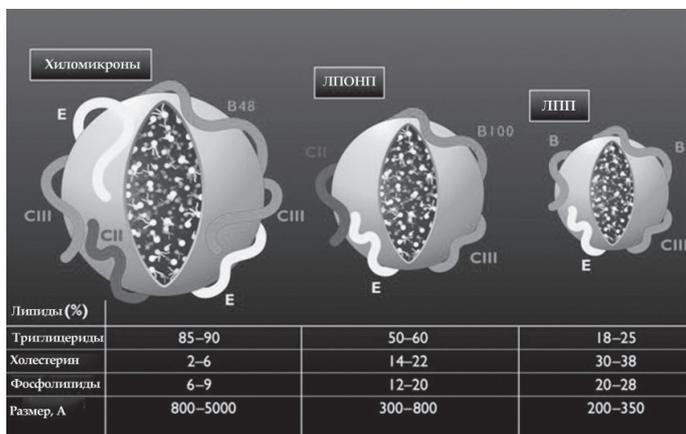


Рис. 4. Характеристики различных липопротеидов (по E. Steinhagen-Thiessen, 2018 [1]); ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности.

В настоящее время для лечения генетически детерминированного дефицита липопротеинлипазы, сопровождающегося гипертриглицеридемией, применяют алипоген (препарат Глибера). Препарат является продуктом генной инженерии, его механизм действия представлен на рис. 5.

Лекция профессора Н. U. Klog (Германия) была посвящена патогенезу и лечению гипертриглицеридемического панкреатита.

Вероятные механизмы развития панкреатита при высоком уровне хиломикронов в крови представлены ниже:

- снижение кровотока в капиллярах поджелудочной железы (ПЖ), что повышает риск ферментативной атаки липазой, фосфолипазой A₂ на лецитин и триглицериды хиломикронов непосредственно в сосудистом ложе ПЖ;
- продукты ферментативной атаки (свободные жирные кислоты, лизолецитин, моноглицериды) — детергенты, вызывающие агрегацию тромбоцитов и ишемию;
- «липолитический шторм» может происходить в сосудах других органов (почки, легкие, головной мозг), вызывая полиорганную недостаточность;

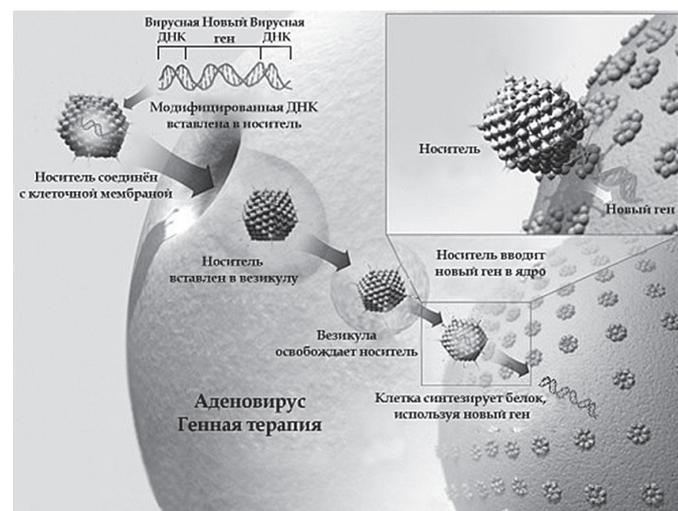


Рис. 5. Механизм действия алипогена (по E. Steinhagen-Thiessen, 2018 [1]).

- при гиперхолестеринемии риск панкреатита не повышен, т. к. гидролиз холестеролэстеразой эстеров холестерина в сосудистом русле ПЖ не происходит из-за необходимости активации фермента желчными кислотами.

Вероятность панкреатита увеличивается при употреблении жирной пищи, алкоголя, а также при ожирении. По результатам обследования 899 пациентов с гипертриглицеридемией выявлена зависимость между уровнем триглицеридов в крови и риском панкреатита, сахарного диабета, желчнокаменной болезни (рис. 6).

Профессор Н. U. Klog изложил гипотезу патогенеза панкреатита при метаболическом синдроме, которую он разрабатывал много лет и которую неоднократно публиковал (рис. 7). Прежде всего развитию и метаболического синдрома, и панкреатита как острого, так и хронического способствует

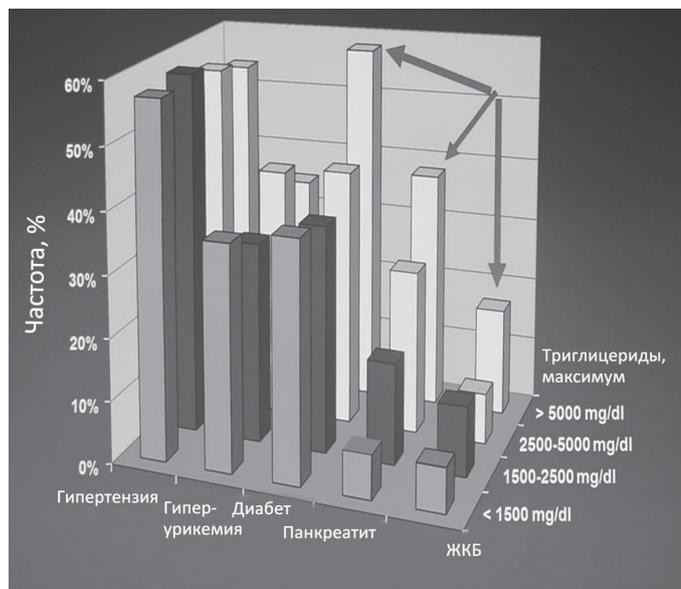


Рис. 6. Зависимость риска коморбидной патологии от уровня триглицеридов крови (по Н. U. Klor, 2018 [1]).

избыточное потребление жирной пищи, алкоголя. Этому же способствует современный «американский» стиль питания в бистро типа «Макдоналдс» и др. При развитии метаболического синдрома нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При повышении содержания эстрогенов в крови формируется антиатерогенный липидный профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется

в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестеринном, в ней формируются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска формируется папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления сахарного диабета. Таким образом формируется первое замкнутое патогенетическое кольцо. При преимущественном повышении уровня андрогенов в крови создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (второе патогенетическое кольцо). Вообще же ожирение как компонент метаболического синдрома и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается приблизительно в трети случаев у больных ожирением. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является



Примечания: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Рис. 7. Гипотеза патогенеза панкреатита при метаболическом синдроме (по Н. U. Klor, 2018 [1]).

общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатита. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Немедленные лечебные мероприятия включают голодание и плазмаферез. Сравнительная оценка методов лечения гипертриглицеридемического панкреатита представлена в таблице 1.

Специальная сессия была посвящена аутоиммунному панкреатиту. В лекции профессора М. Lohr (Швеция) были выделены особенности аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов.

Аутоиммунный панкреатит 1-го типа:

- лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит;

- повышение содержания IgG4 в крови и в ткани ПЖ (более 10 в поле зрения при большом увеличении);
 - отсутствие нейтрофилов в инфильтрате;
 - сториоформный фиброз;
 - перидуктальное воспаление;
 - облитерирующий флебит.
- Аутоиммунный панкреатит 2-го типа:
- идиопатический центропротоковый панкреатит;
 - гранулоцитарные эпителиальные повреждения;
 - отсутствие или минимальное количество IgG4 в крови и в ткани ПЖ (менее 10 в поле зрения при большом увеличении);
 - CD4+ лимфоплазматическая инфильтрация.
- Патогенез аутоиммунного панкреатита не выяснен. Предполагается участие молекулярной

Таблица 1

Сравнительная оценка методов лечения гипертриглицеридемического панкреатита (по N. Ewald et al., 2009 [7])

Лечение	Механизм действия	Комментарии	Ограничения
Плазмаферез	Прямое удаление триглицеридов как причинного фактора	Очевидный эффект, необходимо применять в ранней стадии панкреатита	Доступность ограничена, инвазивный и дорогой метод
Инсулин	Активация липопротеинлипазы, что способствует деградации хиломикрон	Полезный метод, особенно у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом с высокими показателями триглицеридов в крови	Эффективность ограничена
Гепарин	Стимуляция высвобождения эндотелиальной липопротеинлипазы	Не рекомендуется в качестве монотерапии	Повышенная деградация липопротеинлипазы и истощение ее запасов в плазме крови
Фибраты	Повышение уровня липопротеинлипазы, снижение продукции триглицеридов в печени путем индукции оксидации печеночных свободных жирных кислот и стимуляции обратного транспорта холестерина	Препараты первого выбора	Медленное начало снижения показателей триглицеридов
Омега-3 жирные кислоты	Снижение синтеза триглицеридов в печени, усиление β -окисления в пероксисомах, усиление синтеза липопротеинлипазы и ее экспрессии в жировой ткани	Мощный немедленный эффект без побочного действия	Ограничений нет
Никотиновая кислота	Снижение секреции липопротеидов очень низкой плотности	Достоверный долгосрочный эффект в отношении снижения уровня триглицеридов	Побочные эффекты (покраснение кожи), медленное начало влияния на уровень триглицеридов
Статины	Торможение синтеза холестерина	Только в сочетании с другими препаратами (фибратами), чтобы достичь синергического эффекта	Риск миопатии, не относятся к препаратам первого выбора
Средне-цепочечные триглицериды	Блокада формирования хиломикрон, индукция митохондриального β -окисления жирных кислот	Немедленное начало действия на уровень триглицеридов	Ограничений нет

мимикрии (Cag A *Helicobacter pylori* с карбоангидразой II типа). Однако в ткани ПЖ ДНК *Helicobacter pylori* не выявляют. Изучается возможное участие в патогенезе ретровируса, вируса *Varicella Zoster*, но они также в ткани ПЖ не определяются.

Эпидемиология аутоиммунного панкреатита в Европе не изучена. Однако в Европе чаще, чем в Азии, встречается аутоиммунный панкреатит 2-го типа (рис. 8).

Распределение пациентов с аутоиммунным панкреатитом по возрасту представлено на рис. 9.

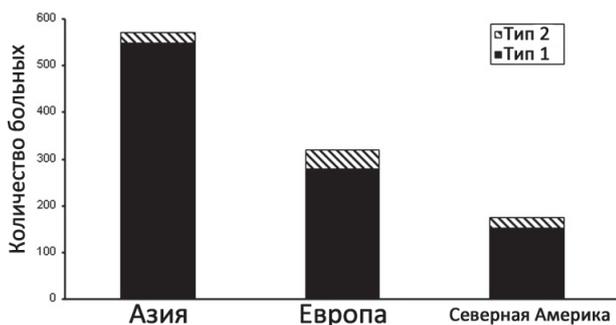


Рис. 8. Количество больных и их распределение по типам аутоиммунного панкреатита в различных регионах, вошедших в исследование P. A. Hart et al., 2013 (всего 1064 пациента с аутоиммунным панкреатитом) [14].

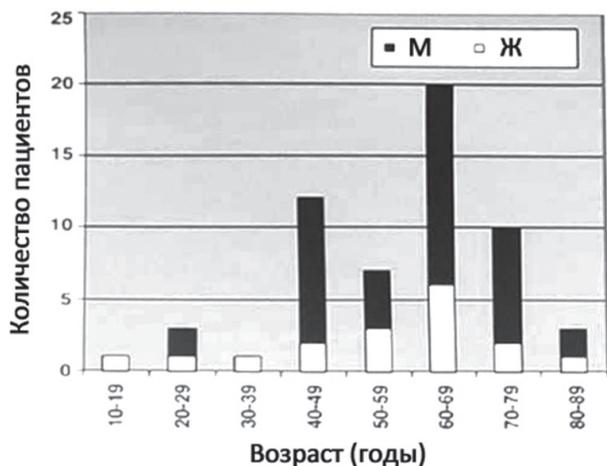


Рис. 9. Распределение больных аутоиммунным панкреатитом по возрасту (по A. Schneider et al., 2017 [16]).

Частота вовлечения других органов, по данным P. A. Viachou et al., 2011 [11], следующая:

- желчные протоки (склерозирующий холангит) – 77%;
- почки – 35%;
- лимфатические узлы – 33%;
- желчный пузырь – 16%;
- слюнные железы – 14%;
- щитовидная железа – 12%;
- артерии – 12%;
- брюшинное пространство – 9%;
- легкие – 5%;
- орбиты или слезные железы – 3%;
- брыжейка – 3%.

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) развивается в 64% случаев аутоиммунного

панкреатита 1-го типа и в 20% случаев аутоиммунного панкреатита 2-го типа [11].

В лечении лидирующее место занимают кортикостероиды, изучается эффективность урсодезоксихолевой кислоты. Важно, что под влиянием кортикостероидной терапии не только нормализуется диаметр панкреатического и общего желчного протоков, но и улучшается внешняя секреция ПЖ (рис. 10) [8].

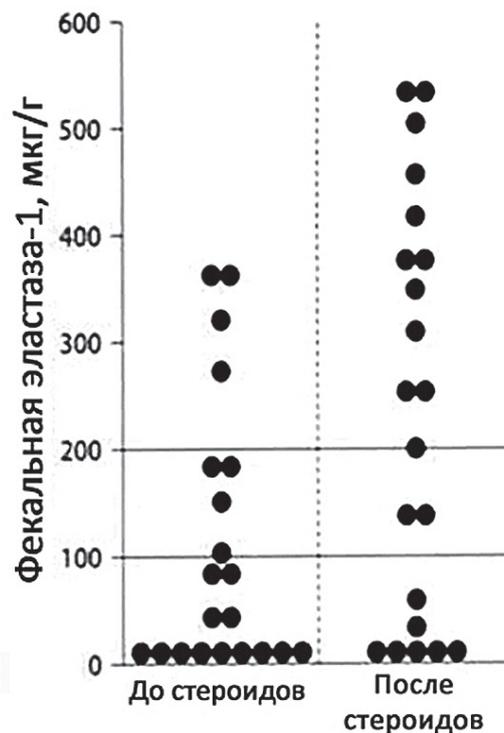


Рис. 10. Динамика внешнесекреторной функции ПЖ под влиянием лечения кортикостероидами при аутоиммунном панкреатите (по L. Frulloni et al., 2010 [8]).

Сведения о риске рака различных органов при аутоиммунном панкреатите противоречивы.

S. Wyszkovski et al. (Польша) изучили информативность иммуногистохимического определения IgG4 биоптатов фатерова соска для диагностики аутоиммунного панкреатита 1-го типа. Обследованы 175 пациентов с подозрением на аутоиммунный панкреатит. Заболевание диагностировано у 31 больного, причем иммуногистохимически IgG4 в ткани фатерова соска определялись в 67,7% случаев (у 21 больного). Что касается аутоиммунного панкреатита 2-го типа, то такой диагноз установлен только у 5 больных, а иммуногистохимически IgG4 в ткани фатерова соска определялись в 20,0% случаев (у 1 больного). Авторы считают, что иммуногистохимическое исследование биоптатов фатерова соска более доступно, чем биопсия ПЖ, и достаточно информативно для диагностики аутоиммунного панкреатита 1-го типа.

Большой интерес вызвал симпозиум компании «Abbott», посвященный вопросам диагностики и лечения ВНПЖ. Профессор L. Frulloni (Италия) прочитал лекцию о диагностике ВНПЖ. Прежде всего была подчеркнута необходимость гормонального контроля и синхронизации панкреатической секреции, эвакуации из желудка, продукции желчи для

обеспечения нормального пищеварения в дуоденальном модуле пищеварительного тракта (рис. 11).

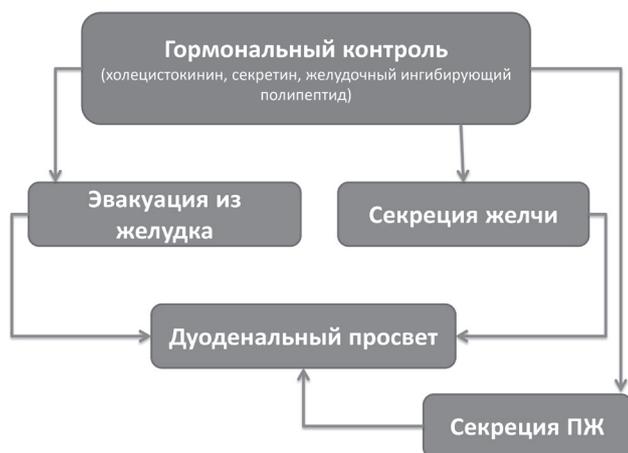


Рис. 11. Необходимость гормонального контроля и синхронизации панкреатической секреции, эвакуации из желудка, продукции желчи для обеспечения нормального пищеварения в дуоденальном модуле пищеварительного тракта (по L. Frulloni, 2018 [1]).

Принципиальные механизмы развития ВНПЖ следующие:

- уменьшение объема паренхимы ПЖ (панкреатит, опухоль ПЖ, резекция ПЖ и др.);
- обструкция панкреатического протока (кальцинаты, опухоль, стеноз и др.);
- нарушение смешивания химуса и пищеварительных секретов в дуоденальном просвете (после хирургических вмешательств, при наличии билиарной патологии и др.);
- снижение pH в дуоденальном просвете (гастринома).

Стеаторея развивается при уменьшении продукции ПЖ липазы до 10% и ниже от физиологического уровня. В этом случае необходимость заместительной ферментной терапии не вызывает сомнения. Но при легкой и умеренной ВНПЖ возникают вопросы (рис. 12).

- Имеет ли клиническое значение легкая / умеренная ВНПЖ?
- Улучшает ли заместительная терапия клинический исход легкой / умеренной ВНПЖ?
- Когда мы должны начинать лечение?

Показания для назначения заместительной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показания для заместительной ферментной терапии при ВНПЖ в соответствии с различными консенсусами [6, 13, 19, 21]

Рекомендации	Год	ВНПЖ	Количественная оценка стеатореи	Симптомы мальабсорбции	Потеря массы тела
Итальянские	2010	+	-	-	-
Немецкие	2012	+	7-15 г/сут. > 15 г/сут.	+	+
Испанские	2013	+	-	+	+
Унифицированные европейские	2017	+	-	+	+

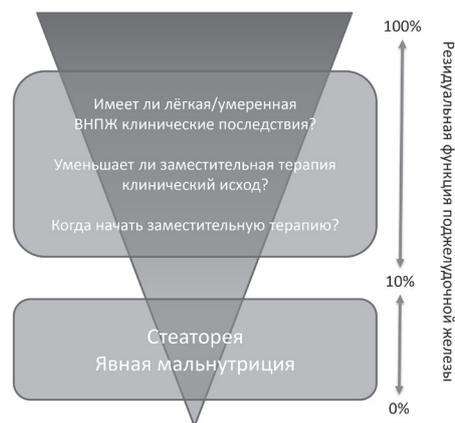


Рис. 12. Связь между степенью ВНПЖ и тактикой лечения (по L. Frulloni, 2018 [1]).

Учитывая европейские рекомендации по лечению ВНПЖ (табл. 2), а также влияние ВНПЖ на продолжительность жизни пациентов (рис. 13), заместительную терапию следует назначать уже при легкой ВНПЖ.

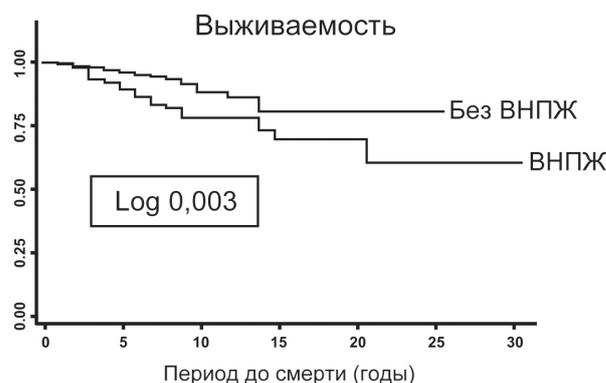


Рис. 13. Продолжительность жизни больных хроническим панкреатитом в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [2]).

Наиболее распространенными методами диагностики ВНПЖ являются количественное определение жира в кале, триглицеридный дыхательный тест и фекальный эластазный тест. Первый метод трудоемкий и применяется для научных исследований. Дыхательный тест обладает высокой информативностью, но он не везде доступен, требует значительных затрат времени. Наиболее распространенным на

практике является фекальный эластазный тест. Его преимущества:

- неинвазивный (беззондовый);
- эластаза 1 — панкреатоспецифический фермент;
- эластаза 1 подвергается минимальным изменениям при кишечном транзите;
- эластаза 1 стабильна;
- эластаза 1 легко измеряется в кале;
- нет необходимости отменять ферментные препараты;
- невысокая стоимость исследования.

Также важно, что имеет место корреляция между количеством жира в кале и показателями фекальной эластазы 1 (рис. 14, 15).

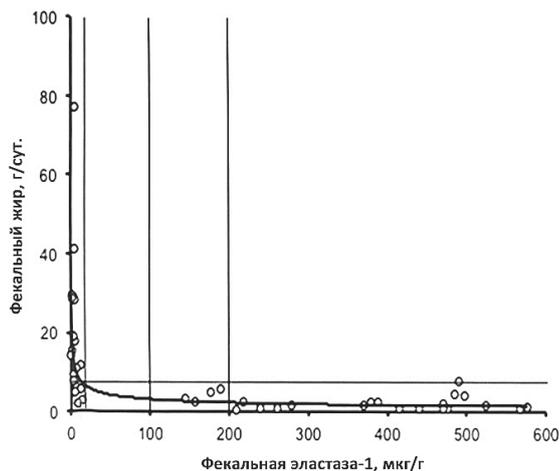


Рис. 14. Корреляция между количеством жира в кале и результатами фекального эластазного теста (по L. Benini et al., 2013 [9]).

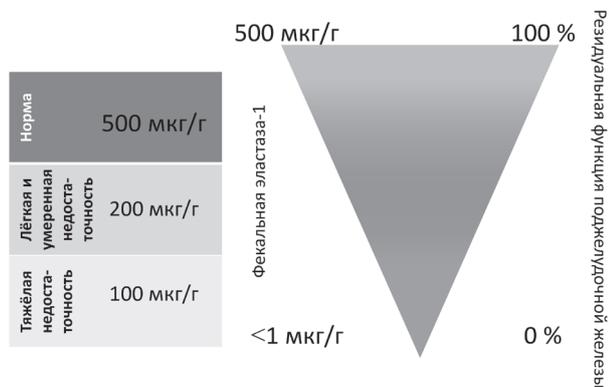


Рис. 15. Степени ВНПЖ в соответствии с результатами фекального эластазного теста (по L. Frulloni, 2018 [1]).

Во всем мире все чаще для оценки внешнесекреторной функции ПЖ применяют магнитно-резонансную томографию с секретинном.

Лекция профессора J. E. Dominguez-Munoz (Испания) была посвящена клиническим проявлениям и новым аспектам лечения ВНПЖ. ВНПЖ — это недостаточная для обеспечения нормального пищеварения секреция панкреатических ферментов и/или бикарбонатов. При ВНПЖ развивается мальабсорбция нутриентов и симптомы нутритивной недостаточности. Мальнутриция сопровождается снижением показателей циркулирующих в крови незаменимых аминокислот, жирных кислот, жирорастворимых витаминов

и микронутриентов, липопротеидов высокой плотности, аполипопротеинов А и А1. У пациентов с ВНПЖ высокие заболеваемость и смертность, частота осложнений, ассоциированных с мальнутрицией.

У таких больных в 9,2 раза по сравнению с общей популяцией повышен риск спонтанного перелома шейки бедра, в 5,8 раза — перелома позвонков, в 2,8 раза — перелома лучезапястной кости [10].

При ВНПЖ развивается саркопения. R. Shintaku et al. (2017) [20] обследовали 132 больных с заболеваниями ПЖ. С помощью компьютерной томографии измеряли объем мышечной массы (скелетных мышц), подкожной и висцеральной жировой ткани. Получено, что риск саркопии при ВНПЖ повышен в 7,39 раза по сравнению с общей популяцией ($p < 0,001$). Уменьшения объема жировой ткани не найдено.

D. de la Iglesia et al. (2017) [12] обследовали 430 больных с хроническим панкреатитом, наблюдение продолжалось ($8,3 \pm 4,6$) года. Кардиоваскулярные заболевания за этот период развились достоверно ($p < 0,001$) чаще у больных с ВНПЖ (23,0%) по сравнению с пациентами без ВНПЖ (5,3%). Кардиоваскулярные события, кроме ВНПЖ, ассоциировались с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и курением. Смертность у больных хроническим панкреатитом достоверно выше, чем в общей популяции, при этом смертность при хроническом панкреатите с ВНПЖ достоверно выше, чем без ВНПЖ (рис. 16). Риск смерти оказался повышен

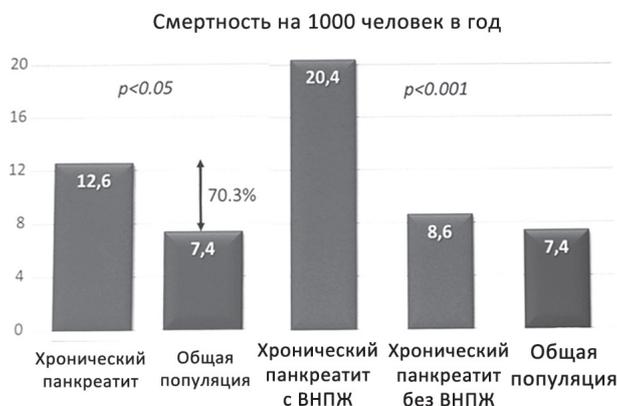


Рис. 16. Смертность при хроническом панкреатите в зависимости от наличия ВНПЖ (по D. de la Iglesia et al., 2017 [12]).

не только при ВНПЖ, но и при панкреатите алкогольной этиологии, наличии цирроза печени и/или заболеваний органов дыхания.

Лечение ВНПЖ включает полноценное питание и заместительную терапию минимикросферическими ферментными препаратами с кислотоустойчивой оболочкой (Креон). Заместительная терапия показана при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Цель заместительной ферментной терапии — устранить (предотвратить) стеаторею и связанные с мальабсорбцией симптомы, осложнения и летальность, а также обеспечить нормальный нутритивный статус. Ферментные препараты целесообразно принимать во время приема пищи,

что доказано в перекрестном исследовании J. E. Dominguez-Munoz et al. (2005) [5] (рис. 17).

Доза ферментного препарата должна быть такой, чтобы не только устранить симптомы ВНПЖ, но и нормализовать нутритивный статус пациента, т. к. доказано, что при устранении клинических симптомов (диарея, метеоризм) в значительной части случаев сохраняется дефицит нутриентов (рис. 18). Такой дозой является 40 000–50 000 Ph. U на основной прием пищи и 20 000–25 000 Ph. U на промежуточный прием пищи.

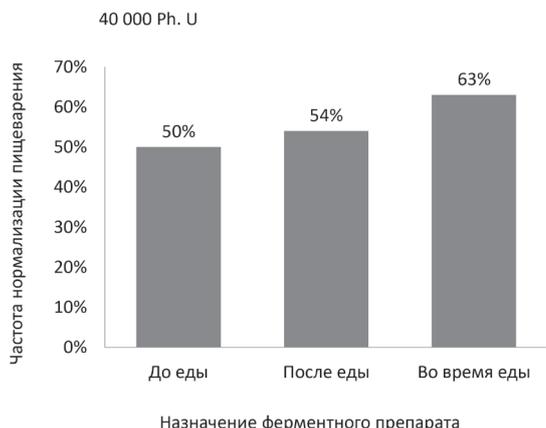


Рис. 17. Нормализация пищеварения достигается чаще при приеме ферментных препаратов во время еды (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2005 [5]).

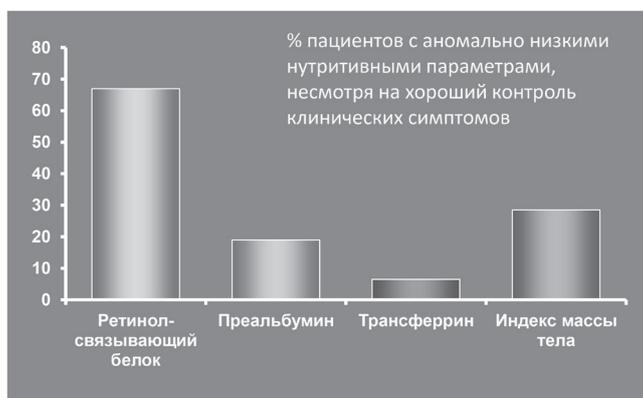


Рис. 18. Частота дефицита нутриентов у больных с ВНПЖ при назначении дозы ферментных препаратов, устраняющей клинические проявления (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2007 [4]).

При недостаточной эффективности заместительной терапии следует увеличить дозу ферментного препарата (удвоить или утроить) и/или добавить ингибитор протонной помпы (рис. 19А). Причиной недостаточного эффекта может быть синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, при котором происходит закисление просвета кишки (рис. 19Б).

Среди пациентов с ВНПЖ следует обратить внимание на тех больных, у которых при проведении заместительной терапии нутритивные показатели хотя и входят в границы нормы, но их уровень ниже 25% нормы и, особенно, ниже 10% нормы. Такие пациенты имеют риск смерти выше, чем больные с более высоким уровнем в рамках нормы (рис. 20).

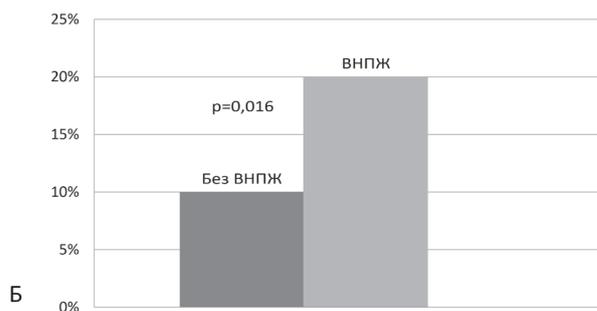
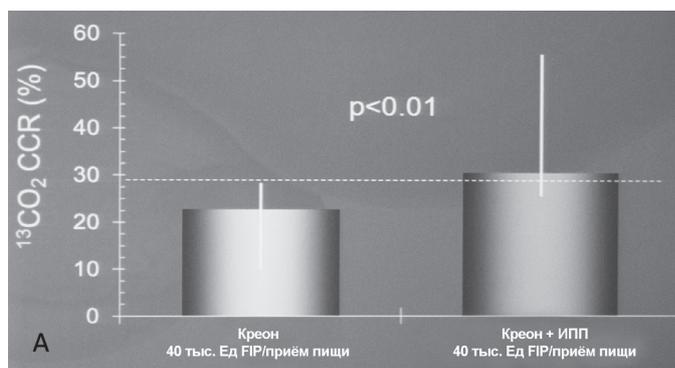


Рис. 19. Недостаточная эффективность ферментных препаратов.

А. Повышение эффективности заместительной ферментной терапии при назначении ингибитора протонной помпы (по результатам триглицеридного дыхательного теста) (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2006 [15]); ИПП — ингибитор протонной помпы.

Б. Частота синдрома избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите (по Н. М. Ni Chonchubhair et al., 2018 [17]).

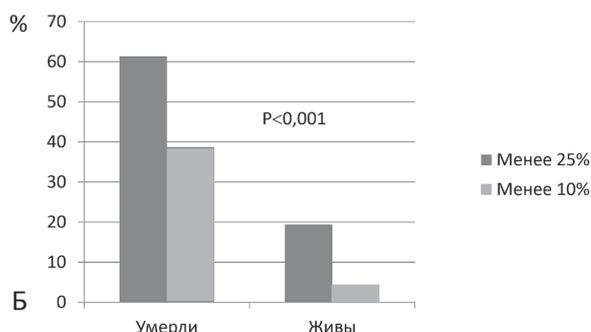
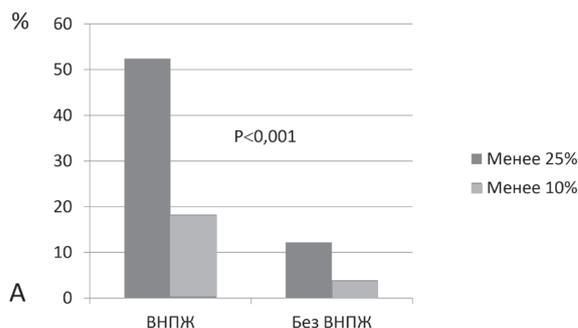


Рис. 20. Частота нутритивных показателей ниже 25% и ниже 10% нормы у больных хроническим панкреатитом с и без ВНПЖ (А), а также ассоциация этих показателей с летальным исходом и выживанием (Б) (по D. de la Iglesia et al., 2017 [12]).

Профессор К. Roberts (Великобритания) прочитал лекцию о заместительной ферментной терапии при раке ПЖ. Прежде всего было отмечено, что ВНПЖ неизбежно развивается при раке ПЖ вследствие сдавления панкреатического протока, деструкции паренхимы. Кахексия развивается также вследствие интоксикации, снижения аппетита, химио- и лучевой терапии, нарушения физиологических взаимосвязей органов пищеварения после оперативных вмешательств и т. д. При нерезектабельном раке головки ПЖ показатели фекальной эластазы 1 снижаются в среднем на 10,2% в месяц [18]. После хирургического лечения ВНПЖ обычно усугубляется вследствие резекции ткани ПЖ. При этом особое внимание следует уделять заместительной ферментной терапии минимикросферическим ферментным препаратом (Креон). На основании данных доказательных исследований лектор сделал вывод о том, что заместительная терапия способствует повышению выживаемости, удлинению продолжительности жизни, уменьшению выраженности симптомов и повышению качества жизни пациентов с резектабельным и нерезектабельным раком ПЖ.

S. S. Olesen et al. (Дания) провели одноцентровое исследование, в которое были включены 186 больных хроническим панкреатитом. Выполняли биоимпедансометрию, динамометрию, антропометрию, оценивали качество жизни. Наблюдение длилось 12 месяцев. Саркопения выявлена в 18,3% случаев, причем сниженный индекс массы тела определялся только в 29% среди пациентов с саркопенией. В остальных 71% случаев индекс массы тела был нормальным или повышенным. Саркопения

ассоциировалась с наличием ВНПЖ, курением, лечением опиоидами. При выявлении саркопении у больных были снижены показатели общего здоровья и физического функционирования. При наблюдении за пациентами оказалось, что при наличии саркопении увеличивались частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре, летальность.

F. Erchinger et al. (Норвегия) изучили у 10 больных хроническим панкреатитом с ВНПЖ и 12 здоровых добровольцев коэффициент абсорбции жира и коэффициент абсорбции энергии до и после заместительной ферментной терапии в течение 5 недель в возрастающих дозах до 200 000 Ph. U в сутки. Показано, что ферментная терапия способствует достоверному увеличению обоих коэффициентов у больных, но не влияет на показатели здоровых (рис. 21).

