

ВЕСТНИК

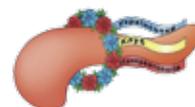
№4 (45)
НОЯБРЬ 2019

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • ISSN 2077-5067 • vkr.org.ua

ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №4 (45) • ЛИСТОПАД 2019 • ISSN 2077-5067 • vkr.org.ua

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ 51-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

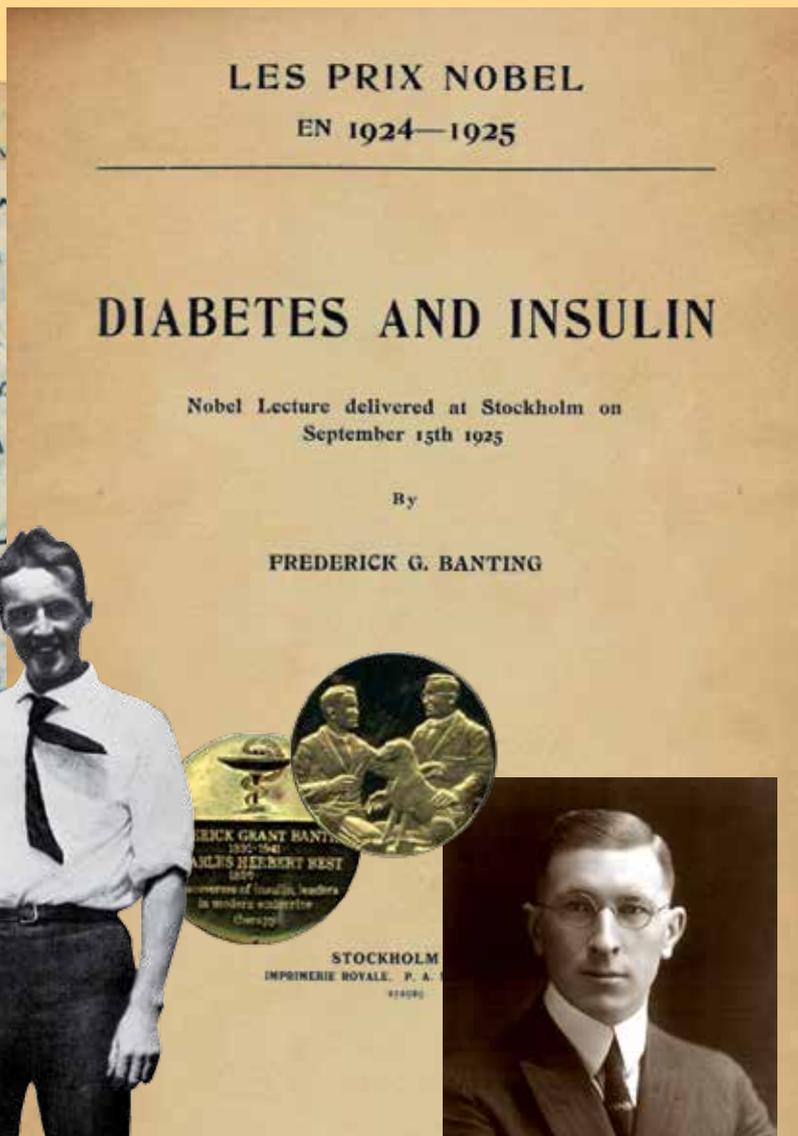
НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ 51-Ї ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич, О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко, Л. О. Ярошенко, А. В. Юр'єва, В. С. Рахметова

ДИАГНОСТИКА СТЕАТОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ
А. В. Стародубова, С. Д. Косюра, Е. Н. Ливанцова, Ю. Р. Варасва, А. А. Красилова

ДІАГНОСТИКА СТЕАТОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ОСІБ ІЗ ОЖИРІННЯМ
А. В. Стародубова, С. Д. Косюра, Є. Н. Ліванцова, Ю. Р. Варасва, А. А. Красилова

УЧЕНИЕ О ДИСБИОЗЕ («ДИСБАКТЕРИОЗЕ») КИШЕЧНИКА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ
Я. С. Циммерман

ВЧЕННЯ ПРО ДИСБІОЗ («ДИСБАКТЕРІОЗ») КИШЕЧНИКУ: СТАН ПРОБЛЕМИ І НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ
Я. С. Циммерман



100 таблеток =
8 діб прийому*

Біле Вугілля®

**Комбінований сорбент 4-го покоління
для ефективної детоксикації
та усунення синдрому ендогенної інтоксикації
при хронічних захворюваннях печінки***

інформація для спеціалістів

частинки діоксиду кремнію



- 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

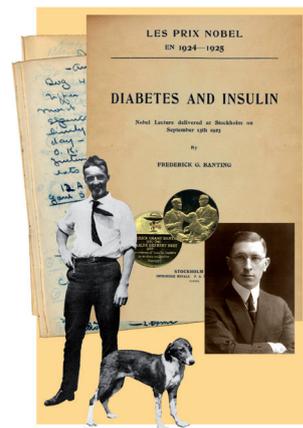
* Для дорослих пацієнтів

OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua

Виробник: ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ.
Київ, вул. О.Мишуги, 10, 2й поверх.
Добавка дієтична