Привлекла внимание работа A. Sheel et al. (Великобритания) о прогрессировании минимальных изменений ПЖ при эндосонографии до развития хронического панкреатита. В рамках ретроспективного одноцентрового когортного исследования обследованы 40 пациентов с минимальными изменениями ПЖ. Наблюдение длилось более трех лет. У 12 (30%) больных развился хронический панкреатит. Из них 8 (67%) злоупотребляли алкоголем, 10 (83%) были интенсивными курильщиками. Эти же пациенты чаще нуждались в хирургическом лечении, у них развивалась ВНПЖ, была более высокой летальность, чем у тех пациентов с хроническим панкреатитом, которые не злоупотребляли алкоголем и не курили.

D. H. Kang et al. (Южная Корея) изучили связь гиперэхогенности ПЖ (по данным

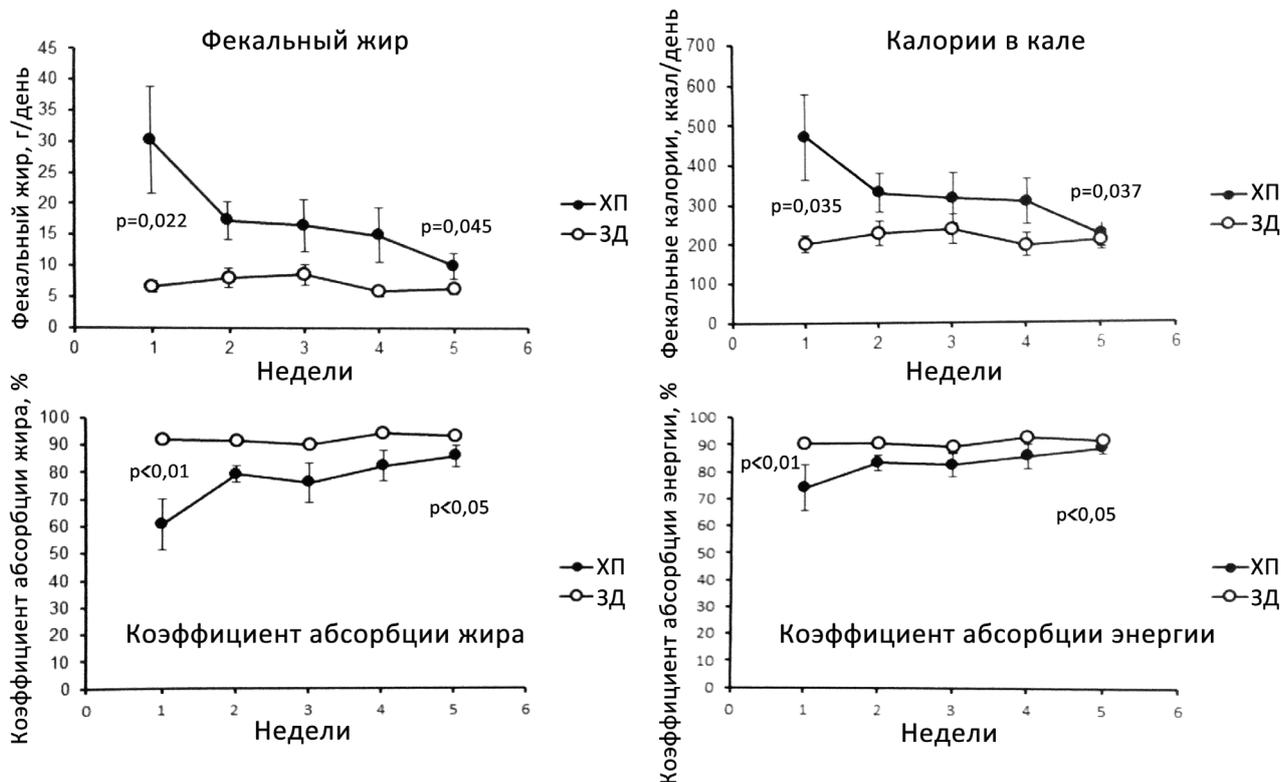


Рис. 21. Динамика показателей потери и абсорбции жира и энергии у больных хроническим панкреатитом и здоровых людей при приеме ферментных препаратов в возрастающих дозах (по F. Erchinger et al., 2018 [1]); ХП — хронический панкреатит, ЗД — здоровые добровольцы.

эндосонографического исследования) с ожирением. Обследованы 248 пациентов с гиперэхогенностью ПЖ. Объем висцеральной жировой ткани оценивали по результатам компьютерной томографии. Ожирение, возраст старше 60 лет, стеатоз печени, сахарный диабет, гиперхолестеринемия оказались независимыми факторами риска гиперэхогенности ПЖ. Увеличение объема висцерального жира также оказалось фактором риска гиперэхогенности ПЖ.

Исследование A. Szentesi et al. (Венгрия) было посвящено компонентам метаболического синдрома как факторам риска ухудшения течения острого панкреатита. Обследованы 1435 больных с острым панкреатитом и различным количеством компонентов метаболического синдрома. Артериальная гипертензия и гиперлипидемия — независимые факторы риска осложнений острого панкреатита. Кроме того, артериальная гипертензия ассоциируется с большей тяжестью течения заболевания. Чем больше компонентов метаболического синдрома имеют место у больного, тем тяжелее течение острого панкреатита.

M. Vlaho et al. (Чехия) изучали состояние ПЖ при метаболическом синдроме. Обследованы 35 больных, у 21 (60%) из которых диагностирована неалкогольная жировая болезнь ПЖ (гиперэхогенность ПЖ, гипертриглицеридемия). По мнению авторов, эта проблема актуальна и требует дальнейшего изучения.

Информативность определения панкреатической изоамилазы крови для диагностики хронического панкреатита отметили S. S. Olesen et al. (Дания). В исследование был включен 121 пациент с хроническим панкреатитом и 94 здоровых человека. Уровень панкреатической изоамилазы ниже 17,3 U/l был специфичен (94%) и умеренно чувствителен для диагностики хронического панкреатита (56%). Выявлена корреляция между показателями изоамилазы крови и длительностью панкреатита, наличием ВНПЖ и сахарного диабета (рис. 22). Сделан вывод, что панкреатоспецифическая изоамилаза информативна для диагностики хронического панкреатита и ВНПЖ.

D. V. Valaban et al. (Румыния) обследовали 102 пациента с панкреатогенным сахарным диабетом. Из них 46 (45%) страдали хроническим панкреатитом, 45 (44%) опухолями ПЖ (33 — солидные опухоли, 12 — кистозные опухоли), 6 (6%) перенесли резекцию ПЖ, 5 (5%) указывали на панкреонекроз в анамнезе. Авторы отметили, что у примерно двух третей больных с раком ПЖ развивается нарушение толерантности к глюкозе. В трети случаев

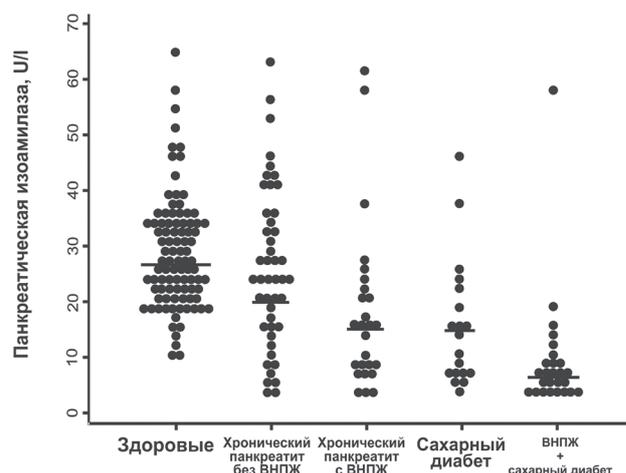


Рис. 22. Показатели панкреатической изоамилазы крови у здоровых людей, при хроническом панкреатите, сахарном диабете (по S. S. Olesen et al., 2018 [1]).

рака ПЖ диагностируют впервые выявленный сахарный диабет. У больных старше 60 лет с впервые выявленным сахарным диабетом следует проводить скрининг рака ПЖ.

Ю. А. Шеховцова с соавт. (Харьков, Украина) в устном докладе сообщила о связи между адипоцитокинемией и антропометрическими данными у больных с сочетанием хронического панкреатита и сахарного диабета 2-го типа. Обследованы 60 пациентов и 20 здоровых людей. Найдены корреляции между индексом массы тела и показателями аполипопротеина крови.

Устный доклад А. В. Ротаря с соавт. (Черновцы, Украина) был посвящен прогнозу и ранней диагностике инфекционных осложнений острого некротизирующего панкреатита. У 70 пациентов изучали показатели эндотоксина, пресепсина (высокочувствительный маркер бактериальных осложнений панкреатита), прокальцитонина, С-реактивного белка, секреторного CD14, интерлейкина 6 в сыворотке крови при поступлении в стационар и в динамике лечения в сопоставлении с оценкой тяжести панкреатита по шкале APACHE II, результатами бактериологического исследования ткани ПЖ. Оказалось, что высокий уровень секреторного CD14 при поступлении в стационар и через 72 часа от начала заболевания ассоциируется с развитием инфицированного некротического панкреатита.

Юбилейная 50-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов в Берлине была интересной, информативной, насыщенной как с научной точки зрения, так и с точки зрения общения с коллегами. Встреча в Киеве в 2022 г. «не за горами». Начинаем готовиться.

Литература:

1. 50th European Pancreatic Club (EPC) meeting // *Pancreatol.* — 2018. — Vol. 18, No 4S. — P. S1–S188.
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 // *Pancreatol.* — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S80.
3. Chylomicronemia risk factors ranked by importance for the individual and community in 108 711 women and men / S. B. Pedersen, A. Varbo, A. Langsted, B. G. Nordestgaard // *J. Intern. Med.* — 2018. — Vol. 283, No 4. — P. 392–404.
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, M. Iglesias-Rey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 4. — P. 484–488.
5. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, No 8. — P. 993–1000.
6. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis / A. Hoffmeister, J. Mayerle, C. Beglinger [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 53, No 12. — P. 1447–1495.
7. Ewald N. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management / N. Ewald, P. D. Hardt, H. U. Kloer / *Curr. Opin. Lipidol.* — 2009. — Vol. 20, No 6. — P. 497–504.
8. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment / L. Frulloni, C. Scattolini, A. M. Katsotourchi [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10, No 2–3. — P. 129–133.
9. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection / L. Benini, A. Amodio, P. Campagnola [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 38–42.
10. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A. S. Tignor, B. U. Wu, T. L. Whitlock [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 12. — P. 2680–2686.
11. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations / P. A. Vlachou, K. Khalili, H. J. Jang [et al.] // *Radiographics.* — 2011. — Vol. 31, No 5. — P. 1379–1402.
12. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / D. de la Iglesia, N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2017. — Epub ahead of print.
13. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. S381–406.
14. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis / P. A. Hart, T. Kamisawa, W. R. Brugge [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62, No 12. — P. 1771–1776.
15. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey, M. Vilarino-Insua // *Gut.* — 2006. — Vol. 55, No 7. — P. 1056–1057.
16. Prevalence and incidence of autoimmune pancreatitis in the population living in the southwest of Germany / A. Schneider, H. Michaely, C. Weiss [et al.] // *Digestion.* — 2017. — Vol. 96, No 4. — P. 187–198.
17. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI) / H. M. Ni Chonchubhair, Y. Bashir, M. Dobson [et al.] // *Pancreatol.* — 2018. — Vol. 18, No 4. — P. 379–385.
18. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, J. de Wit [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48, No 5. — P. e43–46.
19. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) / E. de-Madaria, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 36, No 6. — P. 422–436.
20. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease / R. Shintakuya, K. Uemura, Y. Murakami [et al.] // *Pancreatol.* — 2017. — Vol. 17, No 1. — P. 70–75.
21. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *UEG Journal.* — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 1–47.

УДК 616.37

RU **Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)**

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹,
А. Е. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, Л. А. Ярошенко¹,
А. В. Юрьева¹, В. С. Рахметова²**

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

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

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

EN **News of European pancreatology (by materials of the 50th meeting of European Pancreatic Club)**

**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich¹,
A. Y. Klochkov¹, P. G. Fomenko¹, L. A. Yaroshenko¹,
A. V. Yuryeva¹, V. S. Rakhmetova²**

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University Astana, Kazakhstan

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

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

УДК 616.37

UA **Новини Європейської панкреатології (за матеріалами 50-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів)**

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Г. М. Лукашевич¹,
О. Є. Клочков¹, П. Г. Фоменко¹, Л. О. Ярошенко¹,
А. В. Юр'єва¹, В. С. Рахметова²**

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

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

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

Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие?

C. Sperti, L. Moletta

Отделение хирургии, онкологии и гастроэнтерологии, Третья хирургическая клиника, Университет Падуи, Италия

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза 1, панкреатические функциональные тесты, стеаторея

Основная рекомендация: классификация хронического панкреатита (ХП) эффективна при планировании адекватной диагностики и контроля заболевания, особенно для раннего выявления и профилактики осложнений. Определение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) является необходимым для определения тяжести ХП по современной классификации, а определение фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) является лучшим методом с точки зрения простоты и чувствительности для определения экзокринной функции ПЖ. Однако чувствительность эластазы 1 низкая на ранней стадии ХП, и необходимы новые диагностические инструменты или комбинации различных методов для лучшего определения состояния функции ПЖ.

Введение. ХП является наиболее распространенной причиной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) [5]. Каждый пациент с впервые выявленным ХП должен пройти скрининг ВНПЖ, и кроме того, пациентам с ХП ежегодно должна проводиться оценка состояния внешнесекреторной функции ПЖ до появления явных клинических симптомов. ВНПЖ может привести к снижению качества жизни, стеаторее, болям в животе и мальабсорбции, и ранняя диагностика ВНПЖ важна для предупреждения осложнений, связанных с мальнутрицией. В настоящее время для диагностики ВНПЖ доступны многие тесты, но каждый из них имеет некоторые ограничения. Как следствие, ВНПЖ все еще недостаточно диагностируется и недостаточно лечится. В дополнение к клинической значимости ВНПЖ, ее важно оценивать для определения стадии. Классификация M-ANNHEIM — новая система для определения стадии и тяжести ХП [13]. Классификация M-ANNHEIM основана на категоризации, включающей этиологические факторы, клиническую стадию и тяжесть ХП. Данная система представляет собой

простой, объективный, точный и неинвазивный способ, который сочетает оценку влияния и взаимодействия нескольких факторов риска на течение заболевания. Эти множественные (М) факторы риска включают потребление алкоголя (А), курение (никотин — N), нутритивные факторы (N), наследственные факторы (H), эфферентные факторы, касающиеся панкреатического протока (E), иммунологические факторы (I) и различные редкие и метаболические (M) факторы [13].

По классификации M-ANNHEIM течение ХП делится на бессимптомную фазу (стадия 0) и симптоматическую фазу (I, II, III, IV стадии) заболевания [13]. Симптоматическая фаза представляет собой период клинически очевидного хронического воспаления ПЖ. Оценка симптоматических стадий ХП основана на определении выраженности боли и наличия и степени ВНПЖ [13]. Оценка ВНПЖ необходима для подтверждения диагноза и назначения соответствующего лечения заболевания. Фактически, диагноз ВНПЖ подразумевает заместительную ферментную терапию (ЗФТ). Важно выполнять мониторинг эффективности лечения для предупреждения осложнений ХП. Только несколько исследований в литературе сравнивали различные диагностические потенциалы тестов для оценки ВНПЖ, и доступны только немногочисленные данные для определения их роли в определении стадии ХП.

Анализ исследования. M. G. Kamath et al. [1] опубликовали результаты проспективного анализа, сравнивающего два теста для диагностики ВНПЖ с целью использования в классификации M-ANNHEIM. В это исследование были включены 116 пациентов с ХП. ВНПЖ анализировали по значению ФЭ-1, а экскрецию фекальных жиров — методом кислотного стеатокрита. На основании результатов двух тестов пациенты были классифицированы

в соответствии со стадиями M-ANNHEIM. Среди 116 пациентов с ХП наличие ВНПЖ у 61 (52,5%) и 79 (68,1%) пациентов было диагностировано методами кислотного стеатокрита и ФЭ-1 соответственно. Между стадиями M-ANNHEIM наблюдалось статистически значимое различие как по кислотному стеатокриту, так и по ФЭ-1. Авторы пришли к выводу, что оценка ФЭ-1 позволяет лучше определить стадию ХП по классификации M-ANNHEIM, поскольку этим методом диагностировали большее количество случаев ВНПЖ. Авторы рекомендуют использование теста ФЭ-1 для определения стадии ХП с помощью классификации M-ANNHEIM. Исследование M. G. Kamath et al. [1] интересно, так как оно даёт рекомендации по диагностике ВНПЖ, которая все еще остается диагностической проблемой у пациентов с ХП.

Идеальный тест для диагностики ВНПЖ должен быть точным, неинвазивным, доступным и выполнимым. В нашем Центре за 20 лет мы наблюдали 325 пациентов с диагнозом ХП, и среди них 253 подверглись хирургическому вмешательству [12, 15]. За этот период использовались различные тесты для диагностики ВНПЖ (экскреция фекального жира, тест с парааминобензойной кислотой, коэффициент абсорбции жира (КАЖ), фекальный хиомотрипсин) [4, 12, 15], и в последние годы они были заменены тестом ФЭ-1.

В настоящее время для диагностики ВНПЖ доступны две различные группы тестов (прямые и непрямые) [5] (табл. 1). Среди прямых тестов наиболее чувствительный метод — аспирация панкреатического секрета во время введения секретина-холецистокинина / церулеина (секретин-панкреозиминный / церулеиновый тест) [10]. Однако этот тест является инвазивным и он доступен только в нескольких специализированных центрах [10]. Среди непрямых тестов наиболее часто используются КАЖ, определение ФЭ-1 и кислотный стеатокрит [10]. FDA одобрило методы лечения ВНПЖ на основании данных рандомизированных исследований,

в которых для диагностики ВНПЖ использовали КАЖ [3]. КАЖ также эффективен для мониторинга ЗФТ. Определение КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в сутки, в течение пяти дней и сбора всего стула в течение последних трех дней [6]. КАЖ < 93% считается патологическим [6]. Однако этот тест сложен для выполнения; трудно контролировать количество потребляемого жира, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а сбор фекалий неприятен и сложен для пациентов. ФЭ-1 оценивает внешнюю секрецию ПЖ косвенно. Этот тест легко доступен, широко применим и требует только небольшого образца стула для анализа [7]. Однако тест ФЭ-1 не может исключить легкую или умеренную ВНПЖ, и отсутствует консенсус относительно идеальной градации степени ВНПЖ у пациентов с ХП: предложены показатели < 15 мкг/г, 50 мкг/г, 100 мкг/г и 200 мкг/г, но наиболее часто для разделения нормы и ВНПЖ применяют порог 200 мкг/г [16]. Метод кислотного стеатокрита — это количественное измерение жира, выраженное в виде процента от всего центрифугированного образца гомогенизированного стула; он хорошо коррелирует с количественной оценкой фекального жира за 72 часа [11]. Однако кислотный стеатокрит имеет некоторые недостатки, которые включают отсутствие стандартизации теста и возможное влияние количества потребления жира во время сбора образцов [11].

В настоящее время доступны другие тесты. ¹³C-смешанный триглицеридный дыхательный тест является допустимой альтернативой КАЖ как для диагностики ВНПЖ, так и для оценки эффективности ЗФТ в клинической практике [2]. Модификации теста могут позволить выявить легкую и умеренную ВНПЖ [2]. Однако тест также имеет ограничения с точки зрения специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира), он не имеет широкой доступности, поскольку он коммерциализируется только в нескольких европейских странах. Объем секреции ПЖ может

Таблица 1

Преимущества и недостатки функциональных тестов для диагностики ВНПЖ

Тест	Преимущества	Недостатки
Аспирация панкреатического содержимого (секретин-панкреозиминный / церулеиновый тест)	Высокая чувствительность	Инвазивный, доступен только в специализированных центрах
КАЖ	«Золотой стандарт», эффективен для мониторинга ЗФТ	Необходимость строгой диеты; неприятный и длительный сбор стула; невозможность параллельной ЗФТ
ФЭ-1	Легкость выполнения, широкая доступность, отсутствие необходимости прекращения ЗФТ	Низкая чувствительность при легкой ВНПЖ; отсутствие точно определённой нормы
Кислотный стеатокрит	Хорошая корреляция с КАЖ	Отсутствие стандартизации; влияние потребления жиров с пищей
¹³ C-смешанный триглицеридный дыхательный тест	Хорошая чувствительность при определении легкой и умеренной ВНПЖ, эффективен в мониторинге ЗФТ	Доступен только в специализированных центрах, ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира

оцениваться полуколичественно с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с секретинном (с-МРХПГ) [14]. Оценка секреции ПЖ по этой методике коррелирует с ФЭ-1, однако чувствительность с-МРХПГ при ВПЖ составляет всего 69% [14]. Кроме этого, имеются ограниченные доказательства, поддерживающие применение с-МРХПГ для диагностики ВПЖ в клинической практике.

В заключение: доступны многие тесты для диагностики и оценки ВПЖ при ХП, но каждый тест имеет некоторые ограничения и недостатки. В частности, необходим информативный неинвазивный метод дифференцирования легкой и умеренной ВПЖ в клинической практике. Для поиска идеального метода диагностики ВПЖ нужны дальнейшие исследования.

Перспектива. Точное определение стадии панкреатита имеет решающее значение для изучения как течения болезни, так и эффекта лечения. Исследование M. G. Kalmath et al. [1] сравнивало кислотный стеатокат и ФЭ-1, тогда как другие стандартные тесты,

такие как КАЖ или ¹³C-смешанный триглицеридный дыхательный тест, не рассматривались. Было бы интересно в будущем всесторонне изучить и сравнить информативность этих тестов. Более того, разумно полагать, что дополнительное использование биомаркеров может улучшить системы классификации, и в будущих исследованиях этот аспект должен быть изучен. В последнее время сообщается, что уровень белка-хемоаттрактанта 1 моноцитов сыворотки крови был ниже у пациентов с ХП и ВПЖ по сравнению с пациентами с ХП без ВПЖ [8]. Недавно была предложена панель из шести сывороточных микроРНК в качестве потенциального эффективного исследования для диагностики ХП, особенно для ранней диагностики заболевания [9]. Будущие исследования, касающиеся ассоциации тестов, таких как функциональные тесты ПЖ, биомаркеры или радиологическая и/или эндоскопическая визуализация, могут быть полезными для ранней диагностики ХП.

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

Литература:

1. Comparing acid steatocrit and faecal elastase estimations for use in M-ANNHEIM staging for pancreatitis / M. G. Kamath, C. G. Pai, A. Kamath, A. Kurien // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23. — P. 2217–2222.
2. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: ¹³C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase / V. Gonzalez-Sanchez, R. Amrani, V. Gonzalez [et al.] // *Pancreatol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 580–585.
3. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis / B. C. Trapnell, K. Maguiness, G. R. Graff [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* — 2009. — Vol. 8. — P. 370–377.
4. Efficacy of a pancreatic enzyme formulation in the treatment of steatorrhea in patients with chronic pancreatitis / C. Pasquali, P. Fogar, C. Sperti [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1996. — Vol. 57. — P. 358–365.
5. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.]; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7930–7946.
6. Hart P. A. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency / P. A. Hart, D. L. Conwell // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 13. — P. 347–353.
7. Lankisch P. G. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation / P. G. Lankisch // *Int. J. Pancreatol.* — 1993. — Vol. 14. — P. 9–20.
8. Monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor-beta1, nerve growth factor, resistin and hyaluronic acid as serum markers: comparison between recurrent acute and chronic pancreatitis / M. G. Kamath, C. G. Pai, A. Kamath, A. Kurien // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2016. — Vol. 15. — P. 209–215.
9. Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of chronic pancreatitis / L. Xin, J. Gao, D. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — P. 40019.
10. Physiological evaluation of the severity of pancreatic exocrine dysfunction during endoscopy / S. J. O'Keefe, S. Stevens, R. Lee [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 35. — P. 30–36.
11. Ramakrishna B. S. The steatocrit as a measure of fecal fat excretion: uses and pitfalls / B. S. Ramakrishna // *Indian J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 195–197.
12. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph Eur. minimicrospheres (Creon 25 000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37. — P. 691–702.
13. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
14. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis / A. Madzak, S. S. Olesen, I. S. Haldorsen [et al.] // *Pancreatol.* — 2017. — Vol. 17. — P. 228–236.
15. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis / S. Pedrazzoli, C. Pasquali, S. Guzzinati [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12. — P. 1930–1937.
16. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl; HaPanEU/UEG Working Group // *United European Gastroenterol. J.* — 2017. — Vol. 5. — P. 153–199.

УДК 616.37-002-072.7

RU **Определение стадии хронического панкреатита при помощи функциональных тестов оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы: какие тесты лучшие?**

C. Sperti, L. Moletta

Отделение хирургии, онкологии и гастроэнтерологии, Третья хирургическая клиника, Университет Падуи, Италия

Статья опубликована в журнале World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешне-секреторная недостаточность поджелудочной железы, фекальная эластаза 1, панкреатические функциональные тесты, стеаторея

Хронический панкреатит (ХП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), сопровождающееся прогрессирующим фиброзом органа, экзокринной и эндокринной недостаточностью ПЖ. Хотя результаты визуализации ПЖ при ХП хорошо известны, их корреляция с состоянием экзокринной функции ПЖ не очевидна, особенно на ранней стадии заболевания. Существует много клинических классификаций ХП на основании этиологических и клинических факторов и тяжести заболевания. Недавно была предложена новая классификация ХП: классификация на основе множественных факторов риска M-ANNHEIM, которая включает этиологию, классификацию по стадии и клинической степени тяжести. Однако более точное определение тяжести ХП требует правильного определения состояния экзокринной функции ПЖ и коэффициента абсорбции жира. Недавно M. G. Kamath et al. (2017) продемонстрировали, что оценка экзокринной функции ПЖ при помощи кислотного стеатокрита и фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) информативна, но ФЭ-1 позволяет диагностировать панкреатическую недостаточность на более ранней стадии заболевания по классификации M-ANNHEIM. Таким образом, ФЭ-1 является более точным тестом для определения экзокринной недостаточности ПЖ и для диагностирования ХП по классификации M-ANNHEIM. Но ФЭ-1 имеет низкую чувствительность при диагностике экзокринной недостаточности ПЖ на ранней стадии заболевания.

УДК 616.37-002-072.7

UA **Визначення стадії хронічного панкреатиту за допомогою функціональних тестів оцінки функції підшлункової залози: які тести найкращі?**

C. Sperti, L. Moletta

Відділення хірургії, онкології і гастроентерології, Третя хірургічна клініка, Університет Падуї, Італія

Стаття опублікована в журналі World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, фекальна еластаза 1, панкреатичні функціональні тести, стеаторея

Хронічний панкреатит (ХП) — запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що супроводжується прогресуючим фіброзом органу, екзокринною та ендокринною недостатністю ПЗ. Хоча результати візуалізації ПЗ при ХП добре відомі, їх кореляція зі станом екзокринної функції ПЗ не є очевидною, особливо на ранній стадії захворювання. Існує багато клінічних класифікацій ХП на підставі етіологічних і клінічних факторів і тяжкості захворювання. Нещодавно була запропонована нова класифікація ХП: класифікація на основі множинних факторів ризику M-ANNHEIM, яка включає етіологію, класифікацію за стадією і клінічним ступенем тяжкості. Однак точніше визначення тяжкості ХП вимагає правильного визначення стану екзокринної функції ПЗ і коефіцієнта абсорбції жиру. Нещодавно M. G. Kamath et al. (2017) продемонстрували, що оцінка екзокринної функції ПЗ за допомогою кислотного стеатокрита та фекальної еластази 1 (ФЕ-1) інформативна, але ФЕ-1 дозволяє діагностувати панкреатичну недостатність на більш ранній стадії захворювання за класифікацією M-ANNHEIM. Таким чином, ФЕ-1 є точнішим тестом для визначення екзокринної недостатності ПЗ і для діагностування ХП за класифікацією M-ANNHEIM. Але ФЕ-1 має низьку чутливість при діагностиці екзокринної недостатності ПЗ на ранній стадії захворювання.

EN **Staging chronic pancreatitis with exocrine function tests: are we better?**

C. Sperti, L. Moletta

Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, 3rd Surgical Clinic, University of Padua, Italy

World J. Gastroenterol. — 2017. — Vol. 23, No 38. — P. 6927–6930

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, fecal elastase 1, pancreatic function tests, steatorrhea

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory disease of the pancreas evolving in progressive fibrotic disruption of the gland with exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. Although imaging features of CP are well known, their correlation with exocrine pancreatic function tests are not obvious, particularly in the early stage of the disease. There are many clinical classification of CP, all suggested for better distinguish and manage different forms based on etiological and clinical factors, and severity of the disease. Recently, a new classification of CP has been suggested: the M-ANNHEIM multiple risk factor classification that includes etiology, stage classification and degree of clinical severity. However, more accurate determination of clinical severity of CP requires a correct determination of exocrine function of the pancreas and fecal fat excretion. Recently, Kamath et al. (2017) demonstrated that the evaluation of exocrine pancreatic function by acid steatocrit and fecal elastase 1 (EF-1) was helpful, but EF-1 was able to detect exocrine pancreatic insufficiency in more patients, upgrading some patients in higher stage of disease according to M-ANNHEIM classification. So, EF-1 is a more accurate test to determine exocrine pancreatic insufficiency and to stage chronic pancreatitis in the M-ANNHEIM classification. On the contrary, EF-1 determination shows low sensitivity in detecting exocrine pancreatic insufficiency in early stage of the disease.

Про особливості фармакотерапії хронічного панкреатиту (огляд літератури)

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисфункція жовчного міхура, сфінктера Одді, анальгетичні, спазмолітичні препарати, Креон, інгібітори протонної помпи, рифаксимін, Лактіале

Терапевтична стратегія щодо хронічного панкреатиту (ХП) включає відмову від тютюнокуріння, використання наркотичних засобів, алкоголю; дотримання дієти; купірування абдомінального болю, кінетичних, кислототвірних, мукоциліарних порушень з боку слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК); корекцію і попередження прогресування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) та надлишкового бактеріального росту, дисбактеріозу. За відсутності ефективності пропонуються хірургічні втручання (за умов розширення дуктулярної системи ПЗ) [5].

Для ефективного протибольового впливу необхідно пам'ятати про такі механізми панкреатичного болю:

- хвороби «малих проток» (запально-деструктивні зміни паренхіми, інтерстицію, капсули ПЗ; підвищення тиску в тканині ПЗ (завдяки розтягненню капсули); ішемія ПЗ, зокрема за абдомінальної ішемії; псевдокісти та кісти ПЗ);
- хвороби «великих проток» (біль викликається внутрішньопотоковою гіпертензією або деструкцією протокового епітелію);
- біль, який виникає завдяки зовнішньосекреторній недостатності ПЗ;
- парапанкреатичний біль (парапанкреатит, парапанкреатичний і перипанкреатичний фіброз із ураженням нервових стволів, розвиток холедохота/або дуоденостазу);
- біль, пов'язаний з ускладненнями з боку інших органів (виразки шлунка, ДПК, тромбоз селезінкової вени, перитоніт, плеврит, зміщення портальної вени, солярит);
- псевдопанкреатичний біль.

Патогенез болю різний і може бути таким навіть в одного і того ж хворого, тому підхід повинен бути багатофункціональним. Особливу увагу необхідно приділити впливу на ноцицептивні й антиноцицептивні механізми, які сприяють двократному підвищенню числа нервів у паренхімі та значно підвищують площу нервової тканини в ПЗ, чим можна пояснити постійний тупий, торпідний до лікування біль [1]. Сприяють такому характеру болю вісцеральна гіперчутливість [8], хронічне запалення, активація трипсину, брадикініну, серотоніну, клітинного

кальцію, а також розвиток і прогресування спинальної і центральної сенситизації й емоційна відповідь. Клінічно це може проявлятися гіпералгезією (біль надзвичайної сили), аллодинією (виникнення болю на нормальні фізіологічні стимули), а при контакті нейронів II порядку з нейронами III порядку в головному мозкові сигнали передаються до лімбічної системи і в соматосенсорний відділ кори. Цей механізм може пояснити, чому при дуктулярній гіпертензії є хворі, які не скаржаться на біль і, навпаки, без гіпертензії — скаржаться на інтенсивний біль [9]. Саме такий механізм можна купірувати призначенням препаратів центральної дії (габapентоїдами, трамадолом).

Оскільки зовнішньосекреторна недостатність є одним із ключових синдромів ХП, на сучасному етапі вважається, що вона є самостійним механізмом виникнення абдомінального болю. При дефіциті панкреатичних ферментів у ДПК зростає продукція дуоденальною слизовою оболонкою панкреозиміну, який стимулює панкреатичну секрецію ферментів, сприяє аутолізу, запально-деструктивним процесам у тканині ПЗ. За обструкції головної протоки внутрішньопотокова гіпертензія призводить до таких самих процесів. Отже біль у цих випадках може виникати як при «хворобі великих проток», так і «хворобі малих проток» і щодалі пригнічувати зовнішньосекреторну функцію. Допомогти розірвати хибне коло може Креон (мінімікросферичний ферментний препарат замісної терапії, який вважається «золотим стандартом») [5].

Але існує ще одне пояснення виникнення больового синдрому. Завдяки зовнішньосекреторній недостатності ПЗ у пацієнтів може виникнути синдром надмірного бактеріального росту і вторинний ентерит, який викличе біль у мезогастрії спастичного та дистензійного характеру.

Крім того, значення мають уповільнення евакуації хімусу зі шлунка, дуоденостаз, дуоденальна гіпертензія, обструкція загальної жовчної протоки і спазм гладких м'язів товстої кишки.

Дані про значення складових їжі у виникненні болю різні. Доведено, що багата жиром їжа асоціюється з постійним абдомінальним болем в осіб із нетривалою давністю ХП [10]. У деяких хворих біль

може посилюватися при зловживанні міцним кофе. Слід приділити увагу визначенню екстрапанкреатичного характеру болю, наприклад за наявності пептичної виразки, псевдокіст, тромбозу селезінкової вени.

Алгоритм купірування абдомінального болю полягає в лікуванні самого абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності і супутніх захворювань, які сприяють прогресуванню ХП [4].

Схематично купірування больового синдрому при ХП можна поділити на п'ять етапів: I етап — це діагностичний, який включає визначення етіологічних факторів, виключення або діагностування ускладнень та супутніх захворювань; II етап — це призначення базисної терапії впродовж 6–8 тижнів з метою купірування болю, лікування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та лікування супутніх захворювань. Метою III етапу є корекція терапії. IV етап лікування проводять у випадках неефективності трьох етапів лікування з метою оцінки або, можливо, розршення протокової гіпертензії та визначення, яким способом можна вирішити це питання (хірургічним або консервативним). Симптоматичні та альтернативні методи лікування включає в себе V етап, його рекомендується проводити після IV етапу.

Алгоритм купірування болю полягає в рекомендаціях про припинення вживати алкоголь у будь-яких напоях, припинення тютюнокуріння, налагодження правильного харчування, призначення парацетамолу, при неефективності — нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), метамізола та спазмолітиків (особливо за дисфункції сфінктера Одді або при стазі у кишечнику). Ферментні препарати при ХП із інтенсивним болем достатньо ефективні при «хворобі малих проток» і мінімальних змінах паренхіми ПЗ [7]. Рекомендуються кишковорозчинні ферменти із високим вмістом протеаз. Ферментні препарати з підвищеним вмістом протеаз (Креон 10 000, 25 000, 40 000, Ерміталь 36 000, Пангрол 25 000) призначаються при підвищенні рівня холецистокініну. Крім того, рекомендуються антиоксиданти, октреотид, трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, невральна блокада або невроліз, транскраніальна стимуляція магнітним полем, ендоскопічне або хірургічне лікування [11].

Згідно з механізмом виникнення абдомінального болю розроблені відповідні підходи до його купірування. Так, за наявності обструкції панкреатичних проток каменем або завдяки стриктурі рекомендується хірургічна декомпресія проток, літотрипсія. За наявності обструкції жовчних проток та дуоденальної обструкції рекомендується ендоскопічне стентування або хірургічний метод.

Якщо біль виникає завдяки інтрапанкреатичному ушкодженню нервів, то ефективним вважається блокада або невроліз чревного сплетення, торакоскопічна спланхектомія.

При тканинній гіпертензії спочатку призначаються антиоксиданти, а за відсутності ефекту рекомендують ендоскопічне втручання або хірургічну декомпресію проток.

Трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну

призначають у випадку гіперчутливості вісцеральних та центральних нервів (додатково за наявності гіперчутливості центральних нервів стимулюють мозок магнітним полем).

Існує ступеневий підхід до купірування болю при ХП, він називається покровоковим. Крок перший включає введення ненаркотичних анальгетиків, крок другий дозволяє застосовувати слабкі наркотичні засоби (якщо немає ефекту при першому кроці), крок третій полягає у призначенні наркотичних анальгетиків. І крок четвертий — це вирішення питання про хірургічне втручання.

Такі неопіодні анальгетики, як ацетамінофен, призначають у дозі 500–1000 мг 3–4 рази на добу, метамізол — по 500–1000 мг 3–4 рази на добу. Максимальна доза ацетамінофену не повинна бути більшою за 4 г за добу.

Із групи НПЗП рекомендується диклофенак (50–100 мг 2 рази на добу), ібупрофен (400–800 мг 3–4 рази на добу), напроксен (250–500 мг 2 рази на добу). Можна призначати селективні НПЗП — целекоксиб, вальдекоксиб. З легких опіодів використовують трамадол по 50–100 мг 3–4 рази на добу, доза не повинна бути вищою за 400 мг на добу. Щодо класичних опіодів, то морфін вводять по 5–10 мг 4–5 разів на добу, бупренорфін — 0,2–0,4 мг 3 рази на добу, трансдермальний фентаніл — по 25–50 мг за годину 2–3 рази на добу. Добова доза протіоксидантів містить 500–1000 мг вітаміну С, 250–300 мг вітаміну Е, 500–800 мг селену, 2 мг метіоніну і 900–1000 МО β-каротину. Трициклічні антидепресанти призначають спочатку у дозі 25 мг на ніч, потім дозу підвищують на 25 мг кожного тижня до отримання клінічного ефекту. Кишковорозчинні ферменти спочатку призначають в дозі 25 000–40 000 ОД ліпази на прийом їжі, потім дозу титрують.

Недостатність зовнішньосекреторної функції ПЗ визначається як порушення екболічної секреторної функції ПЗ, яке характеризується зниженням ацидарної секреції ферментів (ліпази, амілази, трипсину та інших протеаз) і секреції бікарбонатів.

Наявність зовнішньосекреторної недостатності призводить до багатьох ускладнень. Так, при стеатореї відбувається зниження калоражу їжі, що клінічно проявляється зниженням маси тіла, ураженнями шкіри (сухістю шкіри, випадінням волос, дерматитами), дисбіозом, який при цьому супроводжує ферментну недостатність, сприяє гіповітамінозу вітамінів А, D, Е, що зумовлює безпліддя, порушення зору. Остеопороз, остеомалія виникають за погіршення обміну кальцію та фосфору в таких хворих [1]. Про дефіцит білку свідчить креаторея, в результаті клінічно можуть бути набряки, м'язова атрофія. Недостатність заліза та вітаміну В₁₂ сприяє розвитку анемії та нефропатій, а недостатність водорозчинних вітамінів проявляється анорексією і кардіоміопатією. За водянистої діареї розвивається дегідратація, гіпокаліємія.

Оскільки обстеження високовартісні, діагностику зовнішньосекреторної недостатності запропоновано проводити, використовуючи тест із високими дозами панкреатину в таблетках. Пропонується використовувати Пангрол 25 000 ОД 3 рази на добу впродовж

2 тижнів. При цьому монітується частота акту дефекації та маса тіла. Якщо ознаки порушення перетравлювання не зменшуються, необхідно продовжувати діагностичний пошук відносно інших захворювань та синдромів.

Метою замісної терапії є підвищення якості життя шляхом корекції мальабсорбції та мальдигестії макро- та мікронутрієнтів; зменшення або купірування абдомінальних симптомів; попередження схуднення, м'язової атрофії, легеневих та кардіоваскулярних ускладнень, зумовлених низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, аполіпропротеїну А1 та ліпопротеїну А.

Призначаючи замісну терапію, необхідно дотримуватися сучасних вимог до ферментних препаратів: вони повинні бути тваринного походження, містити достатню кількість ферментів, які забезпечують повний гідроліз нутрієнтів у ДПК (ліпази на один прийом 36 000 ОД), вони повинні бути захищеними від перетравлювання шлунковим соком, швидко перемішуватись із їжею, сприяючи одночасному пасажу ферментів із їжею через пілоричний відділ шлунка у ДПК. Крім того, вони повинні швидко вивільнюватись у верхніх відділах тонкої кишки, не повинні мати жовчні кислоти, не повинні бути токсичними [11].

Для адекватного гідролізу хімусу вміст ферментів повинен дорівнювати 10% від 8–10 г панкреатину. Розрахунок дози проводять за кількістю ліпази. Відповідно до кожного основного прийому їжі призначається 25 000–40 000 ОД ліпази (в середньому 36 000 ОД ліпази). При перекусах призначають половину цієї дози. Слід призначати препарати під час їди. Дорослим та дітям старше 18 років початкова доза містить 25 000–40 000 ОД ліпази на прийом, а максимальна доза дорівнює 75 000–80 000 ОД ліпази.

У лікуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ на першому місці стоять рекомендації стосовно вживання таких ферментних препаратів, як Креон — мінімікросферичний ферментний препарат, який до того ж забезпечує поліпшення абсорбції анальгетиків. Його відносять до препаратів «золотого стандарту». Залежно від ступеню ферментної недостатності, інтенсивності больового синдрому, на основний прийом їжі призначають такі дози: 40–50–70 ОД. FIP, на проміжний — 10–20–30 ОД. У деяких міжнародних рекомендаціях обґрунтовується призначення протисекреторної терапії разом із замісною. Використовують інгібітори протонної помпи (ІПП) (іноді у подвійних дозах). Крім того, ІПП рекомендуються при лікуванні гострого панкреатиту, супутніх кислотозалежних захворювань (пептичної виразки, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби), при призначенні НПЗП, використанні безоболонкових ферментних препаратів (для попередження їх інактивації) [4].

Існують рекомендації щодо сходинкової терапії ферментними препаратами, яка полягає в тому, що при стеатореї та зниженні рівня фекальної еластази 1 при «певному» ХП призначається Пангрол 25 000–50 000 ОД ліпази 3 рази на добу до компенсації травлення (2–6 тижнів). При порушенні травлення рекомендується приймати Пангрол по 25 000 ОД ліпази 3 рази на добу впродовж 2–6 тижнів. За умови

компенсації можна призначати Мезим по 10 000–20 000 ОД ліпази 3 рази на добу (від 2 до 6 тижнів). При рецидиві дозу рекомендують підвищувати.

Отже, щодо алгоритму ведення хворого з недостатністю зовнішньосекреторної функції ПЗ, то на кожний основний прийом їжі рекомендують в середньому 36 000 ОД ліпази, якщо симптоми зберігаються — призначають дієту з низьким вмістом жиру. При зберіганні симптоматики додають ІПП 2 рази на добу. Якщо і в такому випадку лікування малоефективне, то необхідно верифікувати інший діагноз, підвищити дозу ферменту, визначити правильний час приймання ферменту та термін придатності препарату.

З метою ліквідації спастичного характеру болу кишкового генезу або при спазмі сфінктера Одді (які вважаються вторинними кінетичними порушеннями) застосовують прокінетики, зокрема селективні препарати. Впевнено у медичну практику увійшов Мебеверин, оскільки вибірково і пролонговано діє на біліарний тракт (при дисфункціях сфінктера Одді) і кишечник, при цьому відсутні системні ефекти завдяки повній метаболізації у печінці до неактивних метаболітів. Приваблює його подвійний механізм дії: Мебеверин ліквідує спазм завдяки прямому блокуванню натрієвих каналів і обмеженню притоку кальцію до клітин, не викликає гіпотонію. Тобто він безпосередньо діє на гладком'язову клітину слизової оболонки травного тракту і не тільки. Дуже важливим є відсутність атропіноподібних ефектів [2].

У механізмах розвитку дисфункцій сфінктера Одді, які викликають больовий синдром при ХП, значення мають як гіпертонус сфінктера Одді, так і його недостатність. Гіпертонус сприяє внутрішньопротоковій гіпертензії, недостатність сфінктера призводить до дуоденопанкреатичного рефлюксу з активацією панкреатичних ферментів у головній протоці. Саме Мебеверин, блокуючи обидва механізми, купірує панкреатичний біль, тому він є препаратом вибору в лікуванні ХП. Слід зазначити, що препарат не впливає на збережену скоротливу функцію сфінктера Одді і жовчного міхура.

За болу кишкового генезу ефективнішим є піноверія бромід (Дицетел), він має доказову базу (рівень ІА). Це антагоніст кальцію, який шляхом блокування кальцієвих каналів L-типу інгібує надходження кальцію в клітини гладкої мускулатури кишечника. Тому швидко усуває спазм, біль, знижує гіперчутливість кишечника, яка виникає завдяки дії холецистокініну, гастрину, субстанції Р, та інші симптоми при функціональних захворюваннях кишечника, дисфункції сфінктера Одді. При застосуванні препарату відсутні холінергічні і негативні серцево-судинні ефекти. Особливістю впливу можна вважати той факт, що він ліквідує діарейний синдром при гіпермоториці товстої кишки та обстипаційний при спазмі м'язів товстої кишки [5].

Препарат із комбінованим механізмом дії ітоприду гідрохлорид (Ганатон) як інгібітор допамінових рецепторів та інгібітор ацетилхоліну посилює пропульсивну моторику і рухову функцію шлунка, прискорює евакуацію із стравоходу за рахунок

блокування D₂-рецепторів, які підвищують активність аденілатциклази та її рівень у гладких м'язах стравоходу. При цьому зменшується виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. До того ж, препарат справляє протиблювотну дію, може призначатися за умов гіпомоторної дисфункції жовчовивідних шляхів та сфінктера Одді, дисфункції жовчного міхура та діабетичної нейропатії, підсилює перистальтику і може бути ефективним при запорах, впливаючи на тонус м'язів тонкої та товстої кишки. Препарат не впливає на кислотність, мінімально проникає через гематоенцефалічний бар'єр, регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (підвищує концентрацію соматостатину, мотиліну, знижує рівень холецистокініну і адренкортикотропного гормону). Не взаємодіє із системою цитохрому P450 (CYP2C19, CYP2E1), що дозволяє мінімізувати вірогідність небажаних медикаментозних взаємовпливів. Не збільшує довжину інтервалу PQ, що дозволяє рекомендувати його при поєднаному перебігу з ішемічною хворобою серця із аритмією. Ганатон призначають в дозі 150 мг/доба курсом 4 тижні. Рідко (1%) зустрічаються побічні симптоми (діарея і головний біль).

Одним із ефективних засобів є тримебутин — агоніст периферичних опіатних рецепторів μ , δ , κ , які розташовані на всьому протязі травного каналу: на гладких м'язах шлунково-кишкового тракту, на різних типах нейронів ентеральної нервової системи. У травному каналі виявлені три типи опіатних рецепторів. У гладком'язовій тканині опіатні рецептори розташовуються у циркулярному шарі гладких м'язів, а в ентеральній системі — на гангліонарних клітинах μ -ентерального та підслизового сплетення тонкої кишки, а також інтрамуральних нервових волокон. Саме в ентеральній нервовій системі тонкої кишки локалізований механізм, який зумовлює виникнення і розповсюдження мігруючого біоелектричного комплексу, що забезпечує пропульсивну координацію та транзит кишкового вмісту у міжперетравлювальний період.

Тримебутин прискорює евакуацію шлункового вмісту, індукує дискінезію кишечника і модулює скоротливу здатність товстої кишки та знижує вісцеральну чутливість кишечника, має місцеву протибольову дію. Справляє спазмолітичну дію, що дозволяє призначати його при дисфункціях жовчного міхура та жовчних шляхів. Позитивно діє як при гіпокінетичних, так і гіперкінетичних формах функціональної патології. Тобто він регулює моторику на всьому протязі травного каналу завдяки впливу на опіодні рецептори у центральній та периферичній нервовій системі, міжм'язовому нервовому сплетенні, у клітинах гладких м'язів, а також завдяки звільненню шлунково-кишкових пептидів (мотиліну, вазоактивного кишкового поліпептиду, гастрину і глюкагону). Завдяки комплексному впливу на ентеральну регуляторну систему препарат купірує такі диспепсичні прояви, як шлунково-кишковий дискомфорт, метеоризм, нудоту, порушення акту дефекації. В Україні тримебутин представлений препаратом Трімспа («Маклеодс»). Він випускається в таблетованому вигляді, у дозі 200 мг. Призначають внутрішньо 3 рази

на добу за 30 хвилин до їди. Для дорослих разова доза — від 100 мг до 200 мг, а максимальна добова доза становить 600 мг.

На цьому ж етапі може виникнути необхідність призначення ІПП, наприклад при супутній пептичній виразці, гастроєзофагеальній рефлюксії хворобі [4]. ІПП відрізняються діючою речовиною, фармакокінетичними та молекулярними механізмами дії, що впливає на клінічну ефективність та безпечність. Але на третю добу всі ІПП блокують близько 70% протонних помп. Відомо, що при підвищенні рН трансформація ІПП сповільнюється: швидкість активації пантопразолу знижується вдвічі при рН 3,0, омепразолу, езомепразолу та лансопразолу — при рН 4,0, рабепразолу — при рН 4,9. Вважається, що найкращими в цьому аспекті є призначення рабепразолу (як найменш рН-селективного ІПП достатньо тривалої дії) та пантопразолу (препарат розглядають як найбільш рН-селективний, що пов'язано з найменшою вірогідністю побічної дії). Крім того, його найменша побічна дія забезпечується найнижчою афінністю до цитохрому P450. Він є препаратом вибору, якщо хворий отримує ніфедипін, теофілін, варфарин, клопідогрель, циклоспорин, діазепам. Пантопразол (Золонт, «Кусум Фарм») у стандартній (40 мг) та подвійній дозі (80 мг) має достатній кислотосупресивний ефект на тлі мінімізації побічних ефектів.

За біліарного ХП використовують урсодезоксихолеву кислоту: вона здатна інгібувати скоротливу активність жовчного міхура, панкреатичну секрецію і викид панкреатичного поліпептиду, не впливаючи на антродуоденальну моторику. Завдяки цьому створюється функціональний спокій біліарно-панкреатичної зони в міжтравний період. Крім того, призначення урсодезоксихолевої кислоти при цукровому діабеті знижує рівень глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у β -клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну [3]. Як засвідчують дані О. А. Боднарєнко, включення Кардонату, Цефаселя, Конфізиму в лікування хворих на ХП із ожирінням з наступним курсом амбулаторної терапії Стевіасаном і антигомотоксичними препаратами сприяє покращенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [2].

У лікуванні дистензійного болю при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, причиною якого може бути синдром надлишкового бактеріального росту у 35% хворих на ХП, достатньо надійним є вживання рифаксиміну (Альфа Нормікс) по 400 мг 2–3 рази на добу, курсом 7 днів із повторними призначеннями (за необхідності) до 3 місяців.

У випадку призначення антибіотиків, ІПП, а також у пацієнтів літнього та старшого віку часто виникають явища дисбіозу, дисбактеріозу. Доведено, що додаткове застосування пробіотиків та симбіотиків поліпшує клінічний стан хворих.

Пробіотики — це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватній кількості позитивно впливають на здоров'я хазяїна. Пребіотики — це невсмоктувальні речовини, які фізіологічно і позитивно впливають на хазяїна, селективно стимулюючи необхідне зростання або активність мікрофлори. Симбіотики — це продукти, які включають як про-, так і пребіотики.

Серед пробіотиків при лікуванні ХП найкраще себе зарекомендував Ентерол. У кожній капсулі міститься 250 мг ліофілізованих клітин селекціонованого штаму лікувальних дріжджів — *Saccharomyces boulardii*, виділених із тропічної рослини ліхеї (Індокитай). Препарат містить живі мікроорганізми або продукти їх життєдіяльності, які нормалізують мікрофлору кишечника. Вони не є типовими представниками нормальної мікрофлори кишечника людини, але мають прямий мікробний антагонізм до різних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, грибів, що порушують нормальний стан біоценозу. Діє проти *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Echerichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, *Entamoeba histolytica*, *Enterovirus*, *Rotavirus*.

Протитоксична дія препарату зумовлена виробленням протеаз, які розщеплюють цитотоксин А *Clostridium difficile*. Зменшення секреції води відбувається завдяки зниженню утворення цАМФ в ентероцитах. Збільшення продукції імуноглобуліну А та інших імуноглобулінів підсилює неспецифічний імунний захист. Підвищення активності дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтози) при використанні Ентеролу підвищує ферментативну активність, а завдяки вивільненню сперміну та спермідину поліпшує трофіку кишечника. Крім того, генетична стійкість *Saccharomyces boulardii* до антибактеріальних препаратів обґрунтовує можливість

використання препарату разом з цією групою медикаментозних засобів.

Перевагою симбіотиків є різноманітність впливу на організм людини та мікробний склад кишечника. Одним із таких препаратів є синбіотик Лактіале («Фармак»), який зміцнює імунітет та відновлює мікрофлору кишечника. Він містить 7 корисних штамів пробіотичних мікроорганізмів: *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum* та пребіотик фруктоолігосахарид із біфідогенним ефектом. Доставка в кишечник та захист бактерій від агресивних чинників забезпечує технологія мікрокапсулювання. Бактерії, які входять до складу Лактіале, активуючись у кишечнику, продукують оцтову та молочну кислоту і створюють кисле середовище, що пригнічує гнильні та газотвірні мікроорганізми. Бактерицидна дія реалізується завдяки лізоциму, лактоцину, лактоцидинам, ацидоліну, які синтезуються лактобактеріями.

Отже, Лактіале дає змогу відновити баланс нормальної мікрофлори, усунути диспепсичні явища, нормалізувати процеси травлення та всмоктування, підвищити системний імунітет при лікуванні ХП.

Таким чином, лікування ХП зумовлено синдромами, які превалюють у клінічній картині (больовий, диспепсичний, синдром зовнішньосекреторної недостатності, ентеропанкреатичний (дисбіоз), синдром ендокринних порушень, синдром дискінетичних розладів органів травлення та їх систем), і призначення тих чи інших медикаментозних засобів вимагає диференційованого підходу залежно від клінічної картини захворювання та фармакотерапевтичних механізмів впливу лікарських препаратів.

Література:

1. Бабінець Л. С. Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до корекції / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько // Вестник клуба панкреатологов. — 2012. — № 3. — С. 23–25.
2. Бондаренко О. А. Оптимизация внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения / О. А. Бондаренко // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — Вип. 45. — С. 371–375.
3. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота: «старые» и «новые» свойства. Перспективы клинического применения в панкреатологии / И. Н. Григорьева, Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко // Вестник Клуба панкреатологов. — 2009. — № 4 (5). — С. 28–33.
4. Губергриц Н. Б. Место ингибиторов протонной помпы в лечении хронического панкреатита, обзор и собственные наблюдения / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков [и др.] // Сучасна гастроентерология. — 2018. — № 2 (100). — С. 85–95.
5. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції / Т. М. Христич, О. І. Федів, Я. М. Телекі [та ін.]. — Чернівці : Видавництво БДМУ — 246 с.
6. Evidence of pancreatic neuropathy and neuropathic pain hereditary chronic pancreatitis / E. Tieftrunk, I. E. Demir, P. Simon [et al.] // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13, No 6. — P. 629–630.
7. Lieb J. G. Review article: pain and chronic pancreatitis / J. G. Lieb, P. E. Forsmak // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, No 7. — P. 706–719.
8. Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis / C. W. Mickalski, A. Gorbachevski, M. Erkan [et al.] // J. Transl. Med. — 2007. — Vol. 5. — P. 63.
9. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.
10. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castineira-Alvarinno, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira [et al.] // Clin. Nutr. — 2013. — Vol. 32, No 5. — P. 830–836.
11. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominquez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // United Eur. Gastroenterol. J. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 1–47.

УДК 616.37-002.2-036.1-07-092-08

UA Про особливості фармакотерапії хронічного панкреатиту (огляд літератури)

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисфункція жовчного міхура, сфінктера Одді, анальгетичні, спазмолітичні препарати, Креон, інгібітори протонної помпи, рифаксимін, Лактіале

Мета огляду літератури полягає в тому, щоб представити сучасні підходи до лікування болювого синдрому при хронічному панкреатиті, особливості дії медикаментозної терапії, фармакотерапевтичні особливості механізмів впливу препаратів на недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози.

Увага акцентується на умовах використання замісної терапії, на оптимальному дозуванні ферментних препаратів та показаннях для їх використання. Пропонується диференційований підхід до призначення препаратів, які корегують мікробіологічний стан тонкої і товстої кишки.

EN Features of pharmacotherapy of chronic pancreatitis (literature review)

D. O. Hontsariuk

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, gallbladder and Oddi sphincter dysfunction, analgesic, spasmolytic drugs, Creon, proton pump inhibitors, rifaximin, Lactiale

The aim of literature review is to present modern approaches to the treatment of pain syndrome in chronic pancreatitis, the effects of drug therapy, pharmacotherapeutic features of the mechanisms of the drugs effect on the pancreatic exocrine function insufficiency.

Attention is paid to the conditions of use of substitution therapy, dosing of enzyme preparations and indications for their prescription. A differentiated approach to the prescription of drugs correcting the state of the microbiocenosis of small and large intestines is proposed.

УДК 616.37-002.2-036.1-07-092-08

RU Об особенностях фармакотерапии хронического панкреатита (обзор литературы)

Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, дисфункция желчного пузыря, сфинктера Одди, анальгетические, спазмолитические препараты, Креон, ингибиторы протонной помпы, рифаксимин, Лактиале

Цель обзора литературы заключается в том, чтобы представить современные подходы к лечению болевого синдрома при хроническом панкреатите, особенности воздействия медикаментозной терапии, фармакотерапевтические особенности механизмов влияния препаратов на недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Внимание уделяется условиям использования заместительной терапии, дозированию ферментных препаратов и показаниям для их назначения. Предлагается дифференцированный подход к назначению препаратов, корригирующих состояние микробиоценоза тонкой и толстой кишки.

Хронический панкреатит: дифференциальная диагностика боли с учетом синдромного подхода

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, диагностика, абдоминальный болевой синдром, диспепсия, ультрасонография, КТ, МРТ, ангиография, лапароскопия

Для клинической картины хронического панкреатита (ХП) характерны следующие основные синдромы: болевой, диспепсический, синдром внешне- и внутрисекреторной недостаточности. Кроме указанных проявлений течение ХП характеризуют аллергический синдром, синдром ферментной интоксикации, синдром сдавливания соседних органов, гепаторенальный, ДВС-синдром, энцефалопатия, парез кишечника и др.

Болевой синдром является одним из наиболее значимых проявлений ХП. Именно болью, как правило, дебютирует ХП, именно она является причиной утраты трудоспособности страдающих

этим заболеванием пациентов, определяя необходимость в амбулаторном, а нередко и стационарном лечении.

Абдоминальные боли подразделяются на острые, которые развиваются, как правило, быстро или постепенно (что реже) и имеют небольшую продолжительность (минуты, редко несколько часов), а также хронические, для которых характерно постепенное нарастание.

По механизму возникновения боли рассматривают как висцеральные, париетальные (соматические) (табл. 1), отраженные (иррадирующие), так и психогенные.

Таблица 1

Характеристика висцеральных и соматических болей

Признаки	Тип боли	
	Висцеральная	Соматическая
Механизм возникновения	Наличие патологических стимулов во внутренних органах, проводится симпатическими волокнами. Основные импульсы для возникновения: внезапное повышение давления в полой органе и растяжение его стенки, растяжение капсулы паренхиматозных органов, натяжение брыжейки, сосудистые нарушения	Наличие патологических процессов в париетальной брюшине и тканях, имеющих окончания чувствительных спинномозговых нервов. Основные импульсы для возникновения: повреждение брюшной стенки и брюшины
Характер	Давящая, спастическая, тупая	Острая интенсивная
Локализация	Разлитая, неопределенная, по срединной линии	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минуты до месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации и др.)	Характерна (ритм может быть правильным и неправильным)	Отсутствует
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере и соответствует пораженному органу	Присутствует в большинстве случаев

Признаки	Тип боли	
	Висцеральная	Соматическая
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны препараты, нормализующие моторную функцию пораженного органа	Неэффективна и противопоказана
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, желчная колика, дисфункция сфинктера Одди, панкреатиты	Перфоративные и пенетрирующие язвы желудка или кишечника, спастическая дискинезия толстой кишки, перитонит, опухоли с раздражением париетальной брюшины

Иррадирующая боль локализуется в различных областях, удаленных от патологического очага. Возникает в тех случаях, если импульс висцеральной боли чрезмерно интенсивен (например, прохождения камня) или при анатомическом повреждении органа (например, ущемление кишки). Передается на участки поверхности тела, которые имеют общую корешковую иннервацию с пораженным органом брюшной области.

Психогенная боль возникает при отсутствии периферического воздействия, либо когда последнее играет роль пускового или предрасполагающего фактора. Особая роль в ее возникновении принадлежит депрессии. Тесная связь депрессии с хронической абдоминальной болью объясняется общими биохимическими процессами и, в первую очередь, недостаточностью моноаминергических (серотонинергических) механизмов. Это подтверждается высокой эффективностью в лечении болевого синдрома антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина. Характер психогенных болей определяется особенностями личности, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных факторов, психологической стабильностью больного и его прошлым «болевым опытом». Нередко психогенные боли могут сочетаться с другими, указанными выше типами болей, и оставаться после купирования, существенно трансформируя их характер, что необходимо учитывать при терапии.

Причиной болей в брюшной полости является одна из трех обширных нозологических групп:

- заболевания органов брюшной полости (в том числе и острые, требующие срочного хирургического вмешательства);
- иррадирующие боли при заболеваниях, локализующихся вне брюшной полости (это т. н. псевдоабдоминальный синдром — симптомокомплекс, включающий проявления, напоминающие клиническую картину «острого живота», но формирующийся патологией других органов — заболевания сердца, легких, плевры, эндокринных органов; интоксикации, некоторые формы отравлений и др.);
- системные заболевания.

Из первой группы заболеваний наиболее интересны для нас заболевания, которые начинаются с боли и сопровождаются развитием желтухи:

- а) острый и хронический калькулезный холецистит;
- б) холедохолитиаз;
- в) острый панкреатит или обострение ХП;
- г) прогрессирующий стеноз терминального отдела общего желчного протока;
- д) рак желчного пузыря, общего желчного протока и поджелудочной железы (ПЖ);
- е) болезни печени: острый и обострение хронического гепатита, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, метастатическая печень.

Основной анализируемый признак — **желтуха**. Из лабораторных тестов наибольшее значение для подозрения о ее механическом характере имеет определение щелочной фосфатазы. Дальнейшая программа исследования, уточняющая характер и патогенез желтухи, должна строиться следующим образом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) (выявляющее билиарную гипертензию — протоковую и внутривенную; нередко при этом определяется и уровень препятствия).

Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (могут быть получены относительные признаки поражения ПЖ, поражение фатерова соска, опухоли желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), парафатеральный дивертикул с явлениями дивертикулита).

Ретроградная панкреатохолангиография (поражение панкреатических, общих желчных и печеночных протоков, камни в них, обтурирующая патология).

Лапароскопия (при неэффективности предыдущих методов и нарастании клинической симптоматики).

При ХП можно условно выделить несколько вариантов абдоминального болевого синдрома:

- язвенноподобный (голодные или ранние боли, ночные боли);
- по типу левосторонней почечной колики;
- синдром правого подреберья (в 30–40% случаев с желтухой);
- дисмоторный (в сочетании с ощущением тяжести после еды и рвотой);
- распространенный (без четкой локализации).

У больных ХП выделяют следующие варианты патогенеза панкреатической боли.

I. «Болезнь малых протоков» — при этом методы визуализации (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, УЗИ, компьютерная томография (КТ) и др.) не выявляют расширения хотя бы одного или более панкреатических протоков. Патологическими часто встречающимися механизмами считаются:

- воспалительно-деструктивные изменения паренхимы, интерстиция, капсулы ПЖ;
- повышение давления в ткани ПЖ (растяжение капсулы);
- ишемия ПЖ (как составляющая ХП или как следствие общей абдоминальной ишемии);
- псевдокисты и кисты ПЖ, внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

II. «Болезнь больших протоков» — когда методы визуализации выявляют расширение хотя бы одного панкреатического протока (главного или боковых). Патогенез данного явления обусловлен:

- внутрипротоковой гипертензией;
- деструкцией протокового эпителия.

III. *Парапанкреатические боли возникают при:*

- парапанкреатите;
- пара- и перипанкреатическом фиброзе с вовлечением нервных стволов, развитием холедохо- и/или дуоденостеноза, кист сальниковой сумки.

IV. *Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов, обусловлены:*

- панкреатогенными гастродуоденальными язвами;
- тромбозом селезеночной, портальной вен;
- абдоминальным ишемическим синдромом (ишемия других органов брюшной полости как следствие ХП);

- раздражением (воспалением) брюшины; плевритом;
- компрессией и/или смещением желудка, ДПК, портальной вены;
- соляропатией (солярит).

V. *Псевдопанкреатические боли.*

Наличие болевого абдоминального синдрома требует для уточнения механизмов его развития и выбора тактики лечения углубленного обследования больного.

Дифференциальная диагностика абдоминального болевого синдрома

Анамнез. Расспрос начинают с выяснения обстоятельств возникновения боли. Анамнез должен дать ответы на следующие вопросы.

Локализация боли (табл. 2). Заболевания некоторых внутренних органов сопровождаются болью вполне определенной локализации. Возникновение боли в проекции пораженного органа обусловлено раздражением париетальной брюшины. Поэтому в первую очередь следует предположить заболевание тех органов, которые расположены в непосредственной близости от очага боли. Заболевания органов забрюшинного пространства (почек, ПЖ) обычно сопровождаются болью в спине или в боку, но нередко вызывают и острую боль в животе. Заболевания органов, не контактирующих с париетальной брюшиной, а также невоспалительные заболевания органов брюшной полости сопровождаются разлитой болью без четкой локализации. Заболевания органов, расположенных в непосредственной близости друг от друга, часто дают настолько сходную клиническую картину, что дифференциальный диагноз сложен и для опытного врача.

Таблица 2

Дифференциальный диагноз, основанный на локализации боли (характерной для заболеваний ПЖ)

Локализация	Правое подреберье	Эпигастральная область	Левое подреберье	Пупочная область
Легкие и грудная клетка	Правосторонняя нижнедолевая пневмония, переломы правых нижних ребер, эмболия легочной артерии и инфаркт легкого		Левосторонняя нижнедолевая пневмония, переломы левых нижних ребер	
Сердце	Стенокардия и инфаркт миокарда, перикардит	Стенокардия и инфаркт миокарда, перикардит	Стенокардия и инфаркт миокарда	
Пищевод		Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и ее осложнения, перфорация пищевода, ахалазия кардии, варикозное расширение вен пищевода		

Локализация	Правое подреберье	Эпигастральная область	Левое подреберье	Пупочная область
Желудок	Обострение язвенной болезни желудка, гастрит, острое расширение желудка, прободная язва желудка	Гастрит, язвенная болезнь желудка и ДПК, рак желудка	Опухоли желудка, гастрит, язвенная болезнь желудка и ее осложнения	
Кишечник	Язвенная болезнь ДПК и ее осложнения, ретроцекальный аппендицит	Язвенная болезнь ДПК, болезнь Крона, дивертикулит, пупочная или сальниковая грыжа	Опухоли ободочной кишки в области левого изгиба	Механическая непроходимость кишечника, аппендицит, тромбоз и эмболия сосудов брыжейки, инфаркт кишечника, ущемление паховой грыжи, пупочная грыжа, расслаивающая аневризма брюшной аорты, разрыв аневризмы, дивертикулит, энтерит, заворот большого сальника
Печень	Гепатит, гепатомегалия, секвестрационный криз с депонированием крови в печени (серповидно-клеточная анемия), опухоли печени, абсцесс печени, травма печени	Опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), абсцесс печени		
Желчные пути	Острый холецистит и желчная колика, хронический холецистит, дискинезия желчных путей, калькулезный панкреатит			
Поджелудочная железа	Панкреатит, рак головки ПЖ	Панкреатит, опухоли ПЖ	Панкреатит, рак хвоста ПЖ, киста и ложная киста ПЖ	Панкреатит, опухоли ПЖ
Почки	Пиелонефрит (болезненность в реберно-позвоночном углу), почечная колика		Пиелонефрит, почечная колика	
Селезенка			Спленомегалия, травма селезенки, абсцесс селезенки, аневризма селезеночной артерии	
Другие причины	Опоясывающий лишай, синдром Титце, расслаивающий абсцесс	Перелом грудины, синдром Титце, расслаивающая аневризма брюшной аорты, забрюшинная саркома		Уремия и другие нарушения метаболизма, лейкоз, расслаивающая аневризма брюшной аорты

Иррадиация боли — важный диагностический признак, дополняющий клиническую картину. При поражении органов поддиафрагмального пространства (разрыв селезенки, гемоперитонеум, абсцесс) боль иррадирует в надплечье и боковую поверхность шеи на стороне поражения, поскольку диафрагма иннервируется IV шейным спинномозговым нервом. При желчной колике боль, как правило, охватывает правое подреберье и иррадирует в правое плечо и под правую лопатку. Боль при панкреатите обычно иррадирует в спину, ее часто называют опоясывающей. Боль при почечной колике, как правило, начинается в боку, иррадирует в пах по ходу мочеточника и сопровождается учащенным и болезненным мочеиспусканием.