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВUKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБКЛАДИНЦІ



У 1923 р. **Banting** (внизу справа) і **Macleod** стали першими канадцами, які отримали Нобелівську премію з медицини. Banting був проголошений першовідкривачем інсуліну, тому що саме його ідея послужила поштовхом до дослідження інсуліну. Macleod був включений в роботу з вуглеводного обміну і спочатку підтримував ідею Banting. Перші клінічні результати по інсуліну під назвою «Екстракти підшлункової залози в лікуванні цукрового діабету» були надруковані в березні 1922 р. Banting, Best, Collip, Campbell і Fletcher, а в наступні два роки група з Toronto опублікувала п'ятнадцять фундаментальних робіт (в центрі) та десять тез, які в сукупності внесли величезний внесок у пізнання інсуліну і вуглеводного обміну в цілому. Незважаючи на значущість, внесок Best і Collip було проігноровано Нобелівським комітетом, в результаті чого Banting і Macleod вирішили розділити свою грошову премію з ними. Крім цього, Нобелівський комітет також вважав за краще не помітити ранню роботу Zuelzer і Paulesco, що породило значне невдоволення в Rumania. Рік по тому професор Tiselius, глава Нобелівського інституту, визнав, що Paulesco повинен отримати частину премії, яку вручили Macleod і Banting. Впродовж усього свого життя Banting залишався невдоволеним Macleod, який, на його думку, намагався взяти кредит на відкриття у нього і у Best. Дійсно, Best (зліва) в подальшому зазначив, що «розвинувся значний тиск з боку більш старших і досвідчених дослідників, що не витратили і години на відкриття, але в даний момент більш ніж стурбовані поділом премії!»

**Рекомендовано Вченою Радою
Донецького національного медичного університету МОЗ України,
Протокол №7 від 25.05.2019 р.**

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р

від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

Журнал включено до Переліку
наукових періодичних спеціалізованих
видань з медичних наук згідно
з Додатком 7 до Наказу Міністерства
освіти і науки України № 7
від 28.11.2014 р.

Журнал включено до електронного
архіву наукових періодичних видань
України «Наукова Періодика України»
Національної бібліотеки України
ім. В. І. Вернадського

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія
Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.

Періодичність: 4 рази на рік
Тираж 2000 прим.

Підписано до друку: 10.10.2019

№ замовлення: 107963/2019

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Штененко, 1, оф. 1
03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 500 87 03

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергітс (N. V. Gubergits), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львів, Україна
(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

Д.мед.н., проф. І. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Київ, Україна
(Національний інститут хірургії і трансплантології
ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

А. М. Агібалов (A. M. Agibalov), Запоріжжя, Україна
(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабінець (L. S. Babinets), Тернопіль, Україна
(Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія
(Університет Ліверпуля)

Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Київ, Україна
(Національний інститут раку МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Т. М. Христин (T. M. Khristich), Чернівці, Україна
(Буковинський державний медичний університет)

К.мед.н., доцент О. В. Швець (O. V. Shvets), Київ, Україна
(Державний науково-дослідний центр
з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. О. Ю. Губська (O. Y. Gubskaya), Київ, Україна
(Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ)

Д.мед.н., проф. А. Е. Дорофеев (A. E. Dorofeev), Київ, Україна
(Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. О. О. Дядик (O. O. Dyadyk), Київ, Україна
(Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харків,
Україна (Харківський національний медичний університет)

Д.мед.н., проф. М. М. Карімов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан
(Республіканський спеціалізований науково-практичний
медичний центр терапії та медичної реабілітації,
Ташкент, Узбекистан)

Д.мед.н., проф. Л. М. Пасієшвілі (L. M. Pashieshvili), Харків, Україна
(Харківський національний медичний університет)

Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан
(Медичний університет Астана, Казахстан)

К.мед.н., доцент О. В. Ротар (O. V. Rotar), Чернівці, Україна
(Буковинський державний медичний університет)

К.мед.н., доцент О. О. Супрун (O. O. Suprun), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Київ, Україна
(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

Матеріали рекламного характеру позначаються знаком *. Відповідальність за їхній зміст несе рекламодавець. Він також самостійно відповідає за достовірність реклами, за дотримання авторських прав і інших прав третіх осіб, за наявність в рекламній інформації необхідних посилань, передбачених законодавством. Передачею матеріалів рекламодавець підтверджує передачу Видавництву прав на їх виготовлення, тиражування та розповсюдження. Редакція не використовує в статтях стандартні знаки для позначення зареєстрованих прав на об'єкти будь-якого роду власності. Усі зазначені в публікації торгові марки є власністю їх власників.

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ СВОЮ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,
Протокол №7 от 25.05.2019 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

Общественная организация
«Украинский Клуб Панкреатологов»
Донецкий национальный медицин-
ский университет МЗ Украины

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 со-
ответствии с Приложением 7 к Приказу
Министерства образования и науки
Украины № 7 от 28.11.2014 г.

Журнал включён в электронный архив
научных периодических изданий Укра-
ины «Наукова періодика України»
Национальной библиотеки Украины
им. В. И. Вернадского

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория
Медицинского Бизнеса»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 10.10.2019
№ заказа: 107963/2019
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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергриц (N. B. Gubergrits), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львов, Украина
(Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)
Д.мед.н., проф. И. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Киев, Украина
(Национальный институт хирургии и трансплантологии
им. А. А. Шалимова НАМН Украины)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

А. Н. Агибалов (A.N. Agibalov), Запорожье, Украина
(многопрофильная больница «ВитаЦентр»)

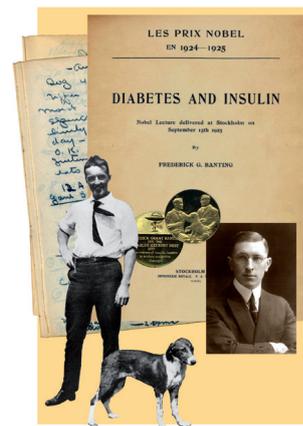
ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинец (L. S. Babinets), Тернополь, Украина
(Тернопольский государственный медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского)
Профессор А. В. Тепикин, Ливерпуль, Великобритания
(Университет Ливерпуля)
Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина
(Национальный институт рака МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Т. Н. Христоч (T. N. Khristich), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)
К.мед.н., доцент О. В. Швец (O. V. Shvets), Киев, Украина
(Государственный научно-исследовательский центр
по проблемам гигиены питания МЗ Украины)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. Е. Ю. Губская (E. Y. Gubskaya), Киев, Украина
(Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев)
Д.мед.н., проф. А. Э. Дорощев (A. E. Doroshev), Киев, Украина
(Национальная медицинская академия последилового
образования им. П. Л. Шупика, Киев)
Д.мед.н., проф. Е. А. Дядык (E. A. Dyadyk), Киев, Украина
(Национальная медицинская академия последилового
образования им. П. Л. Шупика, Киев)
Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харьков,
Украина (Харьковский национальный медицинский университет)
Д.мед.н., проф. М. М. Каримов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан
(Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр терапии и медицинской реабилитации,
Ташкент, Узбекистан)
Д.мед.н., проф. Л. М. Пасиешвили (L. M. Pasiashvili), Харьков, Украина
(Харьковский национальный медицинский университет)
Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан
(Медицинский университет Астана, Казахстан)
К.мед.н., доцент А. В. Ротар (A.V. Rotar), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)
К. мед. н., доцент А. А. Супрун (A. A. Suprun), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Киев, Украина
(Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев)

НА ОБЛОЖКЕ



В 1923 г. **Banting** (внизу справа) и **Macleod** стали первыми канадцами, получившими Нобелевскую премию по медицине. Banting был провозглашен первооткрывателем инсулина, потому что именно его идея послужила толчком к исследованию инсулина. Macleod был включен в работу по углеводному обмену и первоначально поддерживал идею Banting. Первые клинические результаты по инсулину под названием «Экстракты поджелудочной железы в лечении сахарного диабета» были напечатаны в марте 1922 г. Banting, Best, Collip, Campbell и Fletcher, а в последующие два года группа из Toronto опубликовала пятнадцать фундаментальных работ (в центре) и десять тезисов, которые в совокупности внесли огромный вклад в познание инсулина и углеводного обмена в целом. Несмотря на значительность, вклад Best и Collip был проигнорирован Нобелевским комитетом, в результате чего Banting и Macleod решили разделить свою денежную премию с ними. Кроме этого, Нобелевский комитет также предпочел не заметить раннюю работу Zuelzer и Paulesco, что породило значительное недовольство в Rumania. Год спустя профессор Tiselius, глава Нобелевского института, признал, что Paulesco должен получить часть премии, которую вручили Macleod и Banting. На протяжении всей своей жизни Banting оставался недовольным Macleod, который, по его мнению, пытался взять кредит на открытие у него и у Best. Действительно, Best (слева) в дальнейшем отметил, что «развилось значительное давление со стороны более старших и опытных исследователей, которые не потратили и часа на открытие, но в данный момент более чем обеспокоены разделением премии!»