Характер боли. Боль в животе может быть постоянной или схваткообразной (колика).

Постоянная боль может усиливаться и ослабевать, но не проходит полностью и не возникает в виде приступов. Характерна для воспалительных и опухолевых заболеваний внутренних органов.

Схваткообразная боль обычно возникает при обструкции полого органа или при повышении давления в просвете органа вследствие других причин.

Продолжительность боли. Эпизодические кратковременные боли, не сопровождающиеся другими клиническими симптомами и изменениями лабораторных показателей, редко бывают следствием серьезного заболевания. Продолжительные постоянные или приступообразные боли почти всегда свидетельствуют о патологическом процессе.

Интенсивность боли. Как правило, чем тяжелее заболевание, тем сильнее боль, которой оно сопровождается. Почти все больные интуитивно верно оценивают собственное состояние и интенсивность боли. Поэтому не следует игнорировать жалобы на вновь появившиеся болезненные ощущения в животе даже у внешне здорового человека.

Возникновение боли. При некоторых хирургических заболеваниях (перфорация полого органа, тромбоз артерии, перекрут хорошо кровоснабжаемого органа) острая боль в животе является внезапно, часто на фоне хорошего самочувствия. Состояние ухудшается стремительно. Больной охотно и детально описывает обстоятельства возникновения боли. При других заболеваниях — аппендиците, дивертикулите, механической кишечной непроходимости — болевые ощущения развиваются не так быстро, однако через несколько часов боль может стать очень сильной.

Рвота. Некоторые заболевания всегда сопровождаются упорной рвотой, при других она бывает редко или отсутствует. Частая рвота характерна для начальной стадии острого (или обострения хронического) панкреатита и острого холецистита. При механической кишечной непроходимости частота и интенсивность рвоты зависят от локализации обструкции: чем она выше, тем чаще рвота. Отсутствие в рвотных массах желчи означает обструкцию ЖКТ проксимальнее фатерова соска.

Другие данные

Возраст и пол больного имеют существенное значение для диагноза, поскольку некоторые заболевания встречаются в определенном возрасте. Например, инвагинация кишечника обычно встречается у детей до 2 лет; аппендицит — у больных не старше 50 лет. Холециститом чаще болеют молодые женщины. В то же время нельзя забывать о возможных исключениях из этих правил.

Лекарственный анамнез

— Некоторые лекарственные и наркотические средства могут провоцировать обострение хирургических заболеваний органов брюшной полости. Алкоголь, тиазидные диуретики, пентамидин и азатиоприн иногда способствуют развитию панкреатита.

— Лекарственные средства, облегчающие боль. При язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, панкреатите прием антисекреторных средств может снижать интенсивность болевого синдрома. При перитоните уменьшить боль препаратами из «домашней аптечки» практически невозможно.

Перенесенные заболевания. Для дифференциального диагноза важно выяснить, является ли данный болевой приступ повторным или возник впервые. Например, для желчнокаменной болезни и ХП характерны повторяющиеся болевые приступы. Наиболее часто появлению боли при ХП предшествует прием алкоголя, переизбыток (жирная, жареная, мясная пища), особенно в вечернее и ночное время. Травма ПЖ, гиперпаратиреоидный криз, приступ желчной колики также могут быть причиной боли при ХП. Обязательно выясняют, какие операции перенес больной. При частых госпитализациях по поводу однотипных болей без видимой причины следует заподозрить симуляцию.

Физикальное исследование

Общее состояние и основные физиологические показатели

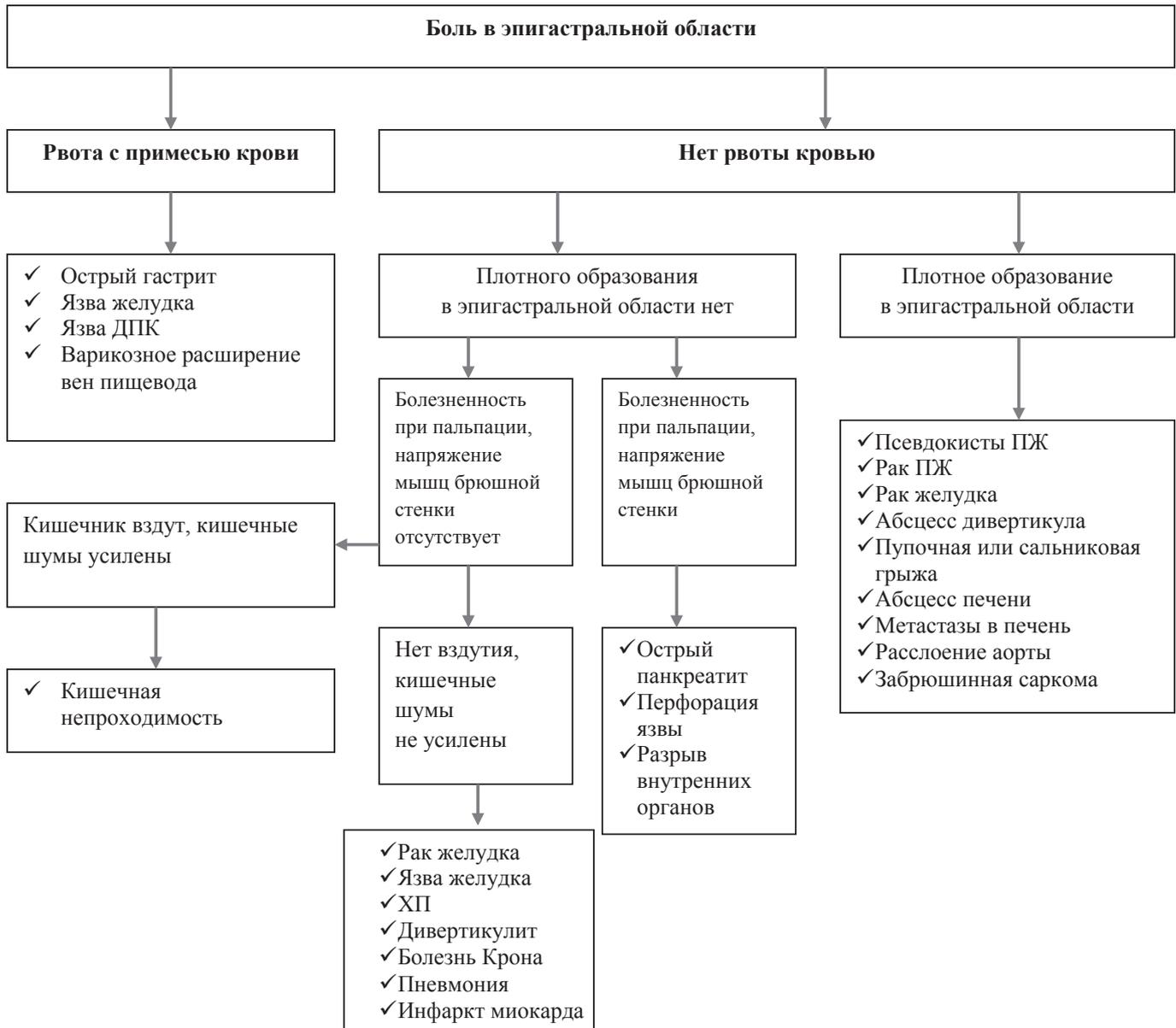
Внешний вид больного. Поза, которую больной принимает для ослабления болезненных ощущений, имеет важное значение в диагностическом процессе. При панкреатите больной стремится принять «позу эмбриона» — спина согнута, колени и бедра приведены к животу. В таком положении боль ослабевает, поскольку расслабляются поясничные мышцы, затронутые воспалительным процессом.

При ретроцекальном аппендиците больные иногда сгибают правую ногу в тазобедренном и коленном суставах: это уменьшает давление воспаленного аппендикса на правую поясничную мышцу. При разлитом перитоните любой этиологии больные лежат неподвижно, поскольку малейшее движение усиливает боль.

Тахикардия при острой боли в животе бывает обусловлена лихорадкой и обезвоживанием. У пожилых людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и принимающих блокаторы β -адренорецепторов, тахикардии может не быть. Ее отсутствие не исключает тяжелого заболевания органов брюшной полости.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика боли в эпигастральной области



Причина **тахипноэ** при боли в животе заключается в уменьшении дыхательного объема. Поверхностное учащенное дыхание позволяет поддерживать на должном уровне минутный объем дыхания.

Лихорадка характерна для многих воспалительных процессов в брюшной полости. Сочетание высокой лихорадки (39,5–40,5 °С) с болью в животе имеет место только при бактериальном перитоните и абсцессах брюшной полости. Ознобы в сочетании с высокой лихорадкой характерны для бактериемии. У обезвоженных и пожилых больных температурная реакция на воспаление тоже может отсутствовать.

Исследование живота

Начинают с **осмотра**. Оценивают общее состояние и позу больного. При осмотре живота обращают внимание на следующие признаки.

- Рубцы и их локализация. По расположению рубца можно сделать заключение о характере

перенесенной операции и тем самым ускорить дифференциальный диагноз, подтвердить или опровергнуть спаечную кишечную непроходимость.

- Вздутие живота. Локальное выпячивание живота часто бывает обусловлено объемным образованием. Следует выяснить, чем вызвано вздутие живота — скоплением жидкости (асцит) или газа. Оценивают степень вздутия живота: как правило, чем дистальнее обструкция кишечника, тем сильнее вздут живот.

Аускультация

- Ослабленные кишечные шумы или их отсутствие в течение нескольких минут свидетельствует о перитоните или паралитической кишечной непроходимости. При местном перитоните кишечные шумы бывают нормальными.
- Усиленные, звонкие кишечные шумы на фоне схваткообразной боли в животе характерны для механической кишечной непроходимости.

- Сосудистые шумы, обусловленные турбулентностью кровотока, встречаются при аневризме брюшной аорты, стенозе почечных и брыжеечных артерий.

Перкуссия. Различают следующие перкуторные звуки.

- Тупой звук — объемные образования, свободная жидкость в брюшной полости, заполненные жидкостью петли кишечника.
- Тимпанический звук — наличие свободного газа в брюшной полости, скопление газов в кишечнике.
- Смещение тупого звука при изменении положения тела характерно для асцита.
- Исчезновение печеночной тупости наблюдается при скоплении свободного газа между брюшной стенкой и печенью, что свидетельствует о перфорации полого органа.

С помощью перкуссии можно диагностировать перитонит, не прибегая к глубокой пальпации. Если перкуссия живота вызывает боль, перитонит весьма вероятен. Больные с перитонитом очень чувствительны к малейшим сотрясениям. Если незаметно или «случайно» толкнуть кровать, больной немедленно пожалуется на боль.

Пальпация

Сначала проводят поверхностную ориентировочную пальпацию. Определяют зоны наибольшей болезненности.

Исследование живота завершают глубокой пальпацией. С помощью глубокой пальпации методически исследуют все органы брюшной полости; оценивают болезненность, напряжение мышц передней брюшной стенки, выявляют объемные образования и определяют размеры органов.

При превалировании воспалительно-деструктивных процессов в области головки ПЖ пальпаторная болезненность отмечается в холедохопанкреатической зоне Шоффара и точке Дежардена. При вовлечении в процесс тела и хвоста ПЖ боль локализуется в зоне Губергрица — Скульского, точке Губергрица и зоне Мэйо — Робсона (левый реберно-позвоночный угол). Несмотря на то, что указанные места пальпации болезненны, сама брюшная стенка мягкая и защитная реакция ее мышц на пальпацию зачастую отсутствует. Возможно появление на коже зон гипералгезии Захарьина — Геда (VIII–X грудные сегменты).

Осмотр промежности, исследование половых органов и прямой кишки при боли в животе обязательно проводят и мужчинам, и женщинам.

Лабораторные исследования. Как уже говорилось ранее, несмотря на связь боли с процессами, происходящими в ПЖ, она лишь в некоторой степени соотносится с лабораторными и биохимическими маркерами, характеризующими ХП в целом.

Общий анализ мочи — доступный метод выявления заболеваний почек и мочевых путей. Гематурия подтверждает диагноз мочекаменной болезни. Лейкоцитурия и бактериурия указывают на инфекцию мочевых путей. Протеинурия — неспецифический признак. Удельный вес мочи позволяет оценить водный баланс.

Общий анализ крови. Для воспаления характерен лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (увеличение относительного количества незрелых гранулоцитов), хотя существует много исключений. При активации воспаления в ПЖ в периферической крови может наблюдаться умеренный (обычно не превышающий $12-13 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Сочетание более выраженного лейкоцитоза и характерных для воспаления изменений лейкоцитарной формулы с интенсивным болевым синдромом требует активных диагностических и лечебных мероприятий, поскольку не исключено развитие (прогрессирование) панкреонекроза и высок риск возникновения опасных для жизни осложнений. Наличие и тип анемии определяется по снижению абсолютного уровня гемоглобина и гематокрита, по изменению морфологии эритроцитов.

Определение электролитов сыворотки крови, сахара крови, биохимических показателей функции печени, почек, ПЖ, коагулограммы важно не только для дифференциальной диагностики, но и определения тяжести течения и прогноза заболевания.

Активность амилазы и липазы сыворотки крови. Диагноз острого (или обострение хронического) панкреатита всегда является клиническим. Повышение активности амилазы и липазы подтверждает диагноз. Следует помнить, что повышение активности амилазы — неспецифический признак, который наблюдается при многих других заболеваниях (механическая кишечная непроходимость, инфаркт кишечника, прободная язва, внематочная беременность). Поскольку амилаза выводится почками, при почечной недостаточности ее активность в сыворотке крови тоже повышается. При остром панкреатите активность амилазы обычно достигает максимума через сутки и нормализуется к концу 2–3-х суток. Поэтому для подтверждения диагноза целесообразно определять также активность липазы. Отметим, что прирост активности обоих ферментов не коррелирует с тяжестью панкреатита. Более того, при ХП, сопровождающемся некрозом железы, активность амилазы и липазы может не изменяться. Это, как правило, встречается при фиброзе железы. Если активность амилазы крови превышает 2000 Ед/л, следует заподозрить калькулезный панкреатит.

Инструментальные исследования

Рентгенологические исследования

Обзорная рентгенография. При некоторых заболеваниях информативность обзорной рентгенографии столь мала, что ее проведение не оправдано. В частности, на рентгенограмме можно обнаружить лишь 10% желчных камней. Если обзорная рентгенография необходима, делают четыре снимка.

- Рентгенограмма грудной клетки в задней прямой проекции в положении стоя лучше всего подходит для обнаружения свободного газа в поддиафрагмальном пространстве. С ее помощью можно выявить заболевания легких, оценить размеры сердца, обнаружить в грудной полости свободный газ (разрыв диафрагмы) или полые органы (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), выявить

медиальное смещение газового пузыря желудка и высокое стояние левого купола диафрагмы (при повреждении селезенки), а также другую патологию.

- Рентгенограмма брюшной полости в положении лежа на спине позволяет увидеть распределение газа в кишечнике, установить причину вздутия живота (скопление газа или жидкости), обнаружить заполненные жидкостью петли кишечника, уплотнение мягких тканей и конкременты. На рентгенограммах видны 90% мочевого камня (поскольку они содержат достаточно кальция) и лишь 10% желчных камней. Можно увидеть обызвествление ПЖ — признак ХП. Очаг обызвествления в правой подвздошной области вместе с соответствующими жалобами и данными физикального исследования свидетельствует об остром аппендиците. Наличие газа в желчных путях — признак пузырно-кишечного свища. Отсутствие тени поясничной мышцы указывает на патологический процесс в забрюшинном пространстве — кровотечение (при травме) или воспаление (ретроцекальный аппендицит, панкреатит, дивертикулит сигмовидной кишки). И, наконец, снимок позволяет обнаружить патологию позвоночника и таза.
- Рентгенограмма брюшной полости в положении стоя используется, главным образом, для выявления горизонтальных уровней жидкости и газа в петлях тонкой кишки. При механической кишечной непроходимости уровни жидкости в смежных коленах кишечной петли имеют разную высоту.
- Рентгенограмма в положении лежа на левом боку. Перед исследованием больной должен лежать на левом боку около 10 мин, чтобы весь свободный газ, находящийся в брюшной полости, собрался в пространстве между печенью и диафрагмой. Метод позволяет обнаружить даже небольшое количество газа, поскольку в норме поддиафрагмальное пространство его не содержит. Наличие свободного газа в брюшной полости само по себе не является показанием к операции: необходимо установить его источник.

Специальные методы

- Исследование верхних отделов ЖКТ с контрастированием — при подозрении на перфорацию пищевода, прободную язву желудка или ДПК, когда другие методы диагностики оказываются неинформативными. Почти все заболевания верхних отделов ЖКТ и тощей кишки могут быть выявлены с помощью эндоскопии.
- Ирригоскопию применяют для дифференцирования тонкокишечной и толстокишечной механической непроходимости в тех случаях, когда обзорная рентгенография брюшной полости дает сомнительные результаты. Ирригоскопия имеет не только диагностическое, но и терапевтическое значение — например, при инвагинации кишечника, завороте

сигмовидной кишки. Назначая исследование, нужно иметь в виду, что присутствие бария в кишечнике (даже в следовых количествах) помешает проведению КТ и ангиографии.

Электрокардиография — для исключения поражения сердца, сопровождающегося иррадиацией боли.

КТ — один из лучших методов диагностики заболеваний органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. При панкреатите позволяет оценить степень повреждения ПЖ и ее протоков. Диагностическая информативность — 90%.

Различают *умеренные диагностические* изменения — когда имеется 2 или больше из следующих признаков: расширение главного панкреатического протока (2–4 мм); небольшое увеличение ПЖ (менее чем в 2 раза); гетерогенность паренхимы ПЖ; небольшие полости (10 мм); неровность протоков; очаговый острый панкреатит; повышение эхогенности стенки главного панкреатического протока; неровность головки, тела железы.

К *выраженным изменениям* относят описанные выше при присоединении одного и/или больше из следующих: большие полости; значительное увеличение ПЖ (более чем в 2 раза); внутрипротоковые дефекты наполнения или камни ПЖ; обструкция, выраженная неровность или стриктура протока ПЖ; инвазия в смежные органы.

Магнитно-резонансная томография / магнитно-резонансная холангиопанкреатография обладают информативностью в 90% случаях и более.

К *умеренным изменениям* панкреатограммы относят патологию главного и боковых протоков (более 3).

К *выраженным изменениям* относят патологию главного и боковых протоков (более 3), а также один из следующих критериев: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженная дилатация или неровность.

Ангиографию проводят для обнаружения источника желудочно-кишечного кровотечения, а также при подозрении на тромбоэмболию сосудов брыжейки.

УЗИ — метод выбора в диагностике желчнокаменной болезни, позволяющий выявить камни желчного пузыря и желчных протоков. В некоторых сложных случаях УЗИ, особенно в сочетании с цветным доплеровским исследованием, оказывает существенную помощь в диагностике аппендицита. Интраоперационное УЗИ облегчает диагностику заболеваний печени и ПЖ. При раке желудка с помощью эндоскопического УЗИ можно определить стадию заболевания. Женщинам при жалобах на боль внизу живота показано УЗИ малого таза. В последнее время все шире используют ректальную и влагалищную ультрасонографическую диагностику.

Такие диагностические критерии ХП, как УЗИ, информативны в 80%, но во всех случаях следует проводить сопоставление с клинико-лабораторными данными. Для ХП характерно увеличение размеров ПЖ, кальцификаты в железе, нечеткость

и неровность ее контуров, неоднородность структуры и изменение эхогенности органа, наличие псевдокист, расширение вирсунгова протока и/или добавочных протоков.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография считается «золотым стандартом» диагностики заболеваний ПЖ, но применяется редко из-за тяжелых осложнений.

Диагностическая лапароскопия в последнее время получает все большее распространение. К ней прибегают при критических состояниях и сомнительных результатах физикального исследования. Исследование можно проводить у постели больного под местной анестезией, в этом его основное преимущество перед диагностической лапаротомией, проводимой в операционной. Диагностическая лапароскопия незаменима при обследовании женщин с болью в правой подвздошной области. У этой категории больных до 30% аппендэктомий являются ошибочными. Лапароскопия позволяет снизить число неоправданных хирургических вмешательств

и получить более полную картину состояния органов брюшной полости.

С 90-х годов XX века, когда в медицинскую практику были внедрены методы нейровизуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), позитронно-эмиссионная томография (РЕТ), функциональная магнитно-резонансная визуализация (fMRI)), стала возможной истинная верификация боли. Методами РЕТ и fMRI удалось подтвердить лабораторные данные о том, что ощущение боли возникает в результате активации и динамической взаимосвязи сенсорных, моторных, ассоциативных зон и лимбической системы.

Таким образом, дифференциальная диагностика синдрома абдоминальной боли при ХП является трудным процессом, заставляющим учитывать все особенности клинического течения заболевания, требующим дифференцированного и взвешивающего подхода к методам лабораторного и инструментального исследования, а также к показателям, полученным при этом.

Литература:

1. Губергриц Н. Б. Показатели ультразвуковой гистографии поджелудочной железы в динамике лечения больных с хроническим панкреатитом на фоне ожирения / Н. Б. Губергриц, О. А. Бондаренко // Гастроэнтерология. — 2013. — № 2. — С. 64–67.
2. Ивашкин В. Т. Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции / В. Т. Ивашкин, А. В. Охлобыстин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2015. — Т. 25, № 3. — С. 4–11.
3. Новости европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, 6–9 июля 2016 г., Ливерпуль, Великобритания) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестник Клуба панкреатологов. — 2016. — № 4. — С. 11–20.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013–2014 роки // ДП «Центр медичної статистики МОЗ України».
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих з хронічним панкреатитом // Український медичний вісник. — 2015. — № 1. — С. 54–57.
6. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы, 2006. — 280 с.

УДК 616.37-002.2

RU Хронический панкреатит: дифференциальная диагностика боли с учетом синдромного подхода

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, диагностика, абдоминальный болевой синдром, диспепсия, ультрасонография, КТ, МРТ, ангиография, лапароскопия

Цель литературного обзора заключается в том, чтобы осветить существующую проблему внутренней медицины — дифференциальную диагностику абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите. Представлены особенности клинической картины абдоминальной боли при основных заболеваниях (внутренняя медицина). Детально обсуждается эффективность лабораторных и современных инструментальных методов диагностики и их значимость в тактике и стратегии лечения.

EN Chronic pancreatitis: differential diagnosis of pain with a syndrome approach treatment

T. N. Hristich, D. O. Hontsariuk

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, diagnosis, abdominal pain syndrome, dyspepsia, ultrasonography, CT, MRI, angiography, laparoscopy

The aim of literature review is to highlight the essential problem of internal medicine — a differential diagnosis of abdominal pain syndrome in chronic pancreatitis.

Features of the clinical picture of abdominal pain in the main diseases of internal medicine are presented. The effectiveness of laboratory and modern instrumental diagnostic methods and their significance in tactics and treatment strategies are discussed in detail.

УДК 616.37-002.2

UA Хронічний панкреатит: диференційна діагностика болю з урахуванням синдромного підходу

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, діагностика, абдомінальний болювий синдром, диспепсія, ультрасонографія, КТ, МРТ, ангиографія, лапароскопія

Мета літературного огляду полягає в тому, щоб висвітлити суттєву проблему внутрішньої медицини — диференційний діагноз абдомінального болювого синдрому при хронічному панкреатиті.

Представлені особливості клінічної картини абдомінального болю при основних захворюваннях (внутрішня медицина). Детально обговорюється ефективність лабораторних та сучасних інструментальних методів діагностики та їх значимість у тактиці та стратегії лікування.

Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби

Т. І. В'юн

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген рецепторів вітаміну D, біохімічні маркери остеопорозу (загальна кисла фосфатаза та тартратрезистентна кисла фосфатаза), остеопенічні стани

Вступ. На сучасному етапі спостереження та лікування пацієнтів однією з основних проблем є проблема поєднання хронічних неінфекційних захворювань. На сьогодні доволі часто використовується термін «коморбідні захворювання» або стани (comorbid diseases, comorbid conditions), що пов'язано з переважанням осіб із сукупним перебігом найбільш розповсюджених та соціально значущих захворювань внутрішніх органів [1]. Така зацікавленість медичної спільноти до поєданого перебігу захворювань має декілька причин. По-перше, коморбідність захворювань утруднює визначення передуючого на цьому етапі захворювання, тобто потребує визначення провідних ланок патогенезу в такому випадку. По-друге, оговорюється можливість використання лікарських засобів, які можна поєднувати в таких випадках. По-третє, поєднаний перебіг захворювань може сприяти значному прогресуванню кожного з них, подовженню періоду загострення процесу й формуванню ускладнень.

Серед таких захворювань, які можуть доволі часто поєднуватися між собою, потребують розробки плану діагностичних і лікувальних заходів, мають негативний вплив на формування ускладнень, є хронічний панкреатит (ХП) та гіпертонічна хвороба (ГХ).

За статистичними викладками, ХП — одне з найбільш розповсюджених захворювань гастроентерологічного профілю [12]. Він діагностується в 10,5% пацієнтів із захворюваннями органів травлення; при цьому доволі часто йдеться про його первинно-хронічний перебіг із частими рецидивами [4]. Водночас багатьма лікарями-практиками відзначається виникнення труднощів на первинному етапі діагностики, що обумовлено атиповим перебігом патологічного процесу з раннім розвитком ускладнень (до 30%), низькою ефективністю лікувальних заходів та високою частотою поєднання з іншими захворюваннями, які нівелюють прояви ХП [1]. У такому разі високий рівень тимчасової непрацездатності та первинної інвалідизації обумовлює формування не тільки медичної, але й соціально-економічної проблеми в країні [2].

Значна розповсюдженість хвороби, тривалий характер перебігу, схильність до частого рецидивування та виникнення його в осіб молодого віку сприяють частому поєднанню ХП з іншими захворюваннями внутрішніх органів [10].

Одним з таких несприятливих поєднань можна розглядати ураження підшлункової залози та серцево-судинної системи, зокрема ГХ.

Виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) пов'язують з передумовами, які на певному етапі поєднують несприятливі генотипові та фенотипові відношення. Визначено доволі багато генетичних маркерів, які можуть впливати на кров'яний тиск, але жоден з них не обумовлює всю різноманітність клінічних проявів захворювання. Найбільш вивченими з них є гени ангіотензин-перетворюючого ферменту й оксиду азоту [8]. Це обумовлено доведеними властивостями ангіотензин-перетворюючого ферменту та оксиду азоту впливати на судинну систему. Серед фенотипічних передумов формування ГХ розглядають спосіб життя, хронічний стрес, наявність хибних звичок (куріння та зловживання алкоголю), неправильне харчування, низьку фізичну активність, підвищене вживання кофеїну та дефіцит вітаміну D [7, 9, 13]. Наведені чинники ризику ГХ у переважній більшості можна розглядати як етіологічні чинники ХП, тобто поєднання ХП і ГХ буває не тільки наслідком їх значної розповсюдженості, але й подібних етіопатогенетичних ланок.

Системне ураження судин з формуванням ендотеліальної дисфункції, одним з механізмів якої є взаємодія про- та протизапальних імунних механізмів, порушення клітинної мембрани, як поточних змін у складі жирних кислот, так і дисбалансу процесів перекисного окиснювання ліпідів — реакцій антиоксидантної системи, вплив захворювань на макроелементний склад організму (при ГХ — через зміни в перерозподілі показників калій-натрій-кальцієвого механізму, а при ХП — порушення всмоктування кальцію), вітамінний баланс (нестача вітаміну D як унаслідок надходження, так і всмоктування) можуть розглядатися в ролі спільних патогенетичних

ланок ГХ та ХП [3]. У такому разі можна припустити, що спільні патогенетичні ланки можуть посилюватися та сприяти виникненню ускладнень, причому не тільки завдяки їх поєднанню, але й провокуватися кожною нозологічною формою. Таким ускладненням при коморбідності ХП та ГХ є остеопоротичні стани [11].

Остеопороз (ОП) — найбільш поширене метаболічне захворювання, що проявляється порушенням якості кісткової тканини й підвищеним ризиком переломів. ОП посідає провідні позиції в структурі захворюваності й смертності в усьому світі. Якщо нещодавно виникнення остеопенічних станів розглядали як чинник вікових змін, то на сьогодні вони спостерігаються в осіб молодого віку з різними захворюваннями та станами, серед яких передують хвороби ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, ревматичні захворювання, дефіцитні стани, обумовлені нестачею кальцію та вітаміну D в їжі тощо [6].

Поєднання ХП і ГХ відбувається на тлі структурних і генетичних змін, тобто спільність патогенетичних механізмів обумовлює обтяжений перебіг обох захворювань, що спричиняє необхідність розробки системного підходу до вивчення генетичних та біохімічних маркерів у цієї групи хворих.

Мета дослідження: з'ясувати особливості коморбідного перебігу ХП та ГХ й оптимізувати діагностику остеопоротичних станів шляхом вивчення вмісту біохімічних маркерів ОП (загальної кислоти фосфатази (ЗКФ) й тартратрезистентної кислоти фосфатази (ТРКФ)) та поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (*VDR*).

Матеріали та методи досліджень. До дослідження було залучено 110 пацієнтів, які були розподілені на дві групи: основну (70 осіб з ХП у поєднанні з ГХ) та групу порівняння (40 осіб з ізольованим ХП). Склад груп не відрізнявся за віком — (33,2±2,1) року та (32,9±3,1) року і статтю (жінки становили 72,9% і 70%) відповідно. Анамнез ХП був у межах 2–15 років з інтерквартильним розмахом 4–7 років, з медіальною тенденцією 5 років. Анамнез на ГХ коливався від 3 до 17 років з таким же інтерквартильним розмахом (4–8 років) та медіальною тенденцією 5 років.

До контрольної групи увійшло 70 практично здорових осіб, репрезентативних у віковому й статевому відношенні.

Під час встановлення діагнозу ХП опиралися на «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит», затверджений наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 та оновлений наказом № 638 від 10.09.2014. Діагноз АГ встановлювали з урахуванням рекомендацій Європейського товариства з АГ (ESH) (2009); рекомендацій Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ (2012) з урахуванням класифікації ступеня та стадії АГ, ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозування АГ).

Для визначення поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (*VDR*) використовували набір реактивів фірми «Літех» (Росія) — метод полімеразної ланцюгової реакції для ампліфікації в режимі реального

часу з використанням флюоресцентних міток на шестиканальному аналізаторі Rotor-Gene™ 6000 («Corbett Research», Australia).

ЗКФ і ТРКФ визначали біохімічним методом за допомогою комерційних наборів фірми «ДАС — СпектроМед» (Молдова) з використанням біохімічного аналізатора «ЛабЛайн-80» (Австрія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows. Статистичну значущість результату оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 (КХП).

Результати дослідження та їх обговорення. Усі пацієнти основної групи мали ГХ II стадії та II ступеня тяжкості з відносно м'яким перебігом захворювання.

Екскреторна функція ПЗ за рівнем фекальної панкреатичної еластази 1 відповідала порушенню легкого ступеня тяжкості в 27 осіб (38,6%) основної групи та 15 (37,5%) — групи порівняння. Середній ступінь тяжкості був зареєстрований у 43 (61,4%) і 25 (62,5%) пацієнтів відповідно. Особи з порушеннями інкреторної функції залози до роботи не залучалися.

Для вивчення залежності між рівнями біохімічних маркерів ОП, наявністю патологічного гена *VDR* і переломів у хворих обох груп, показники ЗКФ та непростатичної кислоти фосфатази (ТРКФ) були трансформовані в порядкові шкали шляхом співставлення з референтними значеннями. Межами референтних значень уважали інтервали вимірювань у пацієнтів групи контролю (70 осіб). Так, інтервалом норми для ЗКФ було (2,2–4,8) Од/л та ТРКФ — (1,6–3,9) Од/л.

Надалі для маркера кожного з пацієнтів було визначено співвідношення маркерного показника із референтними значеннями за шкалою «Н» — норма, «НН» — нижчий за норму, «ВН» — вищий за норму та відсотковий склад цієї градації в кожній групі.

Показники ЗКФ в групі пацієнтів на ХП, які були вищими за норму («ВН»), мали 95% хворих (38 осіб) з наступним розподілом алелів гена *VDR*: генотип bb мали 7 осіб (18,4%), BB — 14 (36,8%), Bb — 17 (44,8%). У 5% пацієнтів (2 особи) показник ЗКФ знаходився у межах норми («Н») та відповідав генотипу bb. При цьому переломи кісток різної локалізації в анамнезі відзначено в 3 пацієнтів (8%) з підгрупи «ВН», які в усіх випадках були носіями генотипу BB.

У групі осіб, хворих на ХП та ГХ, показник ЗКФ був вищим за норму в 100% хворих (70 осіб). При цьому генотип bb зустрічався в 15,7% випадків (11 осіб), BB — 32,9% (23 особи) та Bb — 51,4% (36). Переломи кісток в анамнезі в підгрупі «ВН» мали 35 хворих (50%), з них носіями генотипу bb було 4 особи (11,4%), BB — 18 (51,4%), Bb — 13 (37,1%).

Показники вмісту ТРКФ в групі пацієнтів на ХП мали значення вищі за норму в 30% хворих (12 осіб) при розподілі генотипу гена *VDR*: Bb-генотип мали 25% (3 особи) та BB — 75% (9 осіб). При цьому у підгрупі «ВН» переломи були в одного пацієнта (8%) з генотипом BB. У 50% пацієнтів (20 осіб) показник лежав у межах норми з розподілом генотипу bb — 40% випадків (8 осіб); Bb-генотип мали 35% (7 осіб)

та ВВ — 25% (5); у підгрупі «Н» переломи були в одного пацієнта (5%) з генотипом ВВ, у 20% (8 осіб) був нижчим за норму («НН»). Генотип bb реєстрували в 12,5% випадків (1 особа); Vb-генотип мали 87,5% (7 осіб). У підгрупі «НН» також в одного пацієнта, який мав Vb-генотип, був перелом (13%).