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



Содержание

Зміст

Contents

- 4** ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРЫ
- 6** **Новости европейской панкреатологии (по материалам 51-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
- 17** **Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, В. С. Рахметова, П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- 30** **Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением**
А. В. Стародубова, С. Д. Косюра, Е. Н. Ливанцова, Ю. Р. Вараева, А. А. Красилова
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 34** **Эффективность Сходницких минеральных вод в комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом с сопутствующим сахарным диабетом**
Л. С. Бабинец, Г. М. Сасик
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- 39** **Лапароскопические резекции поджелудочной железы при нейроэндокринных опухолях: описание и обсуждение клинических случаев**
И. В. Хомяк, А. В. Дувалко, А. И. Хомяк, И. С. Терешкевич, А. В. Малик
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 44** **Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции**
Я. С. Циммерман
- 54** **Диагностическая ценность и прогностическое значение иммунных индикаторов воспаления в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста**
Т. М. Пасиешвили
- 60** **Сроки разрешения механической желтухи после антеградных и ретроградных декомпрессионных операций при механической желтухе разного генеза**
В. И. Подолужный, Н. В. Заруцкая, К. А. Краснов
- 65** **Хронический гастрит и вопросы канцерогенеза**
М. М. Каримов, Г. Н. Собирова, У. К. Абдуллаева
- 71** **Дискинезии желчевыводящих путей: традиционные и современные представления**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева, Е. Н. Коваль
- 79** **Рецензия**
на монографию Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляевой, А. Е. Клочкова, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроэнтерология: трудные больные» (Киев, 2019)
- ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРИ
- Новини європейської панкреатології (за матеріалами 51-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич, О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко, Л. О. Ярошенко, А. В. Юр'єва, В. С. Рахметова
- Кишкова мікробіота і захворювання підшлункової залози
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, В. С. Рахметова, П. Г. Фоменко, Л. О. Ярошенко
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- Діагностика стеатозу підшлункової залози в осіб із ожирінням
А. В. Стародубова, С. Д. Косюра, Є. Н. Ливанцова, Ю. Р. Вараєва, А. А. Красилова
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом
Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- Лапароскопічні резекції підшлункової залози при нейроендокринних пухлинах: опис та обговорення клінічних випадків
І. В. Хомяк, О. В. Дувалко, А. І. Хомяк, І. С. Терешкевич, А. В. Малик
НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- Вчення про дисбіоз («дисбактеріоз») кишечника: стан проблеми і нові тенденції
Я. С. Циммерман
- Діагностична цінність і прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу і прогресуванні гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку
Т. М. Пасієшвілі
- Термін розв'язання механічної жовтяниці після антеградних і ретроградних декомпресивних операцій при механічній жовтяниці різного генезу
В. І. Подолужний, Н. В. Заруцька, К. А. Краснов
- Хронічний гастрит і питання канцерогенезу
М. М. Карімов, Г. Н. Собірова, У. К. Абдуллаєва
- Дискінезії жовчовивідних шляхів: традиційні та сучасні уявлення
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва, О. М. Коваль
- Рецензія
на монографію Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєвої, О. Є. Клочкова, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроентерологія: важкі хворі» (Київ, 2019)
- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
REVIEWS
- News of European pancreatology (by materials of the 51st Meeting of the European Pancreatic Club)**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, L. A. Yaroshenko, A. V. Yuryeva, V. S. Rakhmetova
- Intestinal microbiota and pancreatic diseases**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, V. S. Rakhmetova, P. G. Fomenko, L. A. Yaroshenko
LECTURES
- Diagnosing pancreatic steatosis in obese patients**
A. V. Starodubova, S. D. Kosyura, E. N. Livantsova, Yu. R. Varaeva, A. A. Krasilova
ORIGINAL RESEARCH
- Efficiency of Shidnitsa mineral waters in complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus**
L. S. Babinets, G. M. Sasyk
CLINICAL CASE
- Laparoscopic resections for pancreatic neuroendocrine tumors: case series and discussion**
I. V. Khomiak, O. V. Duvalko, A. I. Khomiak, I. S. Tereshkevich, A. V. Malik
NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Study of intestinal dysbiosis ("dysbacteriosis"): state of problem and new trends**
Y. S. Tsimmerman
- Diagnostic and prognostic value of immune indicators of inflammation in the course and progression of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people**
T. M. Pasieshvili
- Timing of the termination of mechanical jaundice after antegrade and retrograde decompressive surgeries in mechanical jaundice of various genesis**
V. I. Podoluzhny, K. A. Krasnov, N. V. Zarutskaja
- Chronic gastritis and carcinogenesis issues**
M. M. Karimov, G. N. Sobirova, U. K. Abdullayeva
- Biliary dyskinesia: traditional and modern views**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, A. V. Yuryeva, E. N. Koval
- Review**
of the monograph "Gastroenterology: serious cases" by N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko (Kyiv, 2019)



Шановні колеги!

Заключний випуск журналу «Вісник Клубу панкреатології» за 2019 рік ми постаралися зробити інформативним, як і всі попередні номери. Опубліковано два, на наш погляд, важливі огляди: про те нове, що ми дізналися на черговій Зустрічі Європейського Клубу панкреатології, котра відбулася в Норвегії в червні цього року, а також огляд сучасних поглядів на роль кишкової мікробіоти в патогенезі основних захворювань підшлункової залози.

У розділі «Лекції для лікарів» опубліковано лекцію російських колег проф. А. В. Стародубової зі співавт. (Москва) про діагностику стеатозу підшлункової залози. Проблема є надзвичайно актуальною, недостатньо знайомою і зрозумілою лікарям. У той же час лікування цієї патології відрізняється від лікування хронічного панкреатиту.

Безумовно, цікаві та перспективні результати отримали в своєму дослідженні проф. Л. С. Бабінець зі співавт. (Тернопіль). Автори досліджували ефективність мінеральних вод Східниці в комплексній реабілітації пацієнтів із хронічним панкреатитом в поєднанні з цукровим діабетом і показали перспективи такого лікування.

Своїм багатим досвідом лікування нейроендокринних пухлин підшлункової залози поділилися проф. І. В. Хомяк зі співавт. (Київ). Представлені клінічні спостереження надзвичайно повчальні.

У цьому номері журналу вийшов об'ємним розділ «Не тільки панкреатологія». Причому в ньому опубліковано статті авторів не тільки з України, а й з Узбекистану, Росії. Привертає увагу стаття Т. М. Пасієшвілі (Харків) про результати власного дослідження однієї зі сторін патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Обидва захворювання зустрічаються часто, проте їхня комбінація пов'язана не тільки з цим, але і з загальними механізмами розвитку.

Як завжди, ми публікуємо статтю корифея гастроентерології проф. Я. С. Циммермана (Перм). Його неординарний і мудрий погляд на дисбіоз кишечнику дуже корисний для практикуючих лікарів.

Статтю проф. В. І. Подолужного зі співавт. (Кемерово) про результати декомпресивних операцій при механічній жовтяниці, на наш погляд, слід вивчити не тільки хірургам, а й терапевтам.

Актуальний огляд про зв'язок хронічного гастриту та канцерогенезу проф. М. М. Карімова зі співавт. (Ташкент) містить аналіз сучасних уявлень і даних літератури з цієї проблеми.

І, нарешті, заключною в номері є наша стаття про біліарні дисфункції, які не тільки являються частою патологією, а й мають тісний патогенетичний зв'язок із захворюваннями підшлункової залози.

Дорогі колеги! Вітаю з прийдешніми Новим Роком та Різдом! Здоров'я, благополуччя, успіхів Вам і Вашим родинам! Всіх благ!

Головний редактор журналу
«Вісник Клубу Панкреатологів»,
Президент Українського Клубу панкреатології,
професор **Н. Б. Губерґріц**

Уважаемые коллеги!

Заключительный выпуск журнала «Вестник Клуба панкреатологов» за 2019 год мы постарались сделать информативным, как и все предыдущие номера. Опубликовано два, на наш взгляд, важных обзора: о том новом, что мы узнали на очередной Встрече Европейского Клуба Панкреатологов, которая состоялась в Норвегии в июне этого года, а также обзор современных взглядов на роль кишечной микробиоты в патогенезе основных заболеваний поджелудочной железы.

В разделе «Лекции для врачей» опубликована лекция российских коллег проф. А. В. Стародубовой с соавт. (Москва) о диагностике стеатоза поджелудочной железы. Проблема чрезвычайно актуальна, недостаточно знакома и понятна врачам. В то же время лечение этой патологии отличается от лечения хронического панкреатита.

Безусловно, интересные и перспективные результаты получили в своем исследовании проф. Л. С. Бабинец с соавт. (Тернополь). Авторы исследовали эффективность минеральных вод Сходницы в комплексной реабилитации пациентов с хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом и показали перспективы такого лечения.

Своим богатым опытом лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы поделились проф. И. В. Хомяк с соавт. (Киев). Представленные клинические наблюдения чрезвычайно поучительны.

В настоящем номере журнала получился объемным раздел «Не только панкреатология». Причем в нем опубликованы статьи авторов не только из Украины, но и из Узбекистана, России. Привлекает статья Т. М. Пасиешвили (Харьков) о результатах собственного исследования одной из сторон патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Оба заболевания встречаются часто, но их комбинация связана не только с этим, но и с общими механизмами развития.

Как всегда, мы публикуем статью корифея гастроэнтерологии проф. Я. С. Циммермана (Пермь). Его неординарный и мудрый взгляд на дисбиоз кишечника очень полезен практическим врачам.

Статью проф. В. И. Подолужного с соавт. (Кемерово) о результатах декомпрессионных операций при механической желтухе, на наш взгляд, следует изучить не только хирургам, но и терапевтам.

Актуальный обзор о связи хронического гастрита и канцерогенеза проф. М. М. Каримова с соавт. (Ташкент) содержит анализ современных представлений и данных литературы по этой проблеме.

И, наконец, заключает номер наша статья о билиарных дисфункциях, которые не только являются частой патологией, но и имеют тесную патогенетическую связь с заболеваниями поджелудочной железы.

Дорогие коллеги! Поздравляю с наступающими Новым Годом и Рождеством! Здоровья, благополучия, успехов Вам и Вашим семьям! Всех благ!

Главный редактор журнала
«Вестник Клуба Панкреатологов»,
Президент Украинского Клуба Панкреатологов,
профессор **Н. Б. Губергриц**

Новости европейской панкреатологии (по материалам 51-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, достижения панкреатологии, диагностика и лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность

26–29 июня 2019 г. в Бергене (Норвегия) состоялась 51-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов (European Pancreatic Club, EPC), в работе которой приняли участие 670 делегатов из 45 стран. Начнём с достижений Украинского Клуба Панкреатологов. Наш Клуб по-прежнему является самым многочисленным в Европе. На встрече в Бергене мы представили 38 работ в виде устных и постерных докладов от 25 авторов. Украина вошла в десятку самых активных стран по количеству представленных докладов. Делегация Украины состояла из 23 панкреатологов. Теперь кратко расскажем о результатах некоторых исследований, которые привлекли наше внимание.