У пацієнтів основної групи показники непростаїчної кислоти фосфатази мали такі значення: вищими за норму були у 67,1% хворих (47 осіб); відсоткові коливання в поліморфізмі цього гена були такими: генотип bb мали 2,1% (1 особа), ВВ — 40,4% (19 осіб) та Vb — 57,5% (27 осіб). У 25,7% пацієнтів (18 осіб) показник ТРКФ знаходився в межах норми. Відсоткові коливання в поліморфізмі цього гена були такими: генотип bb відзначено в 33,3% (6 осіб), ВВ — 22,2% (4 особи) та Vb — 44,5% (8 осіб). У 7,2% (5 осіб) уміст ТРКФ був нижчим за норму з коливанням у поліморфізмі цього гена: bb — 80% (4 особи), ВВ — 0% та Vb — 20% (1 особа).

У підгрупі «ВН» у хворих при коморбідності ХП і ГХ переломи були в 35 пацієнтів (50%), з них носіями генотипу bb були 3 особи (8,6%), ВВ — 19 (54,3%) та Vb — 13 (37,1%). У підгрупах «Н» та «НН» жоден пацієнт в анамнезі не мав переломів. При цьому, такий розподіл мав статистично значущий характер (критерій « χ^2 » Пірсона, $p=0,01$).

За результатами дослідження поліморфного гена VDR пацієнти групи контролю були розподілені на три групи. До першої групи належали носії bb-генотипу (17 осіб (24,3%)), до другої — носії Vb-генотипу (34 особи (48,6%)), а третя група була представлена 19 пацієнтами (27,1%) — носіями ВВ-генотипу. Таким чином, переважна більшість хворих на ХП, обтяжений ГХ (84,3%), мала патологічну В-алель, проте в групі порівняння зазначена В-алель реєструвалася в 77,5% випадків, а в контрольній — у 75,7%.

Зміни в поліморфізмі гена VDR впливали на частоту ураження кістково-суглобової системи. Так, наявність переломів кісток в анамнезі була зареєстрована в 39 пацієнтів (35,5 % від 110 осіб з ХП), серед

яких 35 пацієнтів належали до основної групи та 4 — до групи порівняння. Залежність мала статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=20,81$, $p<0,01$). Означені результати були підставою для встановлення можливої залежності анамнестичних та клінічних показників від поліморфізму гена VDR. Так, було виявлено статистично значущу залежність у розподілі алелів гена VDR від групи (КХП, $\chi^2=30,08$, $p<0,01$). Показники вмісту ЗКФ та ТРКФ в осіб з поєднанням ХП і ГХ становили ($8,7\pm 2,3$) Од/л та ($5,1\pm 2,3$) Од/л відповідно, а в групі порівняння — ($6,9\pm 3,0$) Од/л та ($3,5\pm 2,1$) Од/л. Таким чином, рівні ЗКФ і ТРКФ перевищували показники норми в осіб з поєднанням ХП і ГХ у 2,5 (ЗКФ) та 1,9 (ТРКФ) рази ($p<0,01$) та групи порівняння в 2,0 (ЗКФ) і 1,3 (ТРКФ) рази відповідно ($p<0,01$), що дало змогу констатувати розвиток остеопенічних станів. Генетичний перерозподіл алелів гена VDR з переважанням В-алелі «підтримувався» змінами біохімічних маркерів ОП. Отже, поєднання ХП і ГХ є несприятливим чинником розвитку ОП та підставою до раннього визначення остеопоротичних змін.

Висновки. Для поєднання ХП та ГХ є характерним збільшення кількості осіб з В-алеллю гена VDR (84,3% випадків), носії якого перевищують ризик формування остеопенічних станів.

Сукупний перебіг ХП та ГХ супроводжується коливаннями вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини — ЗКФ й ТРКФ, вміст яких корелює з поліморфізмом гена рецепторів вітаміну D.

Підвищення вмісту ЗКФ та ТРКФ в сироватці крові пацієнтів з коморбідністю ГХ та ХП частіше відбувається на тлі несприятливої В-алелі поліморфізму гена VDR.

Поєднання ХП й АГ є підставою до ранньої діагностики остеопоротичних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком дослідження є вивчення інших генетичних маркерів ОП при коморбідності ХП та ГХ.

Література:

1. Бабак О. Я. Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом / О. Я. Бабак, А. Е. Гриднев, В. М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 2. — С. 49–55.
2. Коваль В. Ю. Особливості хронічних панкреатитів на Закарпатті / В. Ю. Коваль, Е. Й. Архій, О. О. Болдіжар // Гастроентерологія. — 2013. — № 3 (49). — С. 120–122.
3. 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). — С. 183–185.
4. Філіппов Ю. А. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту (огляд літератури) / Ю. О. Філіппов, О. О. Крилова // Журнал АМН України. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 651–664.
5. Caughey G. E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G. E. Caughey, E. E. Roughead // Journal of Comorbidity. — 2011. — Vol. 1. — P. 8–10.
6. Cortet B. Assessment of pain in osteoarthritis and osteoporosis: similarities and differences / B. Cortet // Osteoporosis Int. — 2013. — Vol. 24, No 1. — S 71.
7. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis / A. E. Mesas, L. M. Leon-Muñoz, F. Rodriguez-Artalejo, E. Lopez-Garcia // Am. J. Clin. Nutr. — 2011. — Vol. 94. — P. 1113–1126.
8. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies // Nature. — 2011. — Vol. 478. — P. 103–109.

9. He F. J. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes / F. J. He, G. A. MacGregor // Journal of Human Hypertension. — 2009. — Vol. 23, No 6. — P. 363–384.
10. Nobili A. Review Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium / A. Nobili, S. Garattini, P. M. Mannucci // Journal of Comorbidity. — 2011. — Vol. 1. — P. 28–44.

УДК [616.12-008.331.1+616.37-002]:616.71-003.83-078:57.088.7:577.161.2:575.174.015.3

UA **Механізми реалізації остеопенічних станів у пацієнтів із сукупним перебігом хронічного панкреатиту та гіпертонічної хвороби**

Т. І. В'юн

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген рецепторів вітаміну D, біохімічні маркери остеопорозу (загальна кисла фосфатаза та тартратрезистентна кисла фосфатаза), остеопенічні стани

Коморбідність хронічного панкреатиту (ХП) та гіпертонічної хвороби (ГХ), які доволі часто поєднуються між собою, можна розглядати як предикторний стан формування ускладнень. Це обумовлено перетином окремих патогенетичних ланок, які посилюються при їх поєднанні. Таким ускладненням є формування остеопоротичних станів, а саме метаболічних порушень кісткової тканини з кількісними та якісними змінами. Виникнення вторинного остеопорозу (ОП) не тільки фенотипічно, але й генетично обумовлене, що спричиняє необхідність дослідження генних аберацій «остеопенічно спрямованих генів» та визначення стану біохімічних маркерів остеопоротичних змін.

Мета дослідження: з'ясувати особливості коморбідного перебігу ХП та ГХ й оптимізувати діагностику остеопоротичних станів шляхом вивчення вмісту біохімічних маркерів ОП (загальної кислої фосфатази (ЗКФ) й тартратрезистентної кислої фосфатази (ТРКФ)) та поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (*VDR*).

Матеріали та методи досліджень. Для вирішення означеної мети було обстежено 110 хворих на ХП, які в подальшому були розподілені на 2 групи —

11. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis / H. Dujsikova, P. Dite, J. Tomandl [et al.] // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, No 6. — P. 583–586.
12. Park W. G. Election year fever? Voting on EUS criteria for chronic pancreatitis / W. G. Park // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 69, No 7. — P. 1262–1263.
13. Vaidya A. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions / A. Vaidya, J. P. Forman // Hypertension. — 2010. — Vol. 56, No 5. — P. 774–779.

основну (70 пацієнтів з ХП та ГХ) та групу порівняння (40 осіб з ізольованим ХП). Групи пацієнтів були репрезентативними за віком, статтю та тривалістю захворювання. Стан кісткової тканини вивчали при оцінці вмісту показників ЗКФ та непротастичної кислої фосфатази (ТРКФ) у сироватці крові. Одночасно визначали *VDR*.

Результати. Було встановлено, що переважна більшість пацієнтів основної групи (84,3%) мала несприятливу В-алель гена *VDR* на відміну від групи порівняння, де означені пацієнти становили 77,5% випадків. Доведено, що зміни в поліморфізмі гена *VDR* впливали на частоту ураження кістково-суглобової системи (КХП, $\chi^2=20,81$, $p<0,01$) та мали статистично значущу залежність у розподілі алелей між групами (КХП, $\chi^2=30,08$, $p<0,01$).

Уміст ЗКФ та ТРКФ в осіб з поєднанням ХП та ГХ становив $(8,7\pm 2,3)$ Од/л і $(5,1\pm 2,3)$ Од/л відповідно, а в групі порівняння — $(6,9\pm 3,0)$ Од/л і $(3,5\pm 2,1)$ Од/л. Тобто вміст ЗКФ та ТРКФ перевищував показники норми в осіб з поєднанням ХП і ГХ у 2,5 (ЗКФ) та 1,9 (ТРКФ) рази ($p<0,01$) та в осіб групи порівняння — у 2,0 (ЗКФ) та 1,3 (ТРКФ) рази відповідно ($p<0,01$), що дало змогу констатувати порушення кісткового метаболізму. Генетичний перерозподіл алелів гена *VDR* з переважанням В-алелі «підтримувався» змінами біохімічних маркерів ОП. Таким чином, поєднання ХП і ГХ є несприятливим чинником розвитку ОП та підставою для раннього визначення остеопоротичних змін.

Висновки. При поєднанні ХП й артеріальної гіпертензії відбувається збільшення кількості осіб з В-алелю гена *VDR* (84,3% випадків), носії якого перевищують ризик формування остеопенічних станів. Сукупний перебіг ХП та ГХ супроводжується коливаннями показників ЗКФ і ТРКФ, які корелюють з *VDR*. Підвищення вмісту ЗКФ та ТРКФ у пацієнтів з коморбідністю ХП і ГХ частіше відбувається на тлі несприятливої В-алелі гена *VDR*. Тобто поєднаний перебіг ХП і ГХ є підставою ранньої діагностики остеопоротичних ускладнень.

УДК [616.12-008.331.1+616.37-002]:616.71-003.83-078:57.088.7:577.161.2:575.174.015.3

RU Механизмы реализации остеопенических состояний у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и гипертонической болезни

Т. И. Вьюн

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген рецепторов витамина D, биохимические маркеры остеопороза (общая кислая фосфатаза и тартратрезистентная кислая фосфатаза), остеопенические состояния

Коморбидность хронического панкреатита (ХП) и гипертонической болезни (ГБ), которые довольно часто сочетаются между собой, можно рассматривать как предикторные состояния формирования осложнений. Это обусловлено пересечением отдельных патогенетических звеньев, которые усиливаются при их сочетании. В качестве такого осложнения можно рассматривать остеопоротические состояния, приводящие к метаболическим нарушениям костной ткани с количественными и качественными изменениями. Возникновение вторичного остеопороза (ОП) не только фенотипически, но и генетически обусловлено, что явилось основанием исследования генных aberrаций «osteopenически направленных генов» и определения содержания биохимических маркеров ОП.

Цель исследования: установить особенности коморбидного течения ХП и ГБ, оптимизировать диагностику остеопоротических состояний путем изучения содержания биохимических маркеров ОП (общей кислой фосфатазы (ОКФ) и тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ)) и полиморфизма гена рецепторов витамина D (VDR).

Материалы и методы исследований. Для решения этой цели было обследовано 110 пациентов с ХП, которые в дальнейшем были разделены на 2 группы: основную — 70 лиц с ХП и ГБ и группу сравнения — 40 больных с изолированным ХП. Данные группы были репрезентативны по возрасту, полу и длительности заболевания. Состояние костной ткани оценивали по содержанию ОКФ и непротатической кислой фосфатазы (ТРКФ) в сыворотке крови. Одновременно определяли VDR.

Результаты. Было установлено, что подавляющее большинство пациентов основной группы (84,3%) имели неблагоприятный В-аллель в отличие от группы сравнения, где данный показатель составлял 77,5% случаев. Установлены изменения в полиморфизме гена VDR, которые влияли на частоту поражения костно-суставной системы (КХП, $\chi^2=20,81$, $p<0,01$) и имели статистически значимую зависимость в распределении аллелей между группами (КХП, $\chi^2=30,08$, $p<0,01$). Показатели ОКФ и ТРКФ у лиц с сочетанным течением ХП и ГБ соответствовали (8,7±2,3) Ед/л и (5,1±2,3) Ед/л соответственно, а в группе сравнения — (6,9±3,0) Ед/л и (3,5±2,1) Ед/л. Следовательно,

содержание ОКФ и ТРКФ в основной группе превышало контроль в 2,5 (ЗКФ) и 1,9 (ТРКФ) раза ($p<0,01$), а в группе сравнения — в 2,0 (ОКФ) и 1,3 (ТРКФ) раза соответственно ($p<0,01$), что позволило говорить о нарушении метаболизма костной ткани. Распределение аллелей гена VDR характеризовалось преобладанием В-аллели и «поддерживалось» изменениями биохимических маркеров ОП, что приводило у таких лиц к развитию остеопенических состояний. Таким образом, коморбидность ХП и ГБ является неблагоприятным фактором развития ОП и основанием для раннего определения остеопоротических изменений.

Выводы. При сочетанном течении ХП и артериальной гипертонии увеличивается число пациентов с В-аллелью гена VDR (84,3% случаев), носители которого имеют высокий риск формирования остеопенических состояний. При коморбидности ХП и ГБ наблюдаются изменения в содержании ОКФ и ТРКФ, коррелирующие с VDR. Повышение содержания ОКФ и ТРКФ у больных с ХП и ГБ чаще происходит на фоне неблагоприятного В-аллеля гена VDR. Следовательно, сочетанное течение ХП и ГБ является основанием для ранней диагностики остеопоротических осложнений.

EN Mechanisms of implementation of osteopenic conditions in patients with combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease

T. I. Viun

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, hypertension disease, vitamin D receptor gene, biochemical markers of osteoporosis (total acid phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase), osteopenic conditions

The comorbidity of chronic pancreatitis (CP) and hypertensive disease (HD), which are often combined with each other, can be considered as predictor states of the complication formation. This is due to the intersection of individual pathogenic links, which are enhanced by their combination. As such a complication, it is possible to consider osteoporotic conditions, leading to metabolic disturbances of bone tissue with quantitative and qualitative changes. The emergence of secondary osteoporosis (SO) is not only phenotypically but also genetically conditioned, which is the basis for studying the gene aberrations of “osteopenically directed genes” and determining the content of SO biochemical markers.

Aim of study: to establish the features of the comorbid course of CP and hypertension, to optimize the diagnosis of osteoporotic conditions by studying the content of biochemical markers of OP (total acid phosphatase (TAP) and tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)) and polymorphism of the vitamin D receptor genes (VDR).

Materials and methods of research. To solve this problem, 110 patients with CP were examined and further divided into 2 groups: treatment group — 70 persons with CP and HD, and the comparison group — 40 pa-

tients with isolated CP. These groups were representative by age and sex. The condition of bone tissue was studied in assessing the content of indicators of total acid phosphatase (TAP) and non-prostatic acid phosphatase (TRAP) in blood serum. At the same time, *VDR* was determined.

Results. It was found that the vast majority of patients in the treatment group (84.3%) had an unfavourable B-allele; against the comparison group — 77.5% of events. Changes in the *VDR* gene polymorphism affected the incidence of the osteoarticular system (CCP, $\chi^2=20.81$, $p<0.01$) and had a statistically significant relationship in the distribution of alleles between groups (CCP, $\chi^2=30.08$, $p<0.01$). The parameters of TAP and TRAP in patients with combined course of HP and CP were 8.7 ± 2.3 U/L and 5.1 ± 2.3 U/L, respectively, and in the comparison group — 6.9 ± 3.0 U/L and 3.5 ± 2.1 U/L. Thus, the content of TAP and TRAP exceeded the control in the treatment group by 2.5 (TAP) and 1.9 (TRAP) times ($p<0.01$) and in the comparison group by 2.0 (TAP) and 1.3 (TRAP) times

($p<0.01$), which allowed us to state the development of osteopenic conditions. The distribution of alleles of the *VDR* gene was characterized by the predominance of the B-allele and was “supported” by changes in the biochemical markers of osteoporosis, which led to the development of osteopenic conditions in such individuals. Thus, the combination of HP and CP is an unfavourable factor in the development of osteoporosis and the basis for early detection of osteoporetic changes.

Conclusions. In the combined course of CP and arterial hypertension, there is an increase in the number of persons with the B-allele of the *VDR* gene (84.3% of cases), the carriers of which have a high risk of osteopenia. With the comorbidity of CP and HD, there are fluctuations in the content of TAP and TRAP, correlating with *VDR*. Increase in the content of TAP and TRAP in patients with CP and HD often occurs against the background of an unfavourable B-allele of the *VDR* gene. Combined course of CP and HD is the basis for early diagnosis of osteoporotic complications.

Особливості клінічного перебігу остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією

Ю. І. Сердулець

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: остеоартроз, альгофункціональний індекс, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу

Остеоартроз (ОА) є найбільш поширеним захворюванням суглобів і провідною причиною інвалідності серед дорослого населення. Основними проявами ОА є прогресуюча втрата суглобового хряща, хрящова кальцифікація, формування остеофітів, порушення ремоделювання субхондральної кістки та запалення синовіальної оболонки [4, 13]. Його розвиток характеризується клітинним стресом і деградацією екстрацелюлярного матриксу, що виникає при мікро- і макропошкодженні, які активують ненормальні (патологічні) адаптивні відновлювальні відповіді, включаючи прозапальні шляхи імунної системи [4]. Захворювання розпочинається порушеннями на молекулярному рівні (анормальним метаболізмом у тканинах суглобів) з подальшими анатомічними та фізіологічними порушеннями, що призводять до розвитку клінічно вираженого захворювання [12]. ОА не тільки впливає на якість життя та скорочує функціонально активний період, але й збільшує смертність через прогресування супутніх захворювань, таких як депресія та серцево-судинні події [4, 9]. Частіше суглоб розглядають не як сукупність кісткових суглобових поверхонь, хрящових структур, синовіальної рідини, суглобової капсули і періартикулярного апарату, а як єдиний орган з властивими йому складовими, а саме запальними, нейротрофічними, імунними, метаболічними і функціональними [3]. ОА розглядається як органне захворювання, а з урахуванням ураження різних суглобових груп — як поліорганне [10]. Відтак поєднання ОА із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, артеріальною гіпертензією (АГ), абдомінальним ожирінням (АО) є актуальним. Адже дані захворювання мають ряд загальних механізмів прогресування. До них відносяться хронічне системне генералізоване імунологічне запалення (зокрема в жировій тканині), інсулінорезистентність, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, генетичні зміни регуляції як загальних процесів, так і зрушень на місцевому рівні (особливо за ожиріння) тощо.

Тому **метою дослідження** стало вивчення клінічних показників суглобового синдрому у хворих на ОА, поєднаний з ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 116 пацієнтів, які перебували на стаціонарному етапі лікування у ревматологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» упродовж 2015–2017 рр. При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996) [14]; Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997) [16]; основними принципами Гельсінської декларації щодо біометричних досліджень (1974), адаптованої на XXXI Міжнародній асамблеї в Гонконзі (1989), в яких людина виступає об'єктом, а також «Етичними принципами медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятими 52-ю Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000) [7, 15]; наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 281 від 01.11.2000, № 66 від 13.02.2006 та № 690 від 23.09.2009. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).

Діагноз ОА встановлювали на основі скарг, анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з діагностичними критеріями наказу МОЗ України від 12.10.2006 № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом» та American College of Rheumatology (ACR, 1991).

Оцінка антропометричних показників полягала у визначенні зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), визначенні індексу маси тіла (ІМТ) за співвідношенням маси тіла (кг) до зросту (м), піднесеного у квадрат, також

співвідношення ОТ/ОС. Відповідно до загальноприйнятих критеріїв при визначенні $ОТ > 94$ см у чоловіків та > 80 см у жінок констатовано АО. Згідно з індексом Кетле, діагноз «ожиріння» встановлювали хворим при $ІМТ \geq 30$ кг/м².

З метою виявлення та оцінки перебігу супутньої патології серцево-судинної системи, зокрема АГ, хворим проводили інструментальні дослідження — електрокардіографію (виконано за загальноприйнятою методикою), офтальмоскопію, вимір артеріального тиску (АТ).

Діагноз АГ було верифіковано згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012) [1]; ESC, ESH (2013) [1].

Діагноз ЦД встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118. Верифікацію діагнозу «ЦД 2-го типу» проводили на основі «Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу» (2012).

З метою оцінки больового синдрому та загального стану хворого застосовували альгофункціональний індекс Лекена (Lequesne) [2, 5]; індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) (анкета для самостійної оцінки пацієнтом ступеня вираженості болю в спокої та при ходьбі — 5 питань, скутості (тривалість та вираженість — 2 питання), функціональної недостатності в повсякденній діяльності (17 питань)). Оцінка проводилася за візуально-аналоговою шкалою в міліметрах. Ця шкала має вигляд лінійки з розміткою від 0 до 100 мм, де 0 означає відсутність болю (скутості чи утрудненя), а 100 — це максимальний біль (скутість або утруднення).

Усім хворим на ОА проведено рентгенологічне обстеження уражених суглобів з визначенням рентгенологічної стадії ОА за J. H. Kellgreni, I. Lawrence.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[™] 2010, Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[™] 7.0 (Statsoft[®] Inc). Комп'ютерний реєстр (база даних) отриманих

показників створювали в системі Microsoft Excel. Достовірність даних вираховували із застосуванням двовибіркового (для незалежних вибірок) чи парного (для залежних) t-критерію Student при розподілі, близькому до нормального. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

З урахуванням скарг, анамнезу, об'єктивного статусу, даних загальноклінічних та інструментальних методів обстеження були виділені наступні клінічні групи динамічного спостереження: I група — 37 хворих на ОА; II група — 21 хворий на ОА у поєднанні з АГ; III група — 41 хворий на ОА із супутньою АГ та АО; IV група — 17 хворих на ОА у поєднанні з АГ, АО та ЦД 2-го типу; V група — 25 практично здорових осіб.

Середній вік пацієнтів становив $(58,03 \pm 14,91)$ року, а тривалість захворювання була в межах від 5 до 32 років $((18,5 \pm 8,83)$ року).

Серед обстежених хворих було 78,45% жінок (91) та 21,55% чоловіків (25), показник співвідношення «жінки : чоловіки» становив 3,6:1, що не вирізняється від середньопопуляційного.

За ступенем функціональної неспроможності суглобів та групами уражень суглобів хворі розподілилися таким чином (табл. 1).

Встановлено, що у хворих з ізольованим перебігом ОА переважало ураження колінних суглобів (89%) та I ступінь функціональних порушень суглобів, приєднання АГ зумовило зростання груп уражених суглобів із переважанням гонартрозу. На тлі АО та ЦД 2-го типу кількість груп уражених суглобів зростає, що вплинуло й на збільшення функціональної неспроможності пацієнтів.

У хворих III групи переважали пацієнти з ожирінням I ступеня та АГ I ступеня, наявність супутнього ЦД 2-го типу зумовила переважання хворих із ожирінням II (17,6%) та III (82,4%) ступенів із відповідним зростанням АТ (табл. 2).

Аналіз результатів оцінки функціонального стану суглобів за індексом Лекена представлений в табл. 3.

Таблиця 1

Розподіл хворих на ОА залежно від групи уражених суглобів та від ступеня функціональних порушень суглобів

Групи хворих	Функціональний стан суглобів, n=116 (%)			Групи уражених суглобів, n=74 (%)				
	I ступінь, n=76 (%)	II ступінь, n=37 (%)	III ступінь, n=3 (%)	Гонартроз, n=76 (%)	Коксартроз, n=3 (%)	Гонартроз+коксартроз, n=18 (%)	Гонартроз+дрібні суглоби, n=12 (%)	Дрібні суглоби, n=7 (%)
I група ОА, n=37	35 (94,6%)	2 (5,4%)	0 (0%)	33 (89%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)
II група, ОА+АГ, n=21	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0 (0%)	16 (76,2%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (19%)	1 (4,8%)
III група ОА+АГ+АО, n=41	21 (51,2%)	20 (48,8%)	0 (0%)	26 (63,4%)	1 (2,4%)	7 (17,2)	6 (14,6%)	1 (2,4%)
IV група ОА+АГ+АО+ЦД 2-го типу, n=17	4 (23,5%)	10 (58,8%)	3 (17,7%)	1 (5,9%)	2 (11,7)	11 (64,8%)	2 (11,7)	1 (5,9%)

Таблиця 2

Розподіл хворих на ОА з урахуванням маси тіла, АГ, ЦД

Групи хворих	Маса тіла, n=116 (%)				Ступені підвищення АТ, n=116 (%)			ЦД 2-го типу, n=17 (%)
	Нормальна, n=37 (%)	Надмірна, n=27 (%)	Ожиріння I ступеня, n=24 (%)	Ожиріння II і III ступенів, n=28 (%)	Нормальний АТ, n=37 (%)	АГ I ступеня, n=34 (%)	АГ II ступеня, n=45 (%)	
I група ОА, n=37	37 (100%)	0	0	0	37 (100%)	0	0	0
II група, ОА+АГ, n=21	0	21 (100%)	0	0	0	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0
III група ОА+АГ+АО, n=41	0	6 (14,6%)	21 (51,2%)	14 (34,2%)	0	16 (39%)	25 (61%)	0
IV група ОА+АГ+АО+ЦД 2-го типу, n=17	0	0	3 (17,6%)	14 (82,4)	0	0	17 (100%)	17 (100%)

Таблиця 3

Розподіл хворих згідно з показниками індексу Лекена у хворих на ОА, що поєднується з АГ, ОА та ЦД 2-го типу

Індекс Лекена в балах	Групи обстежених хворих			
	I група ОА, n=37	II група, ОА+АГ, n=21	III група ОА+АГ+АО, n=41	IV група ОА+АГ+АО+ЦД 2-го типу, n=17
Легкий ОА (1–4)	—	—	—	—
Помірний ОА (5–7)	25 (67,6%)	10 (47,6%)	5 (12,2%)	—
Тяжкий ОА (8–10)	9 (24,3%)	7 (33,3%)	18 (43,9%)	4 (23,5%)
Дуже тяжкий ОА (11–13)	4 (7,8%)	4 (19,1%)	10 (24,4%)	3 (17,6%)
Вкрай тяжкий ОА (≥14)	—	—	8 (19,5%)	10 (58,9%)

Таблиця 4

Результати оцінки функціонального стану суглобів за індексом WOMAC у хворих на ОА, що поєднується з АГ, АО та ЦД 2-го типу

Показники, од. вимірювання, мм	Групи обстежених хворих			
	I група ОА, n=37	II група, ОА+АГ, n=21	III група ОА+АГ+АО, n=41	IV група ОА+АГ+АО+ЦД 2-го типу, n=17
WOMAC, біль, мм	205,1±18,1	226,5±19,9	249,5±26,3	283,5±11,3*
WOMAC, скутість, мм	50,5±5,3	59,8±3,67	87,7±4,2*/**	107,4±5,9*/**
WOMAC, функціональна недостатність, мм	754,2±26,8	814,4±25,9	906,9±22,7*/**	1091,6±12,3*/**/**

Примітки: * — достовірно по відношенню до показників I групи ($p < 0,05$); ** — достовірно по відношенню до показників II групи ($p < 0,05$); *** — достовірно по відношенню до показників III групи ($p < 0,05$).

Встановлено, що в I групі переважали хворі з помірним перебігом ОА, приєднання АГ зумовило у II групі збільшення відсотку хворих із тяжким перебігом ОА. Однак вкрай тяжкий перебіг ОА виявлено у хворих IV групи (58,9%). Зі зростанням маси тіла відбулося зростання частки хворих дуже тяжкого та вкрай тяжкого перебігу ОА. Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах, що відповідає даним інших дослідників [11]. Так, за даними метааналізу, проведеного Л. Цзян та ін.,

зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35% [11].

Досліджено, що наявність гіперглікемії призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та періартикулярних тканин. Гіперглікемія і ОА взаємодіють як на локальному, так і на системному рівнях; локальні ефекти окиснювального стресу і глікозилювання кінцевих продуктів посилюють

ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може сприяти прогресуванню ОА [8].

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що всі обстежені пацієнти скаржилися на біль, пов'язаний із фізичним навантаженням, порушенням рухливості та повсякденної діяльності, який достовірно посилювався із підвищенням стадії ОА та приєднанням коморбідної патології. Для пацієнтів з ОА, АГ, АО із

приєднанням ЦД 2-го типу характерним було підвищення інтенсивності болю артрологічного походження, особливо був характерним нічний біль, порушення рухливості із значним порушенням повсякденної діяльності (табл. 4).

Висновок. Поєднаний перебіг ОА, АГ, ожиріння та ЦД 2-го типу супроводжується підвищенням інтенсивності болю у суглобах, порушенням рухової функції та повсякденної діяльності пацієнтів.

Література:

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) : практичні рекомендації; проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — № 1. — С. 96–152.
2. Борткевич О. П. Сучасні принципи оцінки артрологічного статусу хворих на остеоартроз / О. П. Борткевич // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 8.
3. Головач І. Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания / И. Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2014. — № 3 (15). — С. 54–58.
4. Головач І. Ю. Хворобомодифікуюча терапія в чинних рекомендаціях: уроки минулого та можливості майбутнього / І. Ю. Головач // Травма. — 2017. — № 18 (3). — С. 11–21.
5. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. — К. : Моріон, 2013. — 672 с.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31, No 7. — P. 1281–1357.
7. Abbing H. D. Developments in International / European Health Law / H. D. Abbing // European Journal Health Law. — 2009. — Vol. 16, No 1. — P. 81– 88.
8. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3 – year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20, No 11. — P. 1217–1226.
9. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study / E. Nuesch, P. Dieppe, S. Reichenbach [et al.] // BMJ. — 2011. — Vol. 342. — P. d1165.
10. Bijlsma J. W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice / J. W. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. Laffey // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 2115–2126.
11. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang [et al.] // Joint Bone Spine. — 2012. — Vol. 79, No 3. — P. 291–297.
12. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use / V. B. Kraus, F. J. Blanco, M. Englund [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2015. — Vol. 23, No 8. — P. 1238–1241.
13. Elder B. D. Systematic assessment of growth factor treatment on biochemical and biomechanical properties of engineered articular cartilage constructs / B. D. Elder, K. A. Athanasiou // Osteoarthritis Cartilage. — 2009. — Vol. 17, No 1. — P. 114–123.
14. Otte A. Good clinical practice: historical background and key aspects / A. Otte, H. Maier-Lenz, R. A. Dierckx // Nuclear Medicine Communication. — 2005. — Vol. 26, No 7. — P. 563–574.
15. Portaluppi F. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research / F. Portaluppi, Y. Touitou, M. Smolensky [et al.] // Chronobiol. International. — 2008. — Vol. 25, No 6. — P. 999–1016.
16. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments / P. Schoukens // Medical Law. — 2008. — Vol. 27, No 3. — P. 501–533.

УДК 616.72-007.24-036.1-071:[616.379-008.64+616-056.527+616.12-008.64

UA **Особливості клінічного перебігу остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією**

Ю. І. Сердулець

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: остеоартроз, альгофункціональний індекс, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу

Метою роботи стало вивчення клінічних показників суглобового синдрому у хворих на остеоартроз, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією. Встановлено, що поєднаний перебіг остеоартрозу, абдомінального ожиріння та цукрового діабету 2-го типу супроводжується підвищенням інтенсивності больового синдрому у суглобах, порушенням рухової функції та повсякденної діяльності пацієнтів.

EN **Peculiarities of clinical course of osteoarthritis combined with type 2 diabetes mellitus, obesity and hypertension**

Y. I. Serdulets

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: osteoarthritis, algofunctional index, obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus

The aim of paper is to study the clinical indices of articular syndrome in patients with osteoarthritis combined with type 2 diabetes mellitus, obesity and hypertension. It has been found out that the combined course of osteoarthritis, abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus is accompanied by the intensified pain syndrome in the joints, a disruption of the motor function as well as the daily activities of patients.

УДК 616.72-007.24-036.1-071:[616.379-008.64+616-056.527+616.12-008.64

RU **Особенности клинического течения остеоартроза, сочетающегося с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией**

Ю. И. Сердулец

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: остеоартроз, альгофункциональный индекс, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа

Целью работы стало изучение клинических показателей суставного синдрома у больных остеоартрозом, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией. Установлено, что сочетанное течение остеоартроза, абдоминального ожирения и сахарного диабета 2-го типа сопровождается повышением интенсивности болевого синдрома в суставах, нарушением двигательной функции и ежедневной деятельности пациентов.

Новые данные об иммуногистохимической и морфологической характеристике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Ю. Ю. Ракина¹, М. В. Завьялова^{2, 3}, Н. В. Крахмаль^{2, 3}, А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьев², С. В. Вторушин^{2, 3}, С. С. Клоков³

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, интегрины, факторы транскрипции

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) был описан в 1760-х годах Джованни Баттиста Морганьи в его классической книге «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». И если до недавнего времени РПЖ был относительно редким заболеванием, в последние годы в большинстве развитых стран мира он выходит на первые места в общей онкологической заболеваемости и смертности среди злокачественных заболеваний органов пищеварительной системы. Согласно данным литературы, по частоте встречаемости РПЖ занимает 13-е место в мире и является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований органов пищеварения. В США и Японии РПЖ входит в пятерку лидирующих в структуре онкологической заболеваемости и смертности [5, 12]. Радикальным методом лечения является хирургическое удаление опухоли, но лишь у 15–20% больных на момент установления диагноза новообразование оценивают как резектабельное. Прогноз у пациентов с РПЖ остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5% [5, 6, 14, 16].

К значимым прогностическим факторам относят возраст, размер первичной опухоли, состояние лимфогенных метастазов, а также степень злокачественности (Grade) новообразования [1, 5, 7–12, 15, 16].

Опухоль, клетки которой обладают высокими инвазивными и миграционными свойствами, в короткие сроки способна к образованию лимфогенных и отдаленных метастазов. Известно, что для оценки инвазивных свойств злокачественных новообразований и, возможно, для определения повышенного метастатического потенциала

необходимо исследование экспрессии различных маркеров, в том числе сигнальных белков Rac1 и RhoA, интегринов семейства $\beta 1$ и $\beta 3$ (integrin $\beta 1$, integrin $\beta 3$), матриксной металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP2 и MMP9), эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR) и т. д. В ткани опухоли исследуют экспрессию транскрипционных факторов Snail и Twist, которая может указывать на вероятность эпителиально-мезенхимального перехода, являющегося пусковым механизмом для развития и успешной реализации программы метастатического каскада [1, 3, 4, 13]. С этой точки зрения изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей опухоли, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами, при РПЖ представляется весьма актуальным.

Цель исследования — изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. Данное исследование является ретроспективным. Изучены данные морфологического исследования 84 пациентов с РПЖ T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем — (61,5±10,0) года, проходившие лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 г.

Среди пациентов было 43 (51%) мужчины и 41 (49%) женщина, средний возраст которых составил (58,6±9,1) года.

Распространенность опухоли определялась согласно классификации TNM (AJCC, 2010). Чаще выявлялись IV (n=44, 52,5%) и II (n=18,21%) стадии

РПЖ, реже диагностировались III (n=7, 8,5%) и I (n=3,4%) стадии.

Проводилось морфологическое исследование операционного или биопсийного материала, полученного во время радикального или паллиативного вмешательства. Во всех случаях гистотипом опухоли являлась протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (рекомендации ВОЗ; Женева, 2010). Материал фиксировался в 10–12% растворе формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа Axio Lab.A1 («Carl Zeiss», Германия) и гистосканера MIRAX MIDI («Carl Zeiss», Германия).

При изучении морфологии ткани первичной опухоли в инфильтративном компоненте выделяли железистоподобные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Железистоподобными считали структуры с просветом, представленные одним рядом относительно мономорфных клеток с нормохромными округлыми ядрами. Трабекулярными называли структуры, представляющие собой либо один ряд мелких относительно мономорфных клеток, либо структуры, состоящие из 2–3 рядов клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой с округлыми нормохромными или гиперхромными ядрами.

Солидными считали структуры в виде различных по размеру и форме полей, состоящих или из мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и мономорфными ядрами, или из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами.

К дискретным группам клеток относили скопления от 1 до 4 опухолевых клеток, различных по своему строению. В большинстве случаев определялось сочетание разных типов перечисленных структур. В каждом случае подсчитывали количество разных типов структур, которое варьировало от 1 до 4, соответственно. В структурах инфильтративного компонента опухоли определяли наличие такого признака, как краудинг, проявляющегося морфологически в увеличении количества опухолевых клеток в единице объема. Кроме того, в строме вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента определяли наличие ретракции. Ретракцией считали артифициальную «щель» между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающим матриксом. В строме опухоли оценивали выраженность фиброза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл — слабо, 2 балла — умеренно, 3 балла — резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дако» к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$). Также

применяли антитела фирмы «Abcam» Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные 1:100); Anti-P-catenin antibody [E247] ab32572 (кроличьи моноклональные 1:200); Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 (кроличьи моноклональные 1:250); Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 (мышинные моноклональные 1:20); Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 (мышинные моноклональные 1:200); Anti-Snail antibody (кроличьи поликлональные 1:1600); Anti-Twist antibody [Twist2C1a] — ChIP Grade ab50887 (мышинные моноклональные 1:50). Экспрессию перечисленных маркеров в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли оценивали по следующим параметрам: наличие или отсутствие экспрессии; интенсивность экспрессии; процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$). Обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. В 61% случаев при морфологическом исследовании встречались аденокарциномы умеренной степени дифференцировки в сравнении со случаями с высокой (15%; $p=0,0000$) и низкой степенью дифференцировки опухоли (24%; $p=0,0000$). Паренхиматозный компонент новообразований был представлен железистоподобными, трабекулярными, солидными структурами и мелкими группами опухолевых клеток.

В 88% случаев в опухолях определялись железистоподобные структуры, реже — трабекулярные (28%; $p=0,0000$), солидные структуры (19%; $p=0,0000$) и дискретные группы опухолевых клеток (28%; $p=0,0000$). Чаще наблюдалось сочетание нескольких типов структур (от 1 до 4). Встречались мономорфные опухоли (61%), представленные исключительно железистоподобными структурами.

При изучении степени выраженности клеточного полиморфизма выяснилось, что чаще встречаются опухоли с умеренно выраженным полиморфизмом клеток (51%), при этом новообразования со слабой и высокой степенью клеточного полиморфизма встречаются значительно реже (38%; $p=0,04$ и 11%; $p=0,0000$ соответственно).

Новообразования характеризовались наличием выраженной фиброзной стромы (55%), реже опухоли имели умеренную (33%; $p=0,002$) и слабую степень выраженности фиброза (12%; $p=0,0000$). Изучение выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли показало, что реже встречались опухоли со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией (10%) в сравнении со случаями, когда отмечается умеренная (45%; $p=0,0000$) или резко выраженная инфильтрация (34%; $p=0,0001$). Феномен краудинга при гистологическом исследовании был выявлен у 19 (22%) больных. Ретракция вокруг паренхиматозных структур опухоли определялась в 12 случаях (14%).

В исследовании были изучены особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами опухолевой ткани (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в зависимости от наличия экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента опухоли

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Экспрессия маркеров Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin β 1	Integrin β 3	β -катенин	EGFR
Железисто-подобные	32/74 (43%)	34/74 (45%)	19/73 (26%)	55/74 (74%)	20/73 (27%)	51/74 (69%)	24/73 (32%)
Трабекулярные	17/20 (85%) $P_1=0,0006$ $P_3=0,001$	19/23 (82%) $P_1=0,001$ $P_3=0,005$	11/18 (61%) $P_1=0,002$ $P_3=0,004$	13/22 (59%)	10/21 (47%) $P_1=0,04$ $P_3=0,03$	10/24 (42%) $P_1=0,009$ $P_3=0,005$	15/21 (71%) $P_1=0,0009$ $P_3=0,002$
Солідные	5/16 (31%)	7/17 (41%)	2/15 (13%)	14/16 (87%)	2/13 (15%)	15/18 (83%)	4/17 (23%)
Дискретные группы клеток	17/22 (77%) $P_1=0,003$ $P_3=0,003$	20/24 (83%) $P_1=0,0008$ $P_3=0,004$	15/26 (58%) $P_1=0,002$ $P_3=0,003$	11/26 (42%) $P_1=0,003$ $P_3=0,003$	12/26 (46%) $P_1=0,03$ $P_3=0,03$	8/25 (32%) $P_1=0,0008$ $P_3=0,001$	17/24 (71%) $P_1=0,0006$ $P_3=0,002$

Относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значительно чаще наблюдалась в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Позитивная экспрессия интегрин β 1 в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже, чем в других структурах. Оценка интегрин β 3, EGFR, транскрипционных факторов Twist и Snail показала, что позитивная экспрессия данных маркеров чаще определялась в трабекулярных структурах (табл. 1). И, наоборот, позитивная экспрессия β -катенина реже встречалась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток по сравнению с другими структурами инфильтративного компонента.

Экспрессия интегрин β 1, определяемая в 1–3 балла, была ниже в трабекулярных структурах ($n=13$, $2,3\pm 0,7$) и в дискретных группах опухолевых клеток ($n=11$, $2,4\pm 0,6$) при соотношении данного показателя

в железистоподобных ($n=55$, $2,8\pm 0,4$) ($p=0,0005$ и $p=0,003$ соответственно) и солідных структурах ($n=14$, $2,9\pm 0,3$) ($p=0,003$ и $p=0,006$ соответственно). Выраженность экспрессии интегрин β 3 была высокой, во всех структурах соответствовала трём баллам и статистически значимо не различалась. Выраженность экспрессии MMP2, β -катенина, EGFR, а также транскрипционных факторов Snail и Twist не различалась в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли.

Экспрессия изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представлена в табл. 2. Уровень экспрессии MMP2 во всех структурах был высоким, варьировал в пределах от 92,2 до 99,0%, не различался в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность экспрессии маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Экспрессия маркеров Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin β 1	Integrin β 3	β -катенин	EGFR
Железистоподобные	90,4+/- 19% ($n=32$)	94,3+/- 12,4% ($n=34$)	58,3+/- 25,2% ($n=19$)	95,2+/- 10,8% ($n=55$)	96,3+/- 6,4% ($n=20$)	88,2+/- 18,6% ($n=51$)	64,3+/- 16,4% ($n=24$)
Трабекулярные	96,7+/- 6,7% ($n=17$)	96,9+/- 4,6% ($n=19$)	61,1+/- 29,1% ($n=11$)	91,3+/- 15,6% ($n=13$) $P_3=0,04$	99,4+/- 0,9% ($n=10$)	82,5+/- 21,3% ($n=10$)	69,6+/- 16,5% ($n=15$)
Солідные	99,0+/- 1,0% ($n=5$)	96,5+/- 9,1% ($n=7$)	69,0+/- 33,9% ($n=2$)	98,9+/- 2,9% ($n=14$)	93,5+/- 6,3% ($n=2$)	89,9+/- 16,7% ($n=15$)	75,2+/- 18,7% ($n=4$)
Дискретные группы клеток	92,2+/- 23,0% ($n=17$)	95,3+/- 5,9% ($n=20$)	51,1+/- 30,5% ($n=15$)	95,0+/- 10,9% ($n=11$)	94,9+/- 6,1% ($n=12$)	69,6+/- 26,6% ($n=8$) $p_1=0,008$ $p_3=0,01$	58,5+/- 22,4% ($n=17$)

В трабекулярных структурах определялась меньшая экспрессия интегрин $\beta 1$ при сравнении с локализацией экспрессии данного маркера в солидных структурах. В свою очередь, более низкая экспрессия β -катенина определялась в дискретных группах опухолевых клеток относительно железистоподобных и солидных структур опухоли. При этом уровень экспрессии интегрин $\beta 3$, EGFR, маркеров Snail и Twist в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли значимо не различался (табл. 2).

При изучении пролиферативной активности опухоли выяснилось, что уровень экспрессии Ki67 выше в трабекулярных структурах ($n=22$, $17,1\% \pm 6,6\%$) по сравнению с таковым в железистоподобных ($n=75$, $11,2\% \pm 7,8\%$; $p=0,0009$) и солидных структурах ($n=19$, $10,8\% \pm 8,7\%$; $p=0,006$) паренхиматозного компонента. Более высокий уровень пролиферативной активности отмечался в дискретных группах клеток ($n=24$, $19,4 \pm 7,8$) по сравнению с железистоподобными ($p=0,000$) и солидными структурами ($p=0,0007$).

Заключение. На основании этого можно сделать вывод, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется морфологической неоднородностью, однако чаще

инфильтративный компонент опухоли представлен исключительно железистоподобными структурами и имеет мономорфное строение, чаще в новообразованиях отмечается умеренная степень дифференцировки, а в строме преобладает выраженный фиброз с явлениями умеренной или резко выраженной воспалительной инфильтрации. Исследование определило и гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным ростом. Установлено, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 чаще регистрируется в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Экспрессия интегрин $\beta 1$ в дискретных группах опухолевых клеток была менее позитивной по сравнению с другими структурами паренхимы опухоли. Оценка таких маркеров, как EGFR, интегрин семейства $\beta 3$, транскрипционные факторы Twist и Snail, выявила, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия перечисленных молекул чаще определяется и в трабекулярных структурах по сравнению с железистоподобными и солидными структурами. Относительно экспрессии β -катенина картина была противоположной, реже она определялась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток.

Литература:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — 312 с.
2. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis / M. Principe, S. Borgoni, M. Cascione [et al.] // J. Hematol. Oncol. — 2017. — Vol. 10, No 1. — P. 16.
3. Anti-LRP/ LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells / T. M. Rebelo, C. J. Chetty, E. Ferreira, S. F. Weiss // BMC Cancer. — 2016. — Vol. 16, No 1. — P. 917.
4. Cancer invasion: patterns and mechanism / N. V. Krakhamal, M. V. Zavyalova, E. V. Denisov [et al.] // Acta Naturae. — 2015. — Vol. 7, No 2. — P. 17–28.
5. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma / K. Kimura, R. Amano, B. Nahata [et al.] // World J. Surg. Oncol. — 2014. — Vol. 12. — P. 360.
6. Gerry J. M. Surgical management of pancreatic cysts: a shifting paradigm toward selective resection / J. M. Gerry, G. A. Poultsides // Dig. Dis. Sci. — 2017. — Vol. 62, No 7. — P. 1816–1826.
7. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas / T. Zacharias, D. Jaeck, E. Oussoultzoglou [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2007. — Vol. 11, No 3. — P. 350–356.
8. Lim J. E. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients / J. E. Lim, M. W. Chien, C. C. Earle // Ann. Surg. — 2003. — Vol. 237, No 1. — P. 74–85.
9. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? / T. Schnellendorfer, A. L. Ware, M. G. Sarr [et al.] // Ann Surg. — 2008. — Vol. 247, No 3. — P. 456–462.
10. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer / H. Riediger, T. Keck, U. Wellner [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2009. — Vol. 13, No 7. — P. 1337–1344.
11. The ratio of metastatic/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer / M. Sierzega, T. Popiela, J. Kulig, K. Nowak // Pancreas. — 2006. — Vol. 33, No 3. — P. 240–245.
12. Siegel R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Nishadham, A. Jemal // CA Cancer J. Clin. — 2012. — Vol. 62, No 1. — P. 10–29.
13. Topalovski M. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling / M. Topalovski, R. A. Brekken // Cancer Lett. — 2016. — Vol. 381. — P. 252–258.
14. Weinberg B. A. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer / B. A. Weinberg, P. A. Philip, M. E. Salem // Clin. Adv. Hematol. Oncol. — 2017. — Vol. 15, No 2. — P. 141–150.
15. WHO classification of tumours of the digestive system / F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, N. D. Theise // World Health Organization. — 2010. — 417 p.
16. Zuckerman D. S. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review / D. S. Zuckerman, D. P. Ryan // Cancer. — 2008. — Vol. 112, No 2. — P. 243–249.

УДК 616.37-006.6-091.8+576.31

RU Новые данные об иммуногистохимической и морфологической характеристике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Ю. Ю. Ракина¹, М. В. Завьялова^{2,3}, Н. В. Крахмаль^{2,3},
А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьев², С. В. Вторушин^{2,3},
С. С. Клоков³

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, интегрин, факторы транскрипции

В последние годы, особенно в развитых странах, отмечается рост заболеваемости раком поджелудочной железы. При этом только у 20% пациентов на момент установления диагноза опухоль оценивается как резектабельная, но и в этих случаях прогноз заболевания неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Рак поджелудочной железы был описан в 1760-х годах Джованни Баттиста Морганьи в его классической книге «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». На протяжении последующих 200 лет патологи значительно усовершенствовали наше понимание макро- и микроскопических особенностей этого заболевания. Вместе с тем, морфологическое исследование оставалось основой диагностики на протяжении веков. Введение иммуногистохимических исследований в клиническую практику в конце 1970-х и начале 1980-х годов кардинально изменило наш подход к диагностике данного заболевания. Оценка морфологических особенностей, а также особенностей экспрессии маркеров, определяющих инвазивный потенциал таких новообразований, может служить в будущем фундаментальной основой в решении вопросов относительно возможных факторов прогноза при злокачественных опухолях данной локализации.

Цель исследования — изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследование вошло 84 больных раком поджелудочной железы T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии, в возрасте от 37 до 83 лет, получивших хирургическое лечение. Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Условием включения в исследование был гистотип опухоли, а именно протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. Проводка материала, изготовление гистологических препаратов, окраска, иммуногистохимическое исследование осуществлялись по стандартной методике.

Результаты и заключение. Исследование позволило охарактеризовать морфологию опухоли, а также особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с более выраженными инвазивными свойствами опухоли. Результаты данной работы могут представлять интерес в плане дальнейшего их сопоставления с параметрами различных форм прогрессирования при раке поджелудочной железы.

УДК 616.37-006.6-091.8+576.31

UA Нові дані про імуногістохімічну і морфологічну характеристику протокової аденокарциноми підшлункової залози

Ю. Ю. Ракіна¹, М. В. Зав'ялова^{2,3}, Н. В. Крахмаль^{2,3},
А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьєв², С. В. Вторушин^{2,3},
С. С. Клоков³

¹Сибірський федеральний науково-клінічний центр Федерального медико-біологічного агентства, Сіверськ, Росія

²Науково-дослідницький інститут онкології, Томський національний дослідницький медичний центр Російської академії наук, Томськ, Росія

³Сибірський державний медичний університет, Томськ, Росія

Ключові слова: протокова аденокарцинома підшлункової залози, інвазія, MMP2, інтегрин, фактори транскрипції

Упродовж останніх років, особливо в розвинених країнах, відзначається зростання захворюваності на рак підшлункової залози. При цьому тільки у 20% пацієнтів на момент встановлення діагнозу пухлина оцінюється як резектабельна, але і в цих випадках прогноз захворювання несприятливий. Загальна 5-річна виживаність не перевищує 5%. Рак підшлункової залози був описаний в 1760-х роках Джованні Баттіста Морганьї в його класичній книзі «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». Протягом наступних 200 років патологи значно вдосконалили наше розуміння макро- і мікроскопічних особливостей цього захворювання. Разом з тим, морфологічне дослідження залишалося основою діагностики протягом століть. Введення імуногістохімічних досліджень в клінічну практику наприкінці 1970-х і на початку 1980-х років кардинально змінило наш підхід до діагностики даного захворювання. Оцінка морфологічних особливостей, а також особливостей експресії маркерів, що визначають інвазивний потенціал таких новоутворень, може служити в майбутньому фундаментальною основою у вирішенні питань щодо можливих факторів прогнозу при злоякісних пухлинах цієї локалізації.

Мета дослідження — вивчити морфологічні та імуногістохімічні властивості протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Матеріал і методи. У дослідження увійшло 84 хворих на рак підшлункової залози T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадії, у віці від 37 до 83 років, які отримали хірургічне

лікування. Проводилось морфологічне дослідження операційного матеріалу. Умовою включення в дослідження був гістотип пухлини, а саме протокова аденокарцинома підшлункової залози. Проводка матеріалу, виготовлення гістологічних препаратів, забарвлення, імуногістохімічне дослідження здійснювалися за стандартною методикою.

Результати і висновок. Дослідження дозволило охарактеризувати морфологію пухлини, а також особливості експресії маркерів, асоційованих із більш вираженими інвазивними властивостями пухлини. Результати даної роботи можуть представляти інтерес в плані подальшого їх зіставлення з параметрами різних форм прогресування при раку підшлункової залози.

EN New data on the immunohistochemical and morphological characteristics of ductal pancreatic adenocarcinoma

Y. Y. Rakina¹, M. V. Zav'yalova^{2,3}, N. V. Krakhmal^{2,3}, A. P. Kosheļ³, S. G. Afanasyev², S. V. Vtorushin^{2,3}, S. S. Klokov³

¹Siberian Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Seversk, Russia

²Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Key words: ductal adenocarcinoma of the pancreas, invasion, MMP2, integrins, transcription factors

In recent years, especially in developed countries, there has been an increase in the incidence of pancreatic cancer. Only 20% of tumors at the time of diagnosis are evaluated as resectable, but in these cases, the prognosis of

the disease is unfavorable. The overall 5-year survival rate does not exceed 5%.

Pancreatic cancer was described in the 1760s by Giovanni Battista Morgagni in his classic book "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis". Over the next 200 years, pathologists significantly improved our understanding of the macro- and microscopic features of this disease. At the same time, morphological research remained the basis of diagnostics for centuries. The introduction of immunohistochemical studies into clinical practice in the late 1970s and early 1980s radically changed our approach to diagnosing this disease. Evaluation of morphological features, as well as features of expression of markers that determine the invasive potential of such neoplasms, can serve in the future as a fundamental basis in solving questions concerning possible factors of prognosis upon malignant tumors of such localization.

Aim of research is to study the morphological and immunohistochemical features of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Materials and methods. The study included 84 patients with pancreatic cancer T1-4N0-2M0-1 stage, aged from 37 to 83, who underwent surgical treatment. Morphological study of the operating material was carried out. The condition for inclusion in the study was a histotype of the tumor, namely ductal pancreatic adenocarcinoma. Posting of the material, preparation of histological preparations, coloring, immunohistochemical examination were carried out according to a standard procedure.

Results and conclusion. The study made it possible to characterize the tumor morphology, as well as the features of expression of markers associated with more evident invasive characteristics of the tumor. The results of this work may be of interest in terms of their further comparison with the parameters of various forms of progression upon pancreatic cancer.

Болезни кишечника: спорные проблемы терминологии и классификация

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: заболевания кишечника, терминология, классификация, синдром раздраженной кишки, хронические энтерит и колит

В современной гастроэнтерологии особенно много нерешенных и спорных проблем накопилось в разделе заболеваний кишечника, касающихся прежде всего их терминологии и нозологической классификации.

Проблемы номенклатуры, терминологии и классификации болезней кишечника уже более 25 лет не обсуждаются и не решаются. Практические врачи не знают, как правильно обозначить (диагностировать) различные болезни тонкой и толстой кишок, и этот факт почему-то никого не тревожит. По-видимому, ждут, когда этой проблемой займутся зарубежные гастроэнтерологи, чтобы воспользоваться уже готовыми рекомендациями...

По нашим данным, последний раз классификация и номенклатура заболеваний кишечника были представлены в 1985 году в методических рекомендациях А. Р. Златкиной и А. В. Фролькиса «*Нозологическая классификация заболеваний кишечника*» [4].

За прошедшие годы отечественные энтерологи, следуя в фарватере зарубежных авторов, фактически отказались от принятых в отечественной медицинской литературе терминов «*хронический энтерит*» (ХЭ) и «*хронический колит*» (ХК), которые были внедрены в клинический обиход одним из корифеев отечественной медицины В. П. Образцовым в далеком 1896 г. [7], и отдают предпочтение таким аморфным терминам, как «*энтеропатия*» и «*колопатия*» [2, 9, 10].

В руководстве «*Энтерология*» А. И. Парфенов утверждает: «*Необходимо изжить ошибочные диагнозы "хронический энтерит" и "хронический колит", не способствующие выяснению истинной природы заболеваний кишечника*» [10].

Выдающийся патолог нашей страны В. В. Серов считал, что термин «*-патия*» — это прибежище незнания и непонимания [15], с чем трудно не согласиться. Действительно, термин «*-патия*» происходит от древнегреческого слова *pathos*, что в переводе означает страдание, или болезнь вообще, без конкретизации характера патологического процесса: воспалительный, дис- и атрофический или опухолевый. В связи с этим он неприемлем для использования в клинической практике [22].

В руководстве для практикующих врачей «*Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*» под редакцией В. Т. Ивашкина [13] в

разделе, посвященном заболеваниям кишечника, вообще нет упоминания о ХЭ, а все болезни тонкой кишки рассматриваются только в аспекте *синдрома мальабсорбции*, который, как известно, не является нозологической формой, а встречается при многих заболеваниях тонкой кишки. Из ХК в руководстве упоминаются лишь ишемический, псевдомембранный и микроскопические (лимфоцитарный и коллагеновый) колиты.

Ссылаются обычно на то, что при ХЭ и ХК эндоскопически и морфологически (при гистологическом исследовании биоптатов толстой и тонкой кишок) воспалительные изменения выражены неотчетливо или отсутствуют, а преобладают дистрофически-атрофические и дисрегенераторные процессы.

Однако это не является новостью: уже давно было известно, что хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника довольно быстро сменяется дистрофией и атрофией, хотя изначально чаще всего определяется именно воспалительный процесс. Следует помнить, что *воспаление — это, как правило, местный типовой патологический процесс, в котором имеет место сочетание как патологических, так и защитно-приспособительных реакций* [6].

После того как диагнозы «ХЭ» и «ХК» были поставлены под сомнение и в диагностике стали преобладать аморфные «*энтероколопатии*», журнальные публикации по различным заболеваниям кишечника, кроме язвенного колита, болезни Крона и целиакии, почти прекратились, поскольку возникла неопределенность в оценке их сущности и терминологии.

В истории изучения хронического гастрита (ХГ) в свое время можно было наблюдать аналогичную ситуацию.

В 1948 году в монографии известного патоморфолога Ю. М. Лазовского «*Функциональная морфология желудка в норме и патологии*» [6] основой морфологических изменений при ХГ были названы сочетания дистрофических изменений железистых элементов, гиперпластических и атрофических процессов, отражающих структурную перестройку слизистой оболочки желудка, но без признаков воспалительных изменений. По-видимому, нет оснований сомневаться в компетентности Ю. М. Лазовского как морфолога.

В связи с установленным характером морфологического процесса в желудке диагноз «ХГ»,

указывающий на воспаление, был признан ошибочным, и было предложено заменить его на «гастроз» [5]. В настоящее время, однако, считают, что ХГ — это воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка, характеризующийся лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью гранулоцитов, указывающих на активность воспалительного процесса, а наличие признаков структурной перестройки рассматривают как вторичное явление, развивающееся в результате хронического воспаления [19, 21, 23, 33].

В этом экскурсе в историю ХГ мы видим определенную аналогию с нынешней ситуацией в энтерологии, фактически отрицающей существование ХЭ и ХК как воспалительных заболеваний кишечника [20]. В любом случае эта проблема нуждается в безотлагательном обсуждении и решении.

Современным энтерологам все равно приходится признавать, что помимо язвенного колита и болезни Крона существуют и другие воспалительные заболевания кишечника: ишемический энтерит и колит, микроскопические колиты (лимфоцитарный, коллагеновый), псевдомембранозный колит и др.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995), обозначены радиационный энтерит и колит (K52.0), токсический энтерит и колит (K52.1), алиментарный и аллергический (гиперсенситивный) энтерит и колит (K52.9).

Таким образом, проблему ХЭ и ХК нельзя считать окончательно решенной.

Назрела необходимость разработать современную нозологическую классификацию и номенклатуру заболеваний кишечника [18].

Еще в конце XX века один из ведущих отечественных энтерологов того времени А. В. Фролькис в монографии «Заболевания кишечника», изданной посмертно [16], предложил свою классификацию заболеваний тонкой и толстой кишок (1997).

1. Заболевания тонкой кишки (ХЭ).

По этиологии: 1) инфекционные (постинфекционные); 2) паразитарные; 3) токсические; 4) медикаментозные; 5) алиментарные; 6) вторичные.

По анатомо-морфологическим особенностям:

1. *По локализации:* а) хронический еюнит; б) хронический илеит; в) хронический тотальный энтерит.
2. *По морфологии:* а) еюнит и илеит без атрофии (37%); б) с умеренной и выраженной парциальной ворсинчатой атрофией (50%); в) с субтотальной ворсинчатой атрофией (13%).

По клиническому течению: 1) легкого течения; 2) средней тяжести; 3) тяжелого течения.

По фазам: 1) фаза обострения; 2) фаза ремиссии.

По характеру функциональных нарушений: 1) с синдромом мальдигестии; 2) с синдромом мальабсорбции; 3) с синдромом экссудативной энтеропатии; 4) с многофункциональной энтеральной недостаточностью.

По степени вовлечения в патологический процесс толстой кишки: 1) с вовлечением в патологический процесс толстой кишки (хронический энтероколит); 2) без вовлечения толстой кишки (изолированный ХЭ).

По выраженности синдрома избыточного роста бактерий в тонкой кишке (*тонкокишечного дисбактериоза*): 1) с легкой степенью (I–II) тонкокишечного дисбактериоза; 2) со средней и выраженной степенью (III–VI).

II. Заболевания толстой кишки (ХК).

По этиологии: 1) постинфекционные; 2) паразитарные; 3) токсические; 4) медикаментозные; 5) алиментарные; 6) вторичные.

По анатомо-морфологическим особенностям:

1. *По локализации:* а) левосторонний ХК (сигмоидит, проктосигмоидит); б) правосторонний ХК (тифлит, трансверзит); в) тотальный колит (панколит).
2. *По морфологии:* а) поверхностный ХК; б) диффузный ХК; в) атрофический ХК.

По клиническому течению: 1) легкого течения; 2) средней тяжести; 3) тяжелого течения.

По фазам: 1) фаза обострения; 2) фаза ремиссии.

По выраженности толстокишечного дисбактериоза: 1) дисбактериоз легкой степени (I–II); 2) дисбактериоз средней и тяжелой степени (III–VI).

А. В. Фролькис утверждал, что *тенденция к сохранению ряда традиционных отечественных терминов вполне оправдана* [16]. Другой специалист по заболеваниям кишечника И. Л. Халиф считал, что не следует отвергать диагнозы «ХЭ» и «ХК», — нужно только, образно говоря, добавить к этим терминам «*фамилию, имя и отчество*», например «*амебный недизентерийный колит*» или «*радиационный энтерит и колит*» (1998).

В современной энтерологии известный отечественный специалист по болезням кишечника А. И. Парфенов при обозначении заболеваний тонкой и толстой кишок чаще всего пользуется терминами «*энтеропатия*» и «*колопатия*», хотя в части случаев называет и термины, указывающие на воспалительный характер заболевания: «*илеит*», «*еюнит*», «*энтерит*», «*илеотифлит*», «*колит*» [9], признавая возможность воспалительных заболеваний кишечника, помимо язвенного колита и болезни Крона.

А. И. Парфенов так определил термин «энтеропатия»: «*Энтеропатия — это общее название болезней тонкой кишки различного происхождения, объединяемых развитием воспалительных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, нередко заканчивающихся атрофией ворсинок и эрозивно-язвенными поражениями*» [9, 10].

Таким образом, А. И. Парфенов подтверждает первоначальный воспалительный характер большинства заболеваний тонкой кишки и рассматривает атрофический процесс как следствие воспаления слизистой оболочки тонкой кишки.

Между тем авторитетный современный гастроэнтеролог — морфолог Л. И. Аруин считает термины «ХЭ» и «ХК» не просто «*бесполезными*», но и «*вредными*» [1, 2], но никак не аргументирует свою позицию. Он предлагает заменить диагнозы «ХЭ» и «ХК» на «*энтеропатию*» и «*колопатию*» [1, 2].

По А. И. Парфенову, существуют следующие заболевания тонкой кишки.

Энтериты (воспалительные заболевания), в том числе:

- а) инфекционные и постинфекционные;
- б) токсические;
- в) язвенно-некротические и др.

II. Энтеропатии известной этиологии.

III. Энтеропатии неизвестной этиологии [9, 10].

I. Энтериты

1. Инфекционный гастроэнтерит (бактерии, вирусы, грибы, паразиты).
2. Эрозивно-язвенный дуоденоэюнит (пептический фактор).
3. Туберкулезный энтерит — илеотифлит (микобактерии туберкулеза).
4. Иерсиниозный илеит (иерсинии).
5. Болезнь Уиппла — интестинальная липодистрофия (*Tropheryma Whipplei*).
6. Болезнь Крона тонкой кишки — регионарный илеит (этиология неизвестна).
7. Эозинофильный гастроэнтерит (этиология неизвестна).
8. Идиопатический негранулематозный еюноилеит (этиология неизвестна).

II. Энтеропатии известной этиологии

1. Глютеновая энтеропатия — глютенчувствительная целиакия (непереносимость глютена).
2. Тропическая спру (бактериальная инфекция).
3. Антибиотико-ассоциированная энтеропатия (антибиотики).
4. Аллергическая энтеропатия (пищевая аллергия).
5. Токсическая энтеропатия (тяжелые металлы и другие токсины).
6. НПВС-ассоциированная энтеропатия (нестероидные противовоспалительные средства).
7. Ишемическая энтеропатия (артериальная и венозная ишемия тонкой кишки).
8. Радиационная энтеропатия (радиоактивное излучение).
9. Энтеропатия при уремии (хроническая почечная недостаточность).
10. Пострезекционная энтеропатия (гастрэктомия).

III. Энтеропатии неизвестной этиологии

1. Аутоиммунная энтеропатия.
2. Коллагеновая энтеропатия.
3. Гипогаммаглобулинемическая энтеропатия.
4. Рефрактерная спру.

Основные клинические синдромы. 1. Синдром мальдигестии. 2. Синдром мальабсорбции. 3. Хроническая диарея. 4. Хроническая тонкокишечная непроходимость. 5. Тонкокишечное кровотечение. 6. Синдром экссудативной энтеропатии (с хронической потерей белка). Мы считаем нужным добавить также 7. Синдром избыточного микробного роста в тонкой кишке (тонкокишечного дисбактериоза).

Болезни толстой кишки А. И. Парфенов разделяет на пять видов.

1. Воспалительные заболевания (неизвестной этиологии): а) язвенный колит; б) болезнь Крона толстой кишки (гранулематозный колит).
2. Другие воспалительные заболевания толстой кишки неизвестной этиологии: а) микроскопический колит; б) коллагеновый колит.

3. *Болезни толстой кишки известной этиологии:* а) ишемический колит; б) лучевой (радиационный) колит.

4. *Синдром раздраженного кишечника.*

5. *Другие болезни толстой кишки:* а) паразитарные (гельминты, амебы); б) дивертикулез; в) инертная толстая кишка и др.

В обширном руководстве по энтерологии (2002) фактически нет стройной и четкой классификации заболеваний кишечника [10]. Классификация, приведенная в руководстве (с. 217–232), — это не классификация, а инвентаризация, как остроумно охарактеризовал в 1971 г. В. Х. Василенко подобную «классификацию» заболеваний суставов и внесуставных мягких тканей опорно-двигательного аппарата, предложенную А. И. Нестеровым и М. Г. Астапенко на Первом Всесоюзном съезде ревматологов [17].

Вместе с тем обоснованность замены терминов «ХЭ» и «ХК» на аморфные термины «энтеро- и колопатия» в значительной части случаев можно оспорить. Например, при так называемой глютенной энтеропатии морфологически, помимо гиперрегенераторной ворсинчатой атрофии тонкой кишки, обнаруживают иммуноопосредованный воспалительный процесс — наличие лимфоплазмозитарного воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки [22].

Воспалительный процесс выявляют также при т. н. НПВС-ассоциированной энтеропатии; при ишемической, радиационной, токсической, аллергической (гиперсенситивной) энтеропатиях, поражающих как тонкую, так и толстую кишку.

Их, по нашему мнению, следует причислить к ХЭ и ХК. То же можно сказать о микроскопических колитах (коллагеновом, лимфоцитарном), которые в зарубежных публикациях именно так и именуются [24–32]. А. И. Парфенов вынужден признать, что и антибиотико-ассоциированная энтеропатия — это антибиотико-ассоциированный колит [8]. В этих случаях употреблять неопределенный термин «энтеропатия» мы считаем необоснованным.

В последнее время даже *при синдроме раздраженной кишки*, который многие годы рассматривался как функциональное расстройство толстой кишки, гистологически выявлено наличие воспалительного процесса [11], что можно было предвидеть: невозможны функциональные расстройства без морфологического субстрата. Выдающийся патолог Д. С. Саркисов в течение многих лет утверждал: «*Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций*» [14].

Мы полагаем, что ведущие гастроэнтерологи должны совместно обсудить проблему номенклатуры и нозологической классификации заболеваний кишечника и представить результаты обсуждения на суд медицинской общественности.

Знаменитый физик, Нобелевский лауреат Нильс Бор рекомендовал: «*Давайте посмотрим, что нам известно, и постараемся как можно лучше это сформулировать*» [3]. На наш взгляд, стоит прислушаться и последовать совету великого ученого...