Этиопатогенетические исследования

Среди множества исследований в области фундаментальной панкреатологии следует особо выделить работу **F. Viecelli et al.** (Италия), авторы которой изучали наличие генетической предрасположенности, способной обусловить развитие хронического панкреатита (ХП). Ученые ретроспективно проанализировали частоту генетических мутаций у больных ХП (n=276) и выявили, что 66 (24%) пациентов являются носителями хотя бы одной мутации: в 42 (60%) случаях зафиксирована мутация гена *CFTR*, в 21 (30%) случае — *SPINK1*, в 7 (10%) случаях — *PRSS1*. Предикторами наличия генетических мутаций оказались раннее начало ХП (возраст больного до 30 лет), отягощенный семейный анамнез по панкреатиту, наличие кальцификатов в поджелудочной железе (ПЖ) по типу «бычьего глаза» (рис. 1).

Для таких кальцификатов характерно ослабление степени кальцификации в центре из-за низкого содержания в нём кальция (рис. 2).

Чаще всего мутации выявляли у пациентов с идиопатическим ХП (рис. 3). Авторы сделали вывод о необходимости генетического тестирования всех пациентов с идиопатическим ХП, а также при наличии вышеуказанных предикторов.

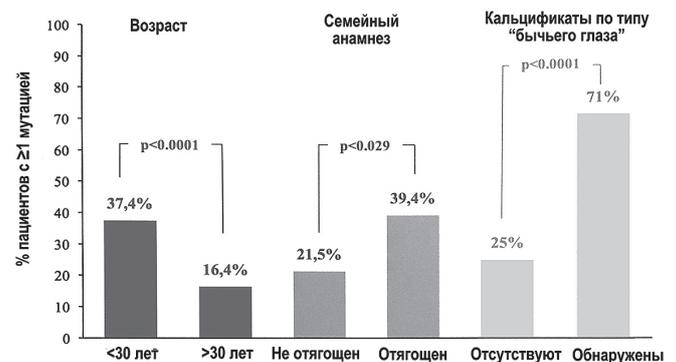


Рис. 1. Предикторы наличия генетических мутаций при ХП (по F. Viecelli et al., 2019 [1])

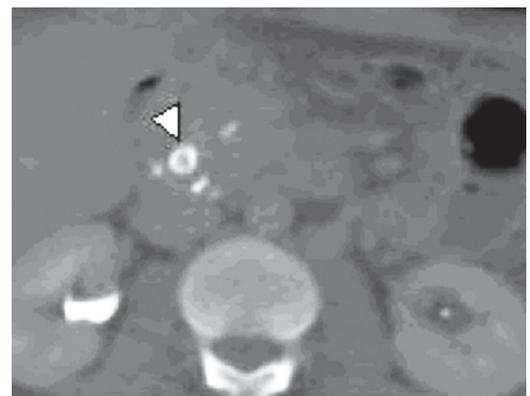


Рис. 2. Кальцификат ПЖ по типу «бычьего глаза»

Пристальное внимание делегаты EPC 2019 уделили лекции **P. Bork**, раскрывшей роль микробиоты пищеварительного тракта в развитии и прогрессировании аденокарциномы ПЖ. Данная тема широко обсуждается в научных кругах уже на протяжении нескольких десятилетий. В частности, недавно опубликован подробный обзор литературы, в котором представлены доминирующие гипотезы о роли кишечной микробиоты в патогенезе острого панкреатита (ОП), ХП и рака ПЖ (рис. 4).



Рис. 3. Частота выявления мутаций в зависимости от этиологии ХП (по F. Vecelli et al., 2019 [1])



Рис. 4. Основные направления патогенеза ОП, ХП, рака ПЖ с участием кишечной микробиоты (по V. S. Akshintala et al., 2019 [2])

К основным патогенным микроорганизмам ротовой полости, участвующим в канцерогенезе, относят *P. gingivalis*, *Fusobacterium*, *N. elongata*, *S. mitis*. Доказано, что инфицирование *H. pylori* ассоциировано с возрастанием риска развития аденокарциномы ПЖ. Гепатотропным вирусам отводится потенциальная роль в формировании аденокарциномы ПЖ, хотя прямые доказательства их непосредственного участия отсутствуют (рис. 5). Представители рода *Enterobacter*, штаммы *Enterococcus* и *E. coli* способствуют росту аденокарциномы ПЖ (показано в эксперименте). В ткани ПЖ обнаружены многочисленные бактерии, тормозящие эффект химиопрепаратов.

Обсуждается роль микробиоты в канцерогенезе ПЖ. Согласно существующей гипотезе, микробиота колонизирует ПЖ, формирует фенотип, толерантный к аденокарциноме через дисрегуляцию звёздчатых клеток и поляризацию макрофагов М2. Это приводит к ингибированию цитотоксических CD8 и CD4-Th1 и прогрессивному увеличению опухоли в размерах. При отсутствии микробиоты в ткани ПЖ происходит активация макрофагов М1 и подавление опухолевого роста (рис. 6).