Литература:

1. Аруин Л. И. Клиническая морфология энтеропатий / Л. И. Аруин // Вестн. РАМН. — 1994. — № 5. — С. 32–38.
2. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М., 1998.
3. Бессараб М. Ландау / М. Бессараб. — М., 1978. — С. 38.
4. Златкина А. Р., Фролькис А. В. Нозологическая классификация заболеваний кишечника : методические рекомендации / А. Р. Златкина, А. В. Фролькис. — М., 1985.
5. Лазовский Ю. М. Функциональная морфология желудка в норме и патологии / Ю. М. Лазовский. — М., 1948.
6. Молекулярные механизмы воспаления / Ред. В. А. Черешнев. — Екатеринбург, 2010.
7. Образцов В. П. К общей симптоматологии энтеритов и колитов / В. П. Образцов // Русск. арх. патологии, клинической медицины и бактериологии. — 1896. — № 1. — С. 285–293.
8. Парфенов А. И. Антибиотико-ассоциированный дисбиоз кишечника / А. И. Парфенов // Фарматека. — 2013. — № 6. — С. 87–89.
9. Парфенов А. И. Диагностика и лечение энтеропатий / А. И. Парфенов // Русск. мед. журн. — 2013. — № 13. — С. 731–736.
10. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. — М., 2002.
11. Полуэктова Е. А. Применение комбинированного препарата альверина цитрата и семитикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова, В. Т. Ивашкин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2012. — № 4. — С. 38–46.
12. Рапопорт С. И. Функциональные заболевания с позиции В. Х. Василенко / С. И. Рапопорт, Д. Б. Колесников, Л. А. Вознесенская // Клин. мед. — 2012. — № 9. — С. 35–37.
13. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения : руководство для практикующих врачей / Ред. В. Т. Ивашкин. — М., 2003.
14. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология» / Д. С. Саркисов // Клин. мед. — 1998. — № 3. — С. 64–66.
15. Серов В. В. Общемединские подходы познания болезней / В. В. Серов. — Саратов, 1992.
16. Фролькис А. В. Заболевания кишечника / А. В. Фролькис. — СПб., 2003.
17. Циммерман Я. С. В. Х. Василенко в письмах и высказываниях (к 100-летию со дня рождения) / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 1997. — № 5. — С. 63–65.
18. Циммерман Я. С. Еще раз о некоторых нравственных принципах науки и научных исследований / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2009. — № 2. — С. 4–7.
19. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 13–21.
20. Циммерман Я. С. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача) / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2011. — № 3. — С. 4–9.
21. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. — Пермь, 2000.
22. Циммерман Я. С. Целиакия и гиполактазия у взрослых: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2011. — № 2. — С. 14–20.
23. Чернин В. В. Хронический гастрит / В. В. Чернин. — Тверь, 2004.
24. Allergic colitis in infancy. Clinical and pathological aspects / H. M. Machida, A. G. S. Smith, D. G. Gall [et al.] // It. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1994. — Vol. 19. — P. 22–26.
25. Bogomoletz W. V. Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. An evolving concept / W. V. Bogomoletz // Virchows Arch. — 1994. — Vol. 424. — P. 573–579.
26. Bower T. C. Ischemic colitis / T. C. Bower // Surg. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 73. — P. 1037–1053.
27. Collagenous colitis / J. G. Kingham, D. A. Levison, B. C. Morson, A. M. Dawson // Gut. — 1986. — Vol. 27, No 5. — P. 570–577.
28. Gibson G. R. Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / G. R. Gibson, E. B. Whitacre, C. A. Ricotti // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152. — P. 625–632.
29. Gotland R. B. The naturel history of clinically established radiation enteritis / R. B. Gotland, J. Spenser // Lancet. — 1985. — Vol. 1. — P. 1275–1278.
30. Loiudise T. Treatment of radiation enteritis — a comparison study / T. Loiudise, J. Lang // Am. J. Gastroenterol. — 1983. — Vol. 78, No 8. — P. 481–487.
31. Marts B. C. Patterns and prognosis of Clostridium difficile colitis / B. C. Marts, W. E. Longo, A. M. Vernaua // Dis. Colon Rectum. — 1994. — Vol. 37. — P. 837–845.
32. Nayler A. R. Eosinophilic colitis / A. R. Nayler, J. E. Pollet // It. Dis. Colon. Rectum. — 1985. — Vol. 28. — P. 615–620.
33. The Sydney system: a new classification of gastritis: 9th Congress of Gastroenterology / J. J. Misiewicz, G. N. Y. Tytgat, C. S. Goodwin [et al.] // Working party reports. — Blackwell ; Melburne, 1990. — P. 1–10.

УДК 5. 616.34+001.4+005

RU **Болезни кишечника:
спорные проблемы терминологии
и классификация**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: заболевания кишечника, терминология, классификация, синдром раздраженной кишки, хронические энтерит и колит

В статье обсуждается терминология хронических заболеваний кишечника, преимущества и недостатки терминов «энтерит», «колит» и «энтеропатия», «колопатия». Подчеркивается, что при функциональных заболеваниях кишечника всегда есть морфологические изменения, объясняющие кишечные расстройства. Представлена подробная классификация заболеваний тонкой и толстой кишки по этиологии, патогенезу, локализации процесса, наличию клинических синдромов. Обсуждается патогенез заболеваний кишечника в связи с соответствием названиям той или иной патологии.

EN **Bowel diseases: controversial terminology problems and classification**

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: bowel diseases, terminology, classification, irritable bowel syndrome, chronic enteritis and colitis

The article discusses the terminology of chronic bowel diseases, advantages and disadvantages of the terms “enteritis”, “colitis”, “enteropathy”, and “colopathy”. It is emphasized that upon functional diseases of the intestine there are always morphological changes explaining bowel disorders. According to etiology, pathogenesis, localization of the process, presence of clinical syndromes, a detailed classification of diseases of the small and large intestines is presented. The pathogenesis of bowel diseases is discussed corresponding to the names of certain pathologies.

УДК 5. 616.34+001.4+005

UA **Хвороби кишечника:
спірні проблеми термінології
та класифікація**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: захворювання кишечника, терминологія, класифікація, синдром подразненого кишечника, хронічні ентерит і коліт

У статті обговорюється термінологія хронічних захворювань кишечника, переваги і недоліки термінів «ентерит», «коліт» і «ентеропатія», «колопатія». Підкреслюється, що при функціональних захворюваннях кишечника завжди є морфологічні зміни, що пояснюють кишкові розлади. Наведена детальна класифікація захворювань тонкої і товстої кишки за етіологією, патогенезом, локалізацією процесу, наявністю клінічних синдромів. Обговорюється патогенез захворювань кишечника у зв'язку з відповідністю назвам тієї чи іншої патології.

Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения

Е. Ю. Плотникова¹, Т. Ю. Грачева¹, Я. В. Москвина²

¹Кемеровский государственный медицинский университет

²Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница

Кемерово, Россия

Ключевые слова: психосоматические расстройства, гастроэнтерология, IV Римские критерии, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, нейрорептики, антидепрессанты

Тайна взаимоотношений psyche и soma — это неисчерпаемый источник научного поиска, в котором интегрируются знания и усилия специалистов различного профиля для решения конкретных медико-социальных задач [5].

Проблема соотношения «психического» и «соматического» с давних пор является одной из ключевых в медицинской науке. Функционирование системы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) тесно связано с психическим состоянием человека. Общая патология человека представлена абстрактно двумя видами заболеваний, расположенными в виде континуума между полюсами психических и соматических расстройств. Между этими двумя полюсами лежит клинически полиморфная группа психосоматических расстройств, которая, по сути, отражает реальную патологию. Современные исследователи чаще всего среди психосоматических расстройств выделяют психосоматические реакции и психосоматические заболевания [7].

Выдающийся американский психотерапевт и психоаналитик венгерского происхождения, ставший одним из отцов-основателей психосоматического направления, F. Alexander вывел группу психосоматических заболеваний, которую ныне считают классической [1]. F. Alexander с 1930-х гг. трудился в университете Чикаго, так что за этой группой впоследствии закрепилось название «чикагской семерки», или «святой семерки» — Holy Seven. Прошло уже без малого столетие, а «чикагская семерка» по-прежнему живет в лексиконе врачей и психоаналитиков. По версии F. Alexander в нее вошли:

- 1) язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2) язвенный колит;
- 3) нейродермит;
- 4) бронхиальная астма;
- 5) артериальная гипертензия;
- 6) гиперфункция щитовидной железы;
- 7) ревматоидный артрит.

С тех времён многое изменилось, также изменился и список психосоматических заболеваний.

На сегодняшний день он дополнен и значительно расширен: панические расстройства и расстройства сна, онкологические заболевания, инфаркт миокарда, синдром раздраженного кишечника (СРК), сексуальные расстройства, ожирение, нервная анорексия, булимия — эти и многие другие расстройства также имеют основания считаться психосоматическими.

Академик А. Б. Смулевич (один из ведущих ученых и клиницистов с мировым именем в области психиатрии и психосоматики) дает следующее определение психосоматических расстройств: «Психосоматические расстройства — группа болезненных состояний, возникающих на основе взаимодействия психических и соматических факторов и проявляющихся соматизацией психических нарушений, психическими расстройствами, отражающими реакцию на соматическое заболевание, или развитием соматической патологии под влиянием психогенных факторов» [6].

Различают три типа этиологических факторов психосоматических расстройств:

- наследственно-конституциональные — личностно-типологические особенности с характерологическими чертами астении, ипохондрии, истероидности, депрессивности, паранойяльности и др.;
- психоэмоциональные, или психогенные, — острые или хронические внешние воздействия, влияющие на психическую сферу: массивные (катастрофические), ситуационные острые, ситуационные пролонгированные, пролонгированные со стойким психическим перенапряжением (истощающие);
- органические — преморбидная органическая патология: пренатальные и постнатальные травмы, хронические вялотекущие инфекции,

гипоксически-гипоксемические состояния (особенно в вертебробазилярном бассейне). В данном случае человек погружается в свою болезнь, и сфера его психической деятельности во многом связана с переживаниями, которые он ощущает по поводу этой болезни.

К психосоматическим расстройствам относятся:

- болезни с основным психосоматическим компонентом (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит и др.);
- органические неврозы — соматизированные психические нарушения;
- нозогении — патологические психогенные реакции на соматическое заболевание;
- соматогении — психические расстройства, возникающие при ряде тяжелых заболеваний и рассматриваемые в единстве с ними.

Психосоматические расстройства являются причиной жалоб у 36–71% больных, которые обращаются к врачам в связи с нарушениями со стороны органов пищеварения. Однако медицинская помощь этому контингенту больных в данное время часто оказывается в недостаточном объеме. Психосоматические состояния, встречающиеся в гастроэнтерологической клинике, являются актуальной проблемой современности. При заболеваниях органов пищеварения вторичные психопатологические проявления отсутствуют лишь у 10,3% больных. Отдельные фрагментарные астенические нарушения отмечаются у 22,1% больных, а у 67,3% — более сложные психопатологические состояния [3].

Согласно МКБ-10, к соматоформным расстройствам отнесены следующие подгруппы:

- соматизированное расстройство;
- недифференцированное соматоформное расстройство;
- ипохондрическое расстройство;
- соматоформная вегетативная дисфункция;
- хроническое соматоформное болевое расстройство;
- другие соматоформные расстройства;
- соматоформное расстройство неуточненное [2].

Гастроэнтерология ближе всех терапевтических дисциплин прилежит к психиатрии, поскольку пищеварительный тракт — уязвимая зона для возникновения различных психосоматических заболеваний. Считается, что тип людей с особой гастроинтестинальной лабильностью, у которых не только тягостное переживание, но и любые (положительные или отрицательные) эмоции накладывают заметный отпечаток на функции пищеварительной системы, является довольно распространенным.

Органические неврозы в гастроэнтерологии — функциональные расстройства органов пищеварения в сочетании с пограничной психической патологией:

- гастралгия — без связи с приемом пищи, обязательная связь с эмоциональными факторами и утомлением, отличается образностью и отчетливой предметностью;
- психогенные тошнота и рвота;
- эзофагоспазм;
- ком в горле (*globus hystericus*);

- аэрофагия — упорная, приступообразная, зачастую громкая отрыжка воздухом;
- психогенный галитоз — ложное ощущение пациентом неприятного запаха изо рта;
- дисгевзия — неврогенное расстройство вкуса, проявляющееся не зависящим от еды и не имеющим под собой органической природы ощущением горечи во рту;
- глоссодиния — нарушение чувствительности языка, проявляющееся жжением, давлением или покалыванием в языке и близлежащих областях;
- психогенная диарея — императивные позывы на дефекацию могут возникать в самой неподходящей ситуации с развитием состояния тревожного ожидания повторения этих явлений («медвежья болезнь», «понос — будильник»);
- запоры с неврогенным компонентом — повышенная забота об акте дефекации и появление тревоги в случае ее задержки, фиксация внимания на частоте, количестве и качестве своих испражнений.

В декабре 2014 г. на согласительной конференции в г. Риме новые критерии были приняты в целом, а осенью 2015 г. — впервые опубликованы. Официальная презентация IV Римских критериев состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США). Полностью все материалы IV Римских критериев опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи — в специализированном выпуске журнала «*Gastroenterology*» (Vol. 150, No 6, May 2016) [1]. Эксперты IV Римского консенсуса внесли изменения, для которых послужили результаты множественных исследований, проводившихся на протяжении десяти лет. Естественно, ввиду масштабности поправок, большого количества нюансов, ударение поставили на наиболее значительных правках.

- Больше не будет звучать термин «функциональный», так как это наиболее принципиальная «реформа» самого подхода к патологии. Теперь корректно будет использовать следующую терминологию: «нарушения цереб्रोинтестинального взаимодействия». Хотя произносить данное словосочетание гораздо сложнее, но в него вложен смысл реального патогенеза возникающих нарушений, более детально отображаются механизмы, происходящие в организме человека.
- Официально утвердили причастность микробов и некоторых пищевых продуктов к этиологическим факторам возникновения нарушений церебро-васкулярного взаимодействия.
- Гиперчувствительный рефлюкс — новый официальный медицинский термин для больных с нарушениями церебро-васкулярного взаимодействия (природа функциональных нарушений, с клиническими проявлениями изжоги). К тому же теперь можно использовать в медицинской практике такие названия синдромов, как «синдром хронической тошноты», «синдром хронической рвоты».

- Опиоид-индуцированный запор, опиоид-индуцированная гипералгезия, синдром каннабиноидной рвоты также были включены к новым терминологиям, несмотря на то, что «функциональность происхождения» вызывает некие сомнения. Но, с другой стороны, новый озвученный подход «нарушения церебро-вазкулярного взаимодействия» гораздо ближе по смыслу в случаях применения наркотических средств, нежели «функциональные нарушения».
- «Нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» заменило привычное «функциональная абдоминальная боль».
- Дисфункции сфинктера Одди в большинстве своем теперь исключает органическую патологию, но по-прежнему учитывает пороки развития, ферментативные нарушения как основу патологии. Внесены изменения и в подходы терапии.
- Из «СРК» исключили понятие «дискомфорта», которое не передавало диагностически значимого смысла и нередко дезориентировало самих больных. Теперь в этом понятии подразумевается конкретно боль в момент дефекации.
- «Синдром перекреста функциональных нарушений» — одновременное течение нескольких функциональных состояний, или переход из одного в другое. Такой термин был официально утвержден, что значительно облегчит «медицинский язык» как между коллегами, так и в беседе с пациентом.

Один из разделов представленных IV Римских критериев называется «Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств». В нем показано, что на развитие функционального

расстройства оказывают влияние генетические факторы и окружающая среда, психоневрологические нарушения и изменения физиологии ЖКТ (рис. 1) [9].

Наследственные факторы могут оказывать влияние несколькими путями. Генетически детерминированный низкий уровень интерлейкина (ИЛ) 10 у некоторых больных СРК оказывает влияние на чувствительность слизистой оболочки желудка и кишечника. Генетический полиморфизм ферментов обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина — 5-НТ) может изменять его уровень или влиять на эффект лекарственных препаратов, блокирующих 5-НТ. Генетический полиморфизм также касается специфического протеина, который воздействует на центральную нервную систему (ЦНС) и местную нервную регуляцию на уровне кишки, и α_2 -адренорецепторы, которые влияют на моторику. В настоящее время изучаются механизмы наследственного влияния ЦНС на функциональные желудочно-кишечные расстройства (ФЖКР) [10].

Психосоциальные факторы не являются критериями диагностики ФЖКР, однако они воздействуют на ось «мозг — кишка», определяют поведение больного и, в конечном счете, клинические особенности. Существуют четыре основных направления воздействия психосоциальных факторов.

1. Психологический стресс обычно обостряет проявления ФЖКР и реже вызывает появление симптомов у ранее здоровых людей.
2. Психосоциальные факторы изменяют поведение пациента, которое проявляется повышенной обращаемостью за врачебной помощью. Хотя больные ФЖКР, в отличие от таковых с функциональной патологией, предъявляют много жалоб и обеспокоены своим здоровьем,



Рис. 1. Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств.

результаты их обследования оказываются в пределах референтных значений.

3. ФЖКР имеют психосоциальные последствия. Хроническая патология, длительные неприятные ощущения и боли снижают работоспособность и качество жизни пациента, усложняют их межличностные отношения в семье и на работе.
4. Психосоциальное воздействие на болезнь, а именно на эмоциональный дистресс и неадекватное сознание, приводит по механизму обратной связи к закреплению и усилению симптомов. Пациенты с тяжелой симптоматикой начинают проявлять болезненный пессимизм, катастрофизм, возникает гипервигилансия (повышенное внимание к неприятным ощущениям), тревога за свои внутренние ощущения, снижается порог болевого восприятия, самооценка становится заниженной. В таких случаях требуется бихевиоральное (направление в психологии человека и животных; буквально — наука о поведении) вмешательство.

Нарушения моторики не в состоянии объяснить возникновение ряда симптомов ФЖКР: функциональная боль в грудной клетке, вероятно связанная с пищеводом, синдром эпигастральной боли, СРК, синдром функциональной абдоминальной боли.

Данные проявления ФЖКР позволяет объяснить висцеральная гиперсенситивность (повышенная чувствительность). Такие больные имеют низкий болевой порог чувствительности (висцеральная гипералгезия), что доказано при использовании баллонного растяжения кишки, или имеют повышенную чувствительность (аллодиния). Висцеральная гиперсенситивность может постепенно нарастать у пациентов с ФЖКР и в таком случае называется сенситизацией, или повышенной болевой чувствительностью к повторяющимся стимулам. При этом повторное надувание баллона в кишке вызывает прогрессирующее усиление болей. Гиперсенситивность и сенситизация могут быть результатом повреждения рецепторов чувствительности слизистой оболочки кишки и мышечно-кишечного сплетения в результате воспаления. Другая возможная причина — дегрануляция мастоцитов, тесно связанных с кишечными нервами, или повышение серотониновой активности, которое может быть следствием воздействия бактериальной флоры или патологической инфекции. Возможно повышение возбудимости в результате центральной сенситизации. В результате механизм центральной тормозящей регуляции висцеральных афферентных импульсов, который в нормальных условиях уменьшает болевые ощущения, может нарушаться.

Иммунная дисрегуляция, воспаление и нарушение барьерной функции могут способствовать возникновению симптомов, однако только в последние годы было показано, что у половины пациентов с СРК повышена активность воспалительных клеток сфинктера Одди и провоспалительных цитокинов. В связи с исследованиями постинфекционных СРК и функциональной диспепсии (ФД) возрос интерес к проницаемости кишечной мембраны в местах плотных соединений, к кишечной микрофлоре

и нарушению иммунной функции. Это согласуется с данными о том, что треть пациентов с СРК или диспепсией связывают начало заболевания с острой кишечной инфекцией.

Роль нарушения бактериальной флоры кишечника в возникновении ФЖКР требует дополнительного изучения. Имеются данные, что в ответ на введение *Bifidobacterium infantis* исходное отношение ИЛ-10/ИЛ-12, характерное для наличия воспалительного ответа и встречающееся при СРК, нормализуется. Эти данные подтверждаются умеренным позитивным эффектом пробиотиков и антибиотиков на симптомы при СРК. ФЖКР зависят от пищи, диеты, которые в свою очередь влияют на внутрикишечную микрофлору.

Существуют двунаправленные взаимодействия оси «мозг — кишка». Внешние воздействия (вид, запах), как и внутреннее восприятие (эмоции, мысли), через ЦНС и другие отделы головного мозга влияют на желудочно-кишечную чувствительность, моторику, секрецию и воспаление. В свою очередь, висцеротопические воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека. Позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография и другие методики изучения мозга установили связь растяжения кишки с активностью определенных отделов головного мозга, причем результаты у пациентов с СРК отличались от таковых в контрольной группе здоровых людей. В настоящее время лечение пациентов с ФЖКР нередко основано на влиянии на одинаковые энтеральные и центральные мозговые рецепторы. Воздействующие вещества включают 5-НТ и его производные, энкефалины, опиоидные агонисты, субстанцию Р, кальцитонин ген-зависимый полипептид, холецистокинин, антагонисты кортикотропин-рилизинг гормона.

Пути к лечению, предложенные IV Римскими критериями. Двенадцать шагов к достижению контакта с пациентом:

1. Пациент должен быть удовлетворен своим врачом. Положительное восприятие больным врача основывается на его врачебном гуманизме, профессиональной компетентности, интересе к психосоциальным факторам, которые привели к заболеванию. Необходимо искать глубинные причины расстройства. Информация, которую представляет врач, должна быть надежной, доступной и не перегруженной специальными медицинскими терминами. Связь с пациентом должна включать невербальные контакты со стороны врача: доверительный взгляд глаза в глаза, мягкий и нежный тон голоса. С больным должны быть доверительные, близкие, партнерские межличностные отношения, пациент должен быть с врачом по одну сторону баррикады.

2. Собирайте анамнез без директивного и назидательного отношения. Основное внимание должно быть сосредоточено на пациенте, его мыслях, ощущениях и впечатлениях.

3. Определите непосредственную причину настоящего обращения пациента. Оцените вербальную и невербальную информацию от пациента. Следует

установить следующие возможные причины непосредственного обращения:

- а) появление новых или усиление имевшихся факторов (изменение питания, появление других заболеваний, побочные эффекты от новых лекарств);
 - б) личные проблемы или стрессовые ситуации в семье (смерть близкого человека или другое горе, злоупотребление алкоголем, наркотиками и пр.);
 - в) усиление и появление психических расстройств (тревога, депрессия);
 - г) трудности с выполнением текущей работы;
 - д) скрытые причины (злоупотребление наркотиками или слабительными препаратами, судебные разбирательства или претензии на инвалидность).
4. Необходимо проводить исследование тщательно, учитывая его информативность, стоимость и эффективность. Хорошо проведенное исследование оказывает терапевтический эффект.
5. Установите, насколько больной знаком с природой своего заболевания.
6. Выясните, как пациент понимает свои симптомы (схема болезни), и досконально объясните их, принимая во внимание мнение пациента.
7. Определите, каковы ожидания пациента от лечения, и объясните его возможности.
8. Продемонстрируйте связь заболевания между стрессовыми факторами и симптомами, которые соответствуют представлениям пациента. Многие пациенты не могут или не склонны ассоциировать стрессовые факторы с заболеванием, но большинство больных понимают, что прогрессирование заболевания влияет на их эмоциональный статус.
9. Установите твердые ограничения в лечении заболевания.
10. Вовлекайте больного в процесс лечения, пусть пациент поймет, что результат лечения во многом зависит от него.
11. Давайте рекомендации, соответствующие интересам больного.
12. Помогите пациенту наладить отношения с вами или с семейным (участковым) врачом.
- Лечение заболевания рекомендуется проводить с учетом степени его тяжести. Больные с легкой **симптоматикой** могут не обращаться за медицинской помощью или обращаются к семейному (участковому) врачу. Таких пациентов около 40%. Клиническая картина у них в основном включает проявления желудочно-кишечной дисфункции (рвота, диарея, запор и т. п.), минимальную или незначительную боль, нет коморбидной патологии, нет психических расстройств. Качество жизни страдает незначительно. Больные ведут обычный образ жизни. Лечение следует проводить по следующим направлениям.
- Образование.** Пациенту следует объяснить, что ФЖКР является заболеванием, чрезмерно реагирующим на всевозможные изменения пищи, гормональный профиль, лекарства и стрессовые воздействия. Боль возникает вследствие спазма или растяжения кишки, которая является излишне чувствительной.

Нарушение моторной функции кишки приводит не только к боли, но и к ряду других симптомов (тошнота, рвота, диарея). Врач должен подчеркнуть, что как физиологические, так и психологические факторы способствуют возникновению беспокоящих пациента симптомов.

Подбадривание. Врач должен устранить озабоченность и беспокойство пациента и вселить уверенность в результате лечения и благоприятном прогнозе заболевания. Следует учитывать, что если врач это делает поспешно, после поверхностного опроса и осмотра, без получения результатов различных исследований, пациент может не принять рекомендации.

Диета и лекарства. Пищу, которая вызывает боли и неприятные ощущения (например, сладости, кофе, жирная пища, алкоголь), а также лекарства с аналогичным эффектом следует «вычислить» и по возможности устранить. При СРК рекомендуется FODMAP диета с ограничением продуктов, вызывающих брожение (олиго-, ди-, моносахариды и полиолы). Нередко достаточно соблюдать диетические рекомендации.

Умеренная симптоматика. Только небольшая часть таких пациентов обращается за первичной врачебной или специализированной гастроэнтерологической помощью с умеренной симптоматикой, приводящей к периодическому снижению социальной активности. В итоге такие пациенты составляют 30–35% от общего количества больных с ФЖКР. Пациенты могут отмечать тесную связь возникновения симптомов с диетическими погрешностями, путешествиями или перенапряжением. Умеренная абдоминальная боль и психологический дистресс в этой группе пациентов более выражены, чем в группе с легкой симптоматикой. Больные с умеренной симптоматикой имеют коморбидные соматические, неврологические или психиатрические проблемы и обращаются за помощью к различным специалистам. Этим пациентами рекомендуется следующая тактика ведения.

Мониторинг симптомов. Пациент должен в течение 1–2 недель вести дневник, в который следует записывать время и выраженность симптомов, а также возможные провоцирующие факторы. Дневник может помочь их выявить. Врач может проанализировать дневник и выявить диетические и психосоциальные факторы, которые провоцируют усиление симптоматики. Такое ведение дневника вовлекает пациента в процесс лечения и при улучшении способствует повышению уверенности в успешном контроле над заболеванием.

Симптоматическая фармакотерапия. Лечить следует симптомы, которые приводят к дистрессу или нарушают повседневную работу. Выбор препарата определяется основными симптомами. В целом, лекарственные препараты должны рассматриваться как дополнение к диете и образу жизни, а назначение их следует осуществлять при обострении заболевания.

Психотерапия. Психотерапию следует осуществлять пациентам с умеренными или тяжелыми желудочно-кишечными проявлениями заболевания и при

болях. Психотерапия наиболее эффективна при связи усиления симптоматики при воздействии стрессовых факторов. Психотерапия включает следующие варианты: когнитивно-бихевиоральную терапию, релаксацию, гипноз и комбинированные методики. Психотерапия позволяет уменьшить уровень тревоги, поддержать здоровый образ жизни, повышает ответственность и контроль пациента за лечением, а также повышает толерантность к боли.

Тяжелая симптоматика. Только небольшая часть пациентов с ФЖКР имеет тяжелую или резистентную к лечению симптоматику. Такие пациенты обычно имеют психосоциальные нарушения, в том числе страх, личностные расстройства, в результате чего нарушается их работоспособность. Не менее 10% таких больных не способны работать так же, как до начала заболевания. Иногда этому предшествует потеря близких людей или акты насилия, плохая социальная или психологическая адаптация, сильные эмоциональные потрясения. Эти пациенты часто обращаются к гастроэнтерологу и хотят получить «излечение» своих многочисленных расстройств. Они могут отвергать роль психосоциальных факторов в своем заболевании и часто резистентны к психотерапии или фармакотерапии, направленной на устранение желудочно-кишечных симптомов, или имеют стойкий протест против лечения.

Выработка тактики лечения: такие пациенты нуждаются в **длительном наблюдении врача** (гастроэнтеролога или терапевта, врача общей практики) для осуществления периодических коротких визитов. В целом врач должен: 1) осуществить диагностические исследования и основанные на объективных данных лечебные мероприятия до того, как пациент начнет их требовать; 2) установить реалистическую цель лечения, например улучшение качества жизни, а не полное устранение болей или излечение; 3) разделить ответственность за результат лечения с пациентом, вовлекая его в этот процесс; 4) сместить центр тяжести цели лечения от излечения к существованию с хроническим заболеванием.

Направление в центр по лечению боли. В таком центре специалисты различных специальностей осуществляют реабилитацию наиболее тяжелых пациентов

Лечение антидепрессантами. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например дезипрамин и амитриптилин, и более новые ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина имеют значение в контроле боли через центральную анальгезию, а также уменьшение ассоциированных депрессивных симптомов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут играть вспомогательную роль, т. к. они менее эффективны для лечения боли, но могут уменьшить ассоциированную тревогу и депрессию. Антидепрессанты должны назначаться пациентам с хронической болью и сниженной работоспособностью, сопутствующими симптомами большой, соматоформной или маскированной депрессии, симптомами тревоги или панических атак. Даже без депрессивных симптомов эти препараты могут помочь, если боль доминирует или является

основной проблемой. Плохой клинический эффект может быть следствием недостаточной или неверно подобранной дозы с учетом лечебного и побочного эффектов. Длительность лечения должна составлять по меньшей мере 3–4 недели. При получении эффекта лечение продолжается до года, а затем доза постепенно уменьшается [4].

В настоящее время в арсенале врача насчитывается более чем 500 психотропных препаратов. Для успешной терапии психосоматических расстройств лекарственное средство должно отвечать следующим требованиям:

- обладать широким спектром психотропной активности, эффективно влиять на тревожные, фобические, аффективные (депрессивные), ипохондрические, соматовегетативные симптомы;
- обладать ограниченным количеством побочных эффектов с минимальным негативным влиянием на психическую деятельность и соматические функции;
- вызывать положительные соматотропные эффекты (терапевтическое влияние на сопутствующую соматическую патологию);
- иметь минимальную поведенческую токсичность (незначительную выраженность или отсутствие седативного эффекта — сонливости на протяжении дня, нарушения концентрации внимания и т. д.);
- минимально взаимодействовать с препаратами соматотропного действия.

ТЦА вызывают возбуждение центральных и периферических адренорецепторов. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (миансерин) оказывают избирательное воздействие на один из подтипов норадренергических рецепторов — α_2 -адренорецепторы. Ингибиторы моноаминоксидазы блокируют моноаминоксидазу, вызывающую окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина) с их накоплением в структурах головного мозга. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина замедляют обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона. В отличие от них селективные стимуляторы обратного захвата серотонина облегчают захват серотонина. К антидепрессантам двойного действия, оказывающим необходимый эффект за счет потенцирования синаптической передачи в обеих нейротрансмиттерных системах, относят селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина и норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты. Общими показаниями к применению антидепрессантов являются депрессивные расстройства (дистимия; психогенные, симптоматические, органические и соматогенные депрессии; депрессии, связанные с употреблением психоактивных веществ; депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщин), тревожно-депрессивные расстройства, тревожно-фобические расстройства (паническое расстройство, социальные фобии). Кроме того, в этот перечень входят также обсессивно-компульсивные расстройства,

соматоформные и психосоматические расстройства, нарушения пищевого поведения (нервная анорексия и нервная булимия).

Основными показаниями к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологии являются функциональные расстройства ЖКТ, хронические диффузные заболевания печени, упорный болевой синдром при хроническом панкреатите, ожирение, нарушения пищевого поведения. Два последних обзора еще раз продемонстрировали эффективность психотропных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ.

Nicholas J. Talley и соавт. провели многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором в течение 12 недель применяли антидепрессанты у пациентов с ФД. Терапия amitriptylinom или escitalopramom была более эффективна, чем плацебо, в облегчении симптомов ФД и улучшении качества жизни. В соответствии с протоколом анализа, частота ответа была самой высокой в группе amitriptylina: 38 (52%) в группе плацебо, 47 (66%) для amitriptylina и 32 (52%) для escitaloprama ($p=0,09$). Пациенты, которые принимали amitriptylin, имели большие шансы для адекватного облегчения, чем те, которые получали плацебо (отношение шансов 2,1 [95% доверительный интервал 1,04–4,36], $p=0,04$) [11].

Alexander C. Ford и соавт. провели систематический обзор и метаанализ, которые показали, что психотропные препараты более эффективны, чем плацебо, для лечения ФД. Тем не менее этот благоприятный эффект был ограничен

антипсихотическими лекарственными средствами, такими как сульпирид и левосульпирид, а также ТЦА, такими как amitriptylin и imipramin. Этот обзор предполагает поощрять гастроэнтерологов надлежаще использовать эти средства и стимулировать дальнейшие рандомизированные клинические исследования в этой области [12].

Таким образом, психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике встречаются достаточно часто. Они сопровождаются болевыми и двигательными ощущениями. Висцеральная боль и моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ являются общим признаком ФЖКР, которые имеют многофакторную этиологию. Многие пациенты с этими заболеваниями имеют коморбидные поведенческие расстройства, такие как тревога или депрессия, а ФЖКР описываются как расстройство оси «ЖКТ — мозг». Стресс участвует в развитии и обострении висцеральных болевых расстройств. Хронический стресс может изменить центральную схему боли, а также моторику и проницаемость в ЖКТ. Совсем недавно доказана роль микрофлоры кишечника в двунаправленной связи вдоль оси «кишечник — мозг» и последующих изменениях в поведении пациентов. Стресс и кишечная микрофлора могут взаимодействовать через дополняющие или противоположные факторы, влияя на висцеральные ноцицептивные отношения. Назначение разнонаправленного лечения при ФЖКР должно включать психотропные препараты и группы соматических нейролептиков и антидепрессантов. Самую серьезную доказательную базу среди этих препаратов имеет amitriptylin.

Литература:

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф. Александр ; пер. с англ. С. Могилевского. — М. : ЭКСМО-Пресс, 2002. — 352 с.
2. МКБ-10/ICD-10 Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ. — СПб. : АДИС, 1994. — 304 с.
3. Палий И. Г. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии / И. Г. Палий, И. Г. Резниченко, Н. М. Севак // НОВОСТИ медицины и фармакологии. — 2007. — № 6. — С. 210.
4. Пиманов С. И. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. И. Сливочник. — М., 2016. — 160 с.
5. Психосоматическая медицина : руководство для врачей / Под ред. П. И. Сидорова. — М. : МЕД-пресс-информ, 2006. — 568 с.
6. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) / А. Б. Смулевич, А. Л. Сырнин, В. Н. Козырев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999. — Т. 99, № 4. — С. 4–16.
7. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи) / А. Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 35–39.
8. About the Rome Foundation [Electronic resource]. — Available at : <http://theromefoundation.org/rome-iv/>
9. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman // Gastroenterology. — 2016. — Feb 19. — [Epub ahead of print].
10. Drossman D. A. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction / D. A. Drossman, W. L. Hasler // Gastroenterology. — 2016. — Vol. 150, No 6. — P. 1257–1261.
11. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study / N. J. Talley, G. R. Locke, A. Y. Saito [et al.] // Gastroenterology. — 2015. — Vol. 149, No 2. — P. 340–349e2.
12. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia. Systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, P. Luthra, J. Tack [et al.] // Gut. — 2017. — Vol. 66, No 3. — P. 411–420.