Диагностика

Помимо изучения этиопатогенетических особенностей поражения ПЖ, большое внимание уделяется диагностике заболеваний этого уникального органа, в том числе выявлению признаков, отличающих их от других нозологических единиц. Например, **A. Madro et al.** (Польша) проанализировали

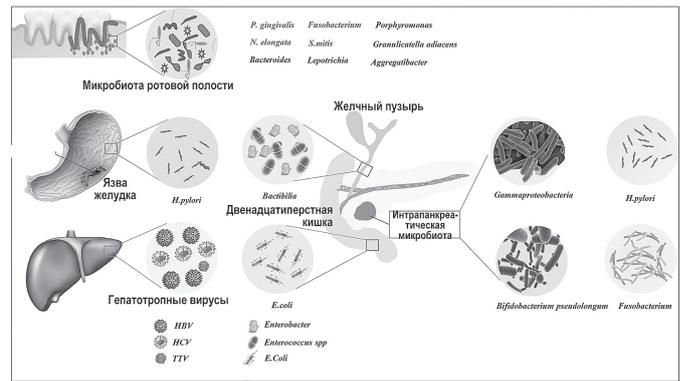


Рис. 5. Микробиота, ассоциированная с аденокарциномой ПЖ (по M. Y. Wei et al., 2019 [7])

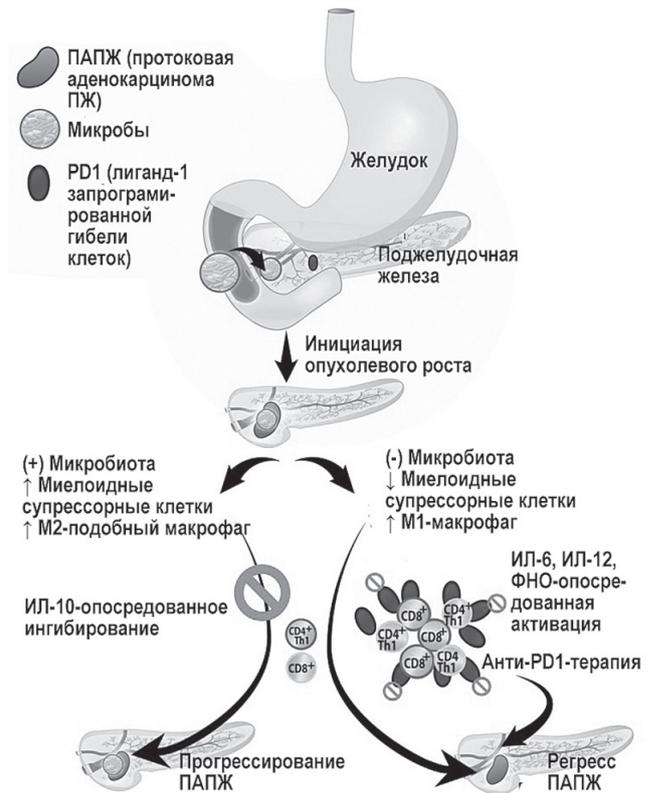


Рис. 6. Предполагаемые механизмы панкреатического канцерогенеза с участием микробиоты (по R. M. Thomas et al., 2018 [6])

целесообразность использования микроРНК (MiR) в дифференциальной диагностике ХП и рака ПЖ. С этой целью исследователи изучали MiR у больных ХП (n=34), раком ПЖ (n=26) и здоровых лиц (n=14). Оказалось, что определение MiR-1290 в сочетании с СА 19-9 и γ -глутамилтранспептидазой может являться информативным маркером дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ, тогда как комбинация MiR-195-5p с амилазой, С-реактивным белком может служить прогностическим маркером малигнизации ХП.

A. Anu et al. (Финляндия) оценили диагностическую информативность определения растворимого рецептора активатора плазминогена типа урокиназы (suPAR) для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ПЖ. Ученые проанализировали биологический

материал, полученный у 46 больных, перенесших оперативное вмешательство на ПЖ. Помимо этого в сыворотке крови пациентов исследовали уровни suPAR и СА 19-9. Информативность первого маркера оказалась выше, чем второго: чувствительность и специфичность suPAR составила, соответственно, 88% и 86%, аналогичные показатели для СА 19-9 — 69% и 71%, соответственно. Уровень suPAR в сыворотке крови при аденокарциноме ПЖ был достоверно выше, чем при доброкачественных опухолях и предраковой неоплазии (рис. 7).