УДК 616.89-008:616.3

RU Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения

Е. Ю. Плотникова¹, Т. Ю. Грачева¹, Я. В. Москвина²

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

²Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница, Кемерово, Россия

Ключевые слова: психосоматические расстройства, гастроэнтерология, IV Римские критерии, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, нейролептики, антидепрессанты

Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике встречаются достаточно часто. Висцеральная боль и моторно-эвакуаторные нарушения желудочно-кишечного тракта являются общим признаком функциональных желудочно-кишечных расстройств, которые имеют многофакторную этиологию. Многие пациенты с этими заболеваниями имеют коморбидные поведенческие расстройства, такие как тревога или депрессия, а функциональные желудочно-кишечные расстройства описываются как расстройство оси «желудочно-кишечный тракт — мозг». Хронический стресс может изменить центральную схему боли, а также моторику и проницаемость в желудочно-кишечном тракте. Назначение разнонаправленного лечения при этих заболеваниях должно включать психотропные препараты и группы соматических нейролептиков и антидепрессантов.

EN The role of psychosomatic factors in the formation of diseases of the digestive system

E. Y. Plotnikova¹, T. Y. Gracheva¹, Y. V. Moskvina²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

²Kemerovo Regional Clinical Psychiatric Hospital, Kemerovo, Russia

Key words: psychosomatic disorders, gastroenterology, IV Rome criteria, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, neuroleptics, antidepressants

Psychosomatic disorders are frequent in gastroenterological practice. Visceral pain and motor-evacuation disorders of the gastrointestinal tract is a common symptom of functional gastrointestinal disorders which have a multifactorial etiology. Many patients with these diseases have comorbid behavioral disorders, such as anxiety or depression, and functional gastrointestinal disorders are described as disorders of the “gastrointestinal tract — brain” axis. Chronic stress can change the central pattern of pain, as well as motor activity and permeability of the gastrointestinal tract. The multidirectional treatment for these diseases should include psychotropic drugs and groups of somatic antipsychotics and antidepressants.

УДК 616.89-008:616.3

UA Роль психосоматичних чинників у формуванні захворювань органів травлення

К. Ю. Плотнікова¹, Т. Ю. Грачева¹, Я. В. Москвіна²

¹Кемеровський державний медичний університет, Кемерово, Росія

²Кемеровська обласна клінічна психіатрична лікарня, Кемерово, Росія

Ключові слова: психосоматичні розлади, гастроентерологія, IV Римські критерії, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, нейролептики, антидепресанти

Психосоматичні розлади в гастроентерологічній практиці зустрічаються досить часто. Вісцеральний біль і моторно-евакуаторні порушення шлунково-кишкового тракту є загальною ознакою функціональних шлунково-кишкових розладів, які мають багатofакторну етіологію. Багато пацієнтів з цими захворюваннями мають коморбідні поведінкові розлади, такі як тривога або депресія, а функціональні шлунково-кишкові розлади описуються як розлад осі «шлунково-кишковий тракт — мозок». Хронічний стрес може змінити центральну схему болю, а також моторику і проникність у шлунково-кишковому тракті. Призначення різноспрямованого лікування за цих захворювань повинно включати психотропні препарати і групи соматичних нейролептиків і антидепресантів.

От отечного синдрома к диагнозу «кишечная лимфангиэктазия» (клиническое наблюдение)

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

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Украина (Киев),

ООО «Вивамедика» (Киев)

Ключевые слова: кишечная лимфангиэктазия, клиника, диагностика, лечение, прогноз

*Логика есть анатомия мышления.
Правильно мыслить более ценно, чем многое знать.
Джон Локк*

Начиная наше повествование цитатой великого английского философа Джона Локка, мы хотели бы подчеркнуть, что разгадка этого интересного клинического случая лежала на поверхности, но найти ее удалось только благодаря клиническому мышлению и сплоченной работе команды профессионалов.

Клинический случай

В 2007 г. в гастроэнтерологическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) госпитализирована больная Л., 29 лет, которая при поступлении предъявляла жалобы на увеличение массы тела, отечность лица, конечностей, передней брюшной стенки, слабость. Особое волнение пациентки вызывала прибавка массы тела без выраженного усиления аппетита или значительного увеличения объема потребляемой пищи на протяжении последних нескольких месяцев. Тщательно наблюдая за функционированием органов выделения, больная не отмечала склонности к запорам (опорожнение кишечника 1–2 раза в сутки) и появления патологических примесей в каловых массах; также отсутствовали визуальные изменения мочи и дизурические жалобы, а объем выделяемой мочи в течение суток составлял около 1 л.

Анамнез болезни. Первые признаки увеличения массы тела пациентка стала отмечать 6 месяцев назад, когда привычная одежда внезапно стала тесной и неудобной. Анализируя собственное пищевое поведение, больная не отмечала наличия каких-либо значимых погрешностей: количество потребляемых продуктов и частота приемов пищи не увеличились, в рационе имелись продукты растительного и животного происхождения, объем обычной физической активности не уменьшился. Пациентка несколько сократила долю хлебобулочных изделий и сахаросодержащих напитков в своем рационе, но

это не дало значимого эффекта. Обеспокоенная состоянием своего здоровья, она обратилась в поликлинику по месту жительства, где после исключения беременности больной было рекомендовано пройти всестороннее обследование в условиях нефрологического отделения ДОКТМО. Результаты лабораторно-инструментального исследования позволили отметить версию о нефрологической патологии и, с целью исключения цирроза печени неясной этиологии, пациентка была переведена в гастроэнтерологическое отделение ДОКТМО.

Анамнез жизни. Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, ВИЧ, вирусные гепатиты, гемотрансфузии, травмы и оперативные вмешательства отрицает. Из сопутствующей патологии отмечает хронический риносинусит. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям: у матери пробанда диагностирована артериальная гипертензия, у отца — ишемическая болезнь сердца. Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает).

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (2007). При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Рост 160 см, масса тела 78 кг, индекс массы тела 27,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, бледноваты, следов внебольничных инъекций нет. Лицо одутловатое, на верхних и нижних конечностях, передней брюшной стенке, пояснице — мягкие отеки. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Температура тела 36,6 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без

видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной 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 — 78 ударов в 1 минуту, пульс — 78 ударов в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 110/65 мм рт. ст. Язык розовый, негусто обложен белым налётом, влажный, с выраженными отпечатками зубов по краям. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. 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. Суточный диурез — до 1,0 л. Физиологические отправления — опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы кашицеобразной консистенции, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочеиспускание безболезненно, не затруднено.

В клиническом анализе крови обнаружены явления гипохромной анемии (эритроциты — $3,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 89 г/л, цветной показатель — 0,8) и лимфоцитопении (12%) при сохранности остальных показателей. В биохимическом анализе крови отмечена гипопротейнемия (общий белок — 35 г/л), гипоальбуминемия (альбумины — 16 г/л), гипоглобулинемия (глобулины — 19 г/л), снижение значений индекса альбумины / глобулины (0,84). Другие функциональные пробы печени, а также почечные шлаки находились в пределах нормативных значений. Все показатели клинического анализа мочи соответствовали нормативным показателям. Анализ данных копрограммы позволил сделать вывод о наличии стеатореи. Содержание фекальной эластазы 1 находилось в пределах нормативных значений.

При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки патологии не обнаружено. Аналогично, в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза не выявлены отклонения в расположении, форме, строении и структуре печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы, почек, матки, мочевого пузыря, а также основных артериальных и венозных сосудов. Эхокардиографическое исследование представило убедительные данные об отличном структурном и функциональном состоянии миокарда,

перикарда, клапанного аппарата, доплерографическое исследование — об удовлетворительном состоянии сосудов, их проходимости и сохранности кровотока. Дуплексное ангиосканирование позволило исключить острое тромботическое поражение и хроническую патологию вен.

Исследование гормонпродуцирующей функции щитовидной железы подтвердило сохранность ее функциональной активности (T_3 свободный, T_4 свободный, тиреотропный гормон) и отсутствие аутоиммунного поражения железы (антитела к тиреопероксидазе). При УЗИ щитовидной железы патологические изменения в ее структуре не обнаружены.

В ходе эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта патологии со стороны пищевода не выявлено, отмечены признаки поверхностного гастрита и дуоденита, уреазный тест отрицательный. Проведена биопсия слизистой оболочки желудка, 12-перстной кишки, начального отдела тощей кишки. Полученные результаты гистологического исследования (рис. 1) позволили исключить болезнь Уиппла, амилоидоз, рак.

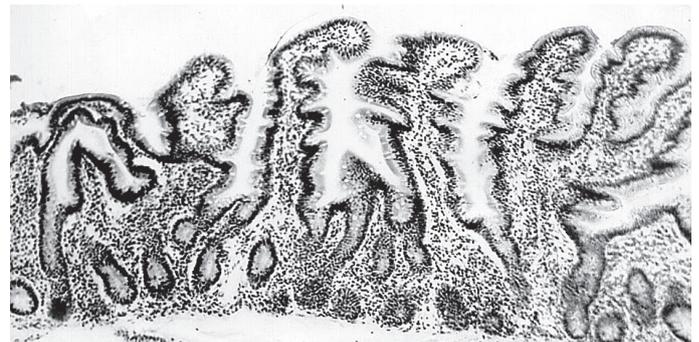


Рис. 1. Слизистая оболочка тощей кишки пациентки Л., 29 лет. Описание в тексте. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 90$.

Отдельно подчеркнем, что ворсинки двенадцатиперстной кишки были не укорочены, не утолщены, расширенные лимфатические сосуды и PAS-позитивные пенящиеся макрофаги отсутствовали.

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования сформулирован следующий предположительный клинический диагноз.

Основной диагноз. Отечный синдром неуточненной этиологии.

Сопутствующий диагноз. Вторичная гипохромная анемия?

Дифференциальный диагноз. Отсутствие видимых патологических отклонений по данным УЗИ различных органов и систем при наличии клинически значимых отеков явилось причиной тщательного анализа полученных результатов и логического исключения вероятных причин появления отеков.

Наши рассуждения протекали в следующем направлении. Отеки могут появляться при следующих заболеваниях (табл. 1).

Таблица 1

Причины появления отеков (по Р. А. Либис и соавт., 2011 [1])

По этиологии	
Заболевания сердца, приводящие к развитию хронической сердечной недостаточности	
Заболевания почек, приводящие к развитию нефротического или нефритического синдрома	
Патология печени (цирроз или рак печени)	
Лимфатические отеки	
Хроническая венозная недостаточность	
Острые нарушения венозного кровообращения (тромбоз глубоких вен)	
Энтеропатии с повышенной потерей белка (кишечная лимфангиэктазия, синдром спру, опухоли тонкой кишки, болезнь Уиппла)	
Нейроэндокринные состояния и заболевания (гипотиреоз, предменструальный синдром)	
Отеки беременных	
Кахектические отеки (опухоли, инфекции, длительное голодание, алкоголизм)	
Остеоартикулярная патология (деформирующий остеоартроз, реактивный полиартрит)	
Идиопатические ортостатические отеки	
Лекарственные отеки	
Смешанные отеки	
По патогенезу	
Повышение венозного (гидростатического) давления	Сердечная недостаточность
	Нарушение венозного оттока
	Идиопатические (статические) отеки
Снижение онкотического давления (гипопротеинемия)	Нефротический синдром
	Заболевания паренхимы печени
	Энтеропатия с повышенной потерей белка
	Кахексия
Нарушение обмена электролитов и гормонов	Заболевания почек
	Предменструальные отеки
	Гипокалиемия
	Гипотиреоз
Повреждение стенки капилляров	Гломерулонефрит
	Воспаление
	Аллергия
	Наследственный ангионевротический отек
	Поражение нервной системы
Нарушение оттока лимфы	Периферические лимфатические отеки
	Вторичные лимфатические отеки

Медикаментозные	Гипотензивные препараты (антагонисты кальция, блокаторы β-адренорецепторов, гидралазин, миноксидил, метилдопа)
	Гормональные средства (кортикостероиды, эстрогены, прогестерон, тестостерон)
	Нестероидные противовоспалительные препараты
	Тиазолидиндионы
	Ингибиторы моноаминоксидазы
Ложные отеки	Микседема
	Системная склеродермия

При анализе вероятных причин гипопротеинемических отеков были достаточно быстро исключены патология печени и почек, кахексия, тогда как для исключения энтеропатии признано необходимым проведение капсульной видеоэндоскопии. Приводим ниже описание исследования и заключение врача функциональной диагностики, выполнившего капсульную видеоэндоскопию (20.11.2007) (рис. 2).

«Слизистая оболочка желудка умеренно очагово гиперемирована. В просвете желудка находится секреторное содержимое без патологических примесей. Перистальтика желудка равномерная, ее активность незначительно снижена. Складки тощей кишки отечные, ворсинчатость сохранена на всём протяжении, слизистая оболочка кишки имеет пёстрый вид за счет наличия множественных белесоватых пятен размером 1–2 мм, расположенных от дистальных отделов двенадцатиперстной кишки до подвздошной

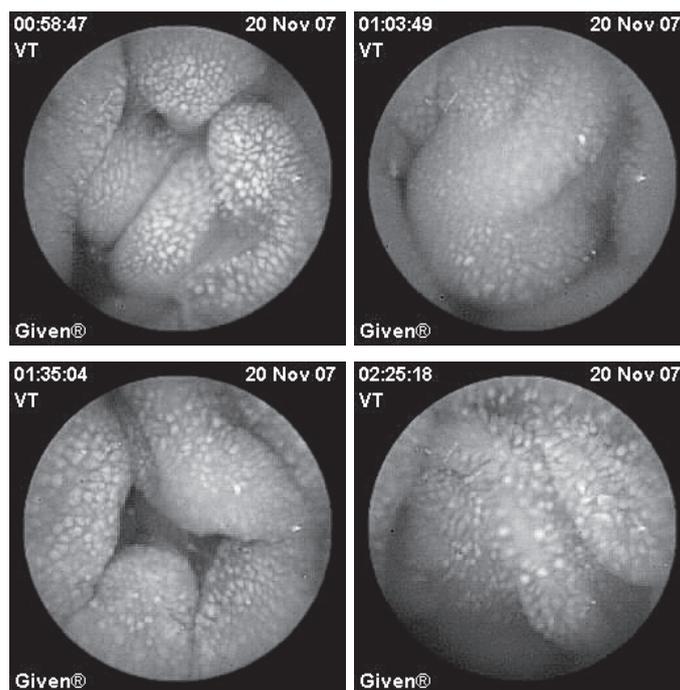


Рис. 2. Результаты видеокапсульной эндоскопии — состояние тонкой кишки пациентки Л., 29 лет. Описание в тексте.

кишки. Стенка тонкой кишки ригидная, перистальтика ослабленная, неравномерная за счет снижения или полного отсутствия длинных перистальтических волн. Видеокапсула достигла начального отдела поперечно-ободочной кишки. Слизистая оболочка данного отдела толстой кишки бледно-розовая, гладкая, подслизистый сосудистый рисунок чётко контурирован. Заключение: экссудативная энтеропатия».

Заключительный диагноз и тактика ведения пациента. Результаты капсульной видеоэндоскопии позволили установить причину отечного синдрома и следующим образом трансформировать заключительный диагноз.

Основной диагноз. Первичная кишечная лимфангиэктазия (болезнь Вальдмана, или экссудативная энтеропатия) с выраженным отечным синдромом, гипопроотеинемией и гипоальбуминемией, тяжелое течение.

Сопутствующий диагноз. Вторичная гипохромная анемия, течение легкой степени тяжести.

Пациентке назначен альбумин (внутривенно), препараты железа (перорально). С целью усиления межклеточных контактов в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки мы сочли целесообразным назначить октреотид и Эссенциале форте Н. Указанная терапия способствовала регрессу отечного синдрома, значительному уменьшению слабости и массы тела, повышению уровня альбуминов и общего белка, нивелированию явлений гипохромной анемии.

Обзор литературных данных

Краткие исторические сведения. В 1961 г. Вальдман и соавт. описали 18 случаев «идиопатической гиперкатаболической гипопроотеинемии»:

у обследованных пациентов имели место выраженные отеки, которые ассоциировались с гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и снижением концентрации γ -глобулинов [2–6]. Исследователи зафиксировали выраженное снижение общего запаса белка, определенного при помощи меченного ^{131}I -альбумина. В ходе микроскопического исследования биоптатов тонкой кишки выявлена различной степени выраженности дилатация лимфатических сосудов в слизистом, подслизистом и серозном слое. Для описания обнаруженной патологии ученые предложили использовать новый термин «интестинальная лимфангиэктазия» (ИЛ) [2–6].

Эпидемиология. Распространенность клинически манифестной ИЛ точно не известна [2–6]. Следует отметить, что ИЛ может носить бессимптомный характер, поражать детей, подростков, взрослых. В медицинской литературе описаны единичные случаи семейной формы болезни Вальдмана [2, 4].

Этиология. Причины возникновения ИЛ в настоящее время точно не известны [2–6]. Установлено, что экссудативная энтеропатия может осложнять течение различных заболеваний (табл. 2).

Патофизиология. Патогенез ИЛ также остается пока точно не известным. Относительно недавно D. Levitt и соавт. (2017) [5] опубликовали обзор, в котором представили несколько возможных патофизиологических механизмов возникновения ИЛ (рис. 3–6).

Клиника. Основное клиническое проявление ИЛ — это периферические отеки различной степени тяжести (от умеренной до тяжелой). Они, как правило, симметричны, очень часто поражают лицо

Таблица 2

Причины возникновения экссудативной энтеропатии (по M. Braamskamp и соавт., 2010 [3])

Поражение слизистой оболочки		Патология лимфатических сосудов	
Воспалительные и эрозивно-язвенные поражения	Заболевания без эрозивно-язвенного поражения	Первичная ИЛ	
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)	Гипертрофическая гастропатия (болезнь Менетрие)	Вторичная ИЛ	Обструктивная (болезнь Крона, саркоидоз, лимфома)
Инфекции бактериальные (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i>); паразитарные (<i>Giardia lamblia</i>); вирусные (<i>Rotavirus</i>)	Эозинофильный гастроэнтерит		Обусловленная высоким лимфатическим давлением (застойная сердечная недостаточность, констриктивный перикардит)
Гастроинтестинальные новообразования (аденокарцинома пищевода, желудка, толстой кишки; лимфома, саркома Капоши)	Энтеропатия, индуцированная приемом пищи		Синдромы (Тернера, Нуана, Клиппеля — Треноне, Хеннекама, фон Реклингаузена)
	Целиакия		
	Тропическая спру		
НПВП-энтеропатия	Синдром избыточного бактериального роста		
Некротизирующий энтероколит	Васкулиты (пурпура Шенляйн — Геноха, системная красная волчанка)		
Болезнь трансплантат против хозяина			

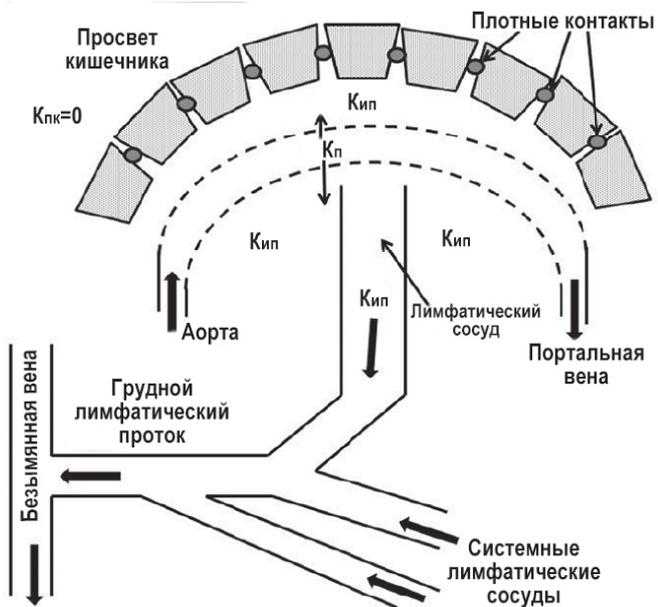


Рис. 3. Схематическая диаграмма нормальной слизистой кишечника (по D. Levitt и соавт., 2017). Эпителиальные клетки представляют собой своеобразный диффузионный барьер между межклеточным пространством и просветом кишечника. Альбумин медленно диффундирует из плазмы (Кпк - концентрация в плазме) в интерстициальное пространство (Кип - концентрация в интерстициальном пространстве) и собирается затем в лимфатические сосуды. В норме содержание альбумина в просвете кишечника (Кпк - концентрация в просвете кишечника) равна 0.

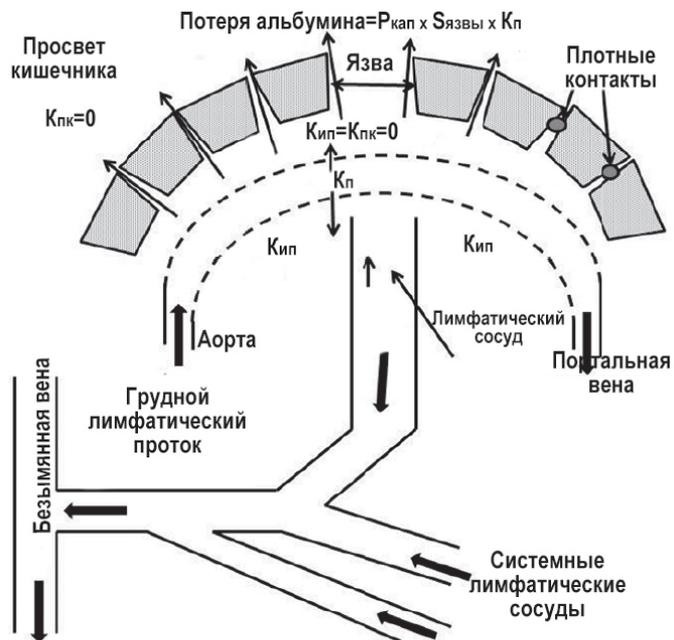


Рис. 5. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая патофизиологию ИЛ, возникающую при заболеваниях, протекающих с поражением слизистой кишечника (по D. Levitt и соавт., 2017).

Вследствие обширного повреждения эпителиального барьера капилляры утрачивают способность контролировать скорость потери сывороточного и интерстициального альбумина (Кип), частично уравниваемого в просвете кишечника (Кпк=Кпк=0). Rкап - давление в капилляре, Sязвы - площадь язвы.

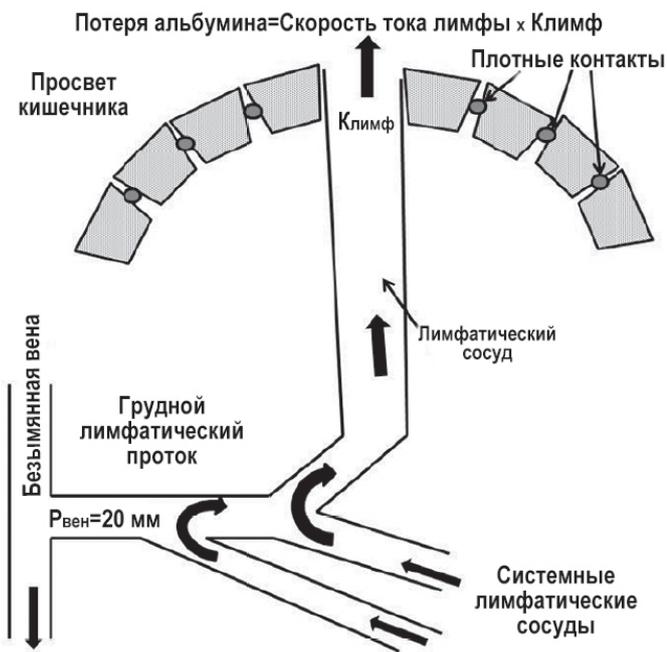


Рис. 4. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая патофизиологию ИЛ, индуцированную возрастом вследствие увеличения венозного давления (Pвен) (по D. Levitt и соавт., 2017).

Происходит "прорыв" лимфатических сосудов в просвет кишечника, что приводит к декомпрессии и ретроградному току системной лимфы. Kлимф - концентрация лимфы

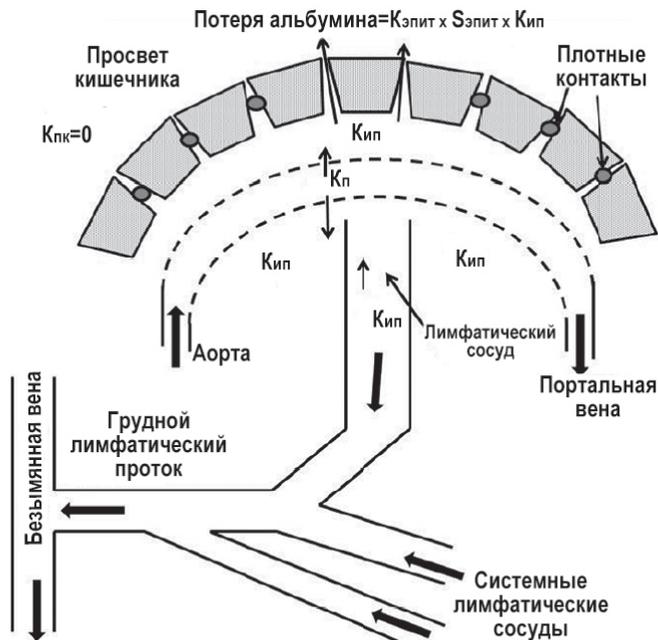


Рис. 6. Схематическая диаграмма, иллюстрирующая патофизиологию ИЛ, возникающую при заболеваниях, протекающих без поражения слизистой кишечника (по D. Levitt и соавт., 2017).

Предполагается, что увеличение проницаемости является следствием дефекта плотных контактов между эпителиальными клетками. Эпителий является барьером, ограничивающим скорость потери альбумина; концентрация альбумина в интерстициальном пространстве (Кип) выше, чем в просвете кишечника (Кпк). Kэпит - количество дефектных плотных контактов, Sэпит - площадь пораженного участка тонкого кишечника.

и наружные половые органы (основной клинический признак, который выявляют у 95% пациентов) [2–6]. Характерно также формирование выпотов различных локализаций (гидроторакс, констриктивный перикардит, хилезный асцит), однако

жизнеугрожающая анасарка развивается чрезвычайно редко. Отеки при ИЛ мягкие, после надавливания остается ямка (вызваны снижением онкотического давления на фоне гипоальбуминемии вследствие эксудативной энтеропатии) [2–6].

Иногда течение заболевания сопровождается появлением диареи, синдрома мальабсорбции, механической непроходимостью тонкой кишки (обусловленной локальным отеком, приводящим к утолщению и сокращению стенки кишечника). Больные ИЛ часто страдают целиакией, имеют сопутствующий железодефицит и анемию, редко — страдают рецидивирующим гемолитическим уремическим синдромом, остеомалацией [2–6]. В ряде случаев ИЛ может манифестировать рецидивирующими гастроинтестинальными кровотечениями.

Пять синдромов ассоциированы с ИЛ [2–6]: фон Реклингаузена, Тернера (X0), Нуана, Клиппеля — Треноне, Хеннекама. Как правило, эти синдромы достаточно легко диагностировать по наличию аномалий на лице (Тернера, Хеннекама), замедленного умственного развития (Хеннекама), судорог (Хеннекама), выраженной лимфедемы конечностей и/или лица (Хеннекама), нейрофибром и других опухолей (фон Реклингаузена), гемигипертрофии конечностей, ассоциированной с сосудистыми мальформациями (Клиппеля — Треноне).

Диагностика. ИЛ подтверждается обнаружением интестинальной лимфангиэктазии по данным гистологического исследования биоптата, полученного в ходе эндоскопического исследования тонкой кишки [2–6]. Макроскопически ИЛ характеризуется нежно кремовым, почти желтым окрашиванием ворсинок в сочетании со значимой дилатацией лимфатических сосудов. Плотность лимфангиэктазии и ее размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Гистологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной и тощей кишки подтверждает наличие лимфы, дилатированных лимфатических сосудов в слизистой, подслизистой, серозной оболочке и наличие поликлональных плазматических клеток. При ИЛ могут быть изменены (дилатация) множество или только несколько интестинальных лимфатических сосудов. В случае сегментарного или локального поражения лимфатических сосудов верхняя эндоскопия может дать отрицательные результаты, в таких случаях целесообразно проведение видеокапсульной эндоскопии, которая имеет максимальную специфичность в диагностике ИЛ, независимо от ее локализации [2–6].

К косвенным биохимическим признакам, подтверждающим ИЛ, относят гипопропротеинемию, гипоальбуминемию, гипогаммаглобулинемию с низким содержанием IgG, IgA, IgM или лимфоцитопению [2–6]. В диагностике ИЛ могут использоваться определение α_1 -антитрипсина в кале (оценка состояния слизистой оболочки и потери белка в кишечнике), лимфосцинтиграфия, УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [2–6].

Осложнения. Течение заболевания может осложняться развитием неоплазий, наиболее высока вероятность возникновения лимфомы: временной промежуток от диагностики ИЛ до развития лимфомы составляет 39–40 лет. Как правило, лимфомы локализируются в желудочно-кишечном тракте

(желудок, тонкая кишка). Лимфома, в свою очередь, может вызвать вторичную ИЛ [2–4, 6].

Лечение. Больным ИЛ рекомендуют соблюдать диету с низким содержанием жира [2–4, 6]. Ранее в лечении ИЛ использовались ингибиторы ангиотензиновой системы (в нескольких исследованиях зафиксировано положительное влияние транексамовой кислоты в дозе 1 г 3 раза в сутки); ученые объясняли данный факт улучшением проницаемости лимфатических сосудов на фоне усиления фибринолиза.

В настоящее время для лечения ИЛ широко используют октреотид (Сандостатин 150–200 мкг 2 раза в сутки подкожно), что позволяет добиться клинического, биохимического и гистологического улучшения [2–4, 6]. Механизм действия аналога соматостатина на гастроинтестинальный тракт остается окончательно не изученным. Предполагают, что октреотид индуцирует кратковременную вазоконстрикцию внутренних органов, в том числе лимфатических сосудов, а также ингибирует абсорбцию триглицеридов, что приводит к значительному клиническому эффекту.

В ряде случаев при вторичной ИЛ (у больных с воспалительными заболеваниями кишечника) назначают кортикостероиды [2–4, 6]. К симптоматической терапии относят инфузии альбуминов, данный вид терапии используется при тяжелом течении заболевания [2–4, 6]. Некоторые авторы считают целесообразным проведение хирургического вмешательства при сегментарном или локальном поражении тонкой кишки.

Прогноз. Прогноз при ИЛ зависит от основного заболевания: при первичной ИЛ он неблагоприятный, при вторичной — зависит от основного заболевания, вызвавшего ее появление.

В настоящее время контакт с пациенткой потерян (больная сменила место жительства), поэтому как сложилась в дальнейшем ее судьба, и прогрессировало ли заболевание — не известно.

В заключение приводим основополагающие данные в отношении кишечной лимфангиэктазии, которые представлены в этой статье (табл. 3).

Таблица 3

Ключевые положения
Выраженные периферические отеки в сочетании с гипопропротеинемией, гипоальбуминемией, гипогаммаглобулинемией или лимфоцитопенией являются характерными проявлениями ИЛ.
Для подтверждения диагноза необходимо гистологическое исследование биоптата тонкой кишки, полученного в ходе верхней эндоскопии или видеокапсульной эндоскопии.
Для успешного лечения ИЛ необходимо соблюдение диеты с низким содержанием жира, симптоматическая терапия (введение альбуминов, коррекция электролитных нарушений), назначение октреотида, при необходимости — кортикостероидов.
Прогноз при первичной ИЛ неблагоприятный.

Литература:

1. Либис Р. А. Дифференциальная диагностика отеочного синдрома : учебное пособие / Р. А. Либис, Ю. В. Лискова. — Оренбург : Изд-во ОрГМА, 2011. — 116 с.
2. Alshikho M. Intestinal lymphangiectasia: insights on management and literature review / M. Alshikho // Am. J. Case Rep. — 2016. — Vol. 17. — P. 512–522.
3. Braamskamp M. Protein-losing enteropathy in children / M. Braamskamp // Eur. J. Pediatr. — 2010. — Vol. 169. — P. 1179–1185.
4. Ingle S. Primary intestinal lymphangiectasia : minireview / S. Ingle // World J. Clin. Cases. — 2014. — Vol. 2, No 10. — P. 528–533.
5. Levitt D. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states / D. Levitt // Clinical and Experimental Gastroenterology. — 2017. — Vol. 10. — P. 147–168.
6. Vignes S. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) / S. Vignes // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2008. — Vol. 3. — P. 5.

УДК 616-005.98-06:616.34-018.98-007.63]-036

RU От отеочного синдрома к диагнозу «кишечная лимфангиэктазия» (клиническое наблюдение)

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: кишечная лимфангиэктазия, клиника, диагностика, лечение, прогноз

В статье приведены дифференциально-диагностические подходы к верификации кишечной лимфангиэктазии у больной с отеочным синдромом; описаны особенности клиники, диагностики, лечения и прогноза при кишечной лимфангиэктазии.

EN From edematous syndrome to the diagnosis of “intestinal lymphangiectasia” (clinical observation)

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: intestinal lymphangiectasia, clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis

The article presents differential diagnostic approaches to the verification of intestinal lymphangiectasia in a patient with edematous syndrome; features of the clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis of intestinal lymphangiectasia are shown.

УДК 616-005.98-06:616.34-018.98-007.63]-036

UA Від набрякового синдрому до діагнозу «кишкова лімфангіектазія» (клінічне спостереження)

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: кишкова лімфангіектазія, клініка, діагностика, лікування, прогноз

У статті наведені диференційно-діагностичні підходи до верифікації кишкової лімфангіектазії у хворій з набряковим синдромом; наведені особливості клініки, діагностики, лікування і прогнозу при кишковій лімфангіектазії.

Ю-Тріп

УЛІНАСТАТІН 100 000 МО

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



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

Витяг з інструкції до медичного застосування лікарського засобу Ю-Тріп

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

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

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



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

01.11.2016

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



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

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регистрационные удостоверения № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03.

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

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

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

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

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

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

Дети. Креон® можно применять детям.

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

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

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

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

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

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

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

Категория отпуска. Без рецепта.

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

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

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

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

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

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

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