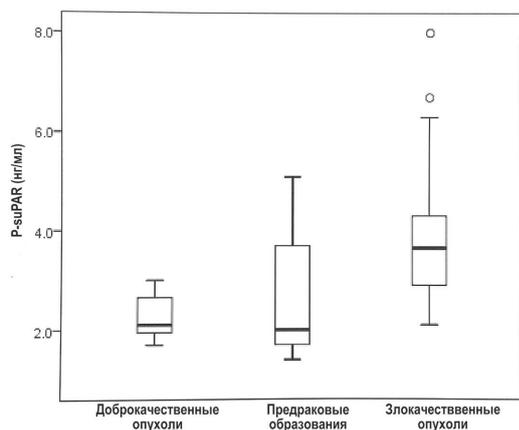


Рис. 7. Уровень suPAR в крови при различной патологии ПЖ (по A. Anu et al., 2019 [1])

M. Jalal et al. (Великобритания) проанализировали возможность использования нутритивных маркеров для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Обследовав 144 больных и диагностируя ВНПЖ при помощи фекального эластазного теста, исследователи констатировали наличие ВНПЖ и дефицита селена у 25,8% больных по сравнению с пациентами, не имевшими ВНПЖ и признаков селенодефицита (7,4%; $p=0,28$). Другие значимые трофологические отличия у пациентов, страдавших ВНПЖ и не имевших указанного осложнения, отсутствовали. При концентрации селена в сыворотке крови ниже 0,61 мкмоль/л у больных с высоким риском ВНПЖ (ХП, сахарный диабет (СД), длительное злоупотребление алкоголем) чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предсказательное значение данного показателя составили, соответственно, 25,81% и 92,45%, 66,66% и 68,06%. Авторы констатировали низкую чувствительность селена в качестве диагностического маркера ВНПЖ. Следовательно, селен может иметь только дополнительное значение в диагностике ВНПЖ и использоваться в комплексе с другими лабораторно-инструментальными исследованиями.

Среди множества работ, представлявших новые методики инструментальной диагностики в панкреатологии, особо выделялось сообщение **L. F. Cherciu** et al. (Румыния). Исследователи оценили диагностические возможности эндоскопической тонкоигольной биопсии под ультразвуковым контролем с конфокальной лазерной эндомикроскопией в определении внутрипротоковой папиллярной

слизистой неоплазии ПЖ. Основываясь на результатах метаанализа 37 исследований, авторы пришли к выводу, что конфокальная лазерная эндомикроскопия, дополненная гистологическим исследованием, является современным малоинвазивным информативным методом диагностики и дифференциации кистозных образований ПЖ (рис. 8).

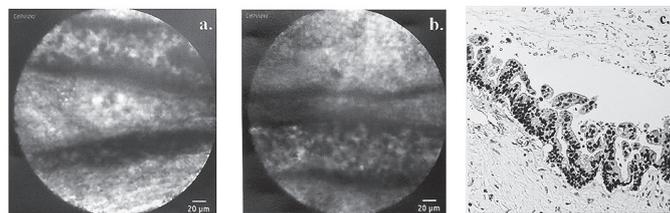


Рис. 8. Конфокальная лазерная эндомикроскопия (a, b) с тонкоигольной биопсией (c) при внутрипротоковой слизистой папиллярной неоплазии ПЖ (по L. F. Cherciu et al., 2019 [1]). Гематоксилин-эозин, $\times 100$

В ретроспективном мультицентровом исследовании, проведенном с участием больных ХП и ВНПЖ ($n=265$), **I. Ozola-Zalite** et al. (Латвия) исследовали новые способы диагностики саркопении. Определяя толщину и площадь поперечного сечения поясничных мышц при помощи метода компьютерной томографии (КТ) (рис. 9), ученые доказали, что наличие и выраженность саркопении связаны со степенью ВНПЖ и интенсивностью болевого синдрома.

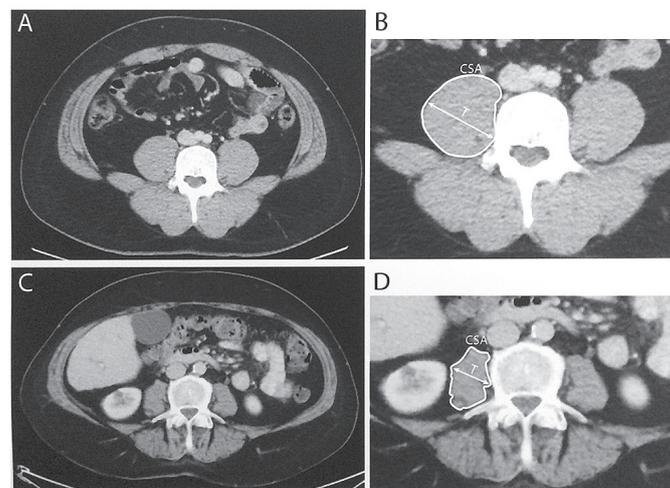


Рис. 9. Определение толщины и площади поперечного сечения поясничных мышц (по I. Ozola-Zalite et al., 2019 [1]). А, В — норма, С, D — саркопения

Безусловно, наличие сопутствующей патологии может утяжелять течение ХП. По мнению **S. Vancsa** et al. (Венгрия), наличие стеатоза печени негативно сказывается на течении острого панкреатита (ОП). Данный вывод основывается на результатах метаанализа 12 исследований, в которых приняли участие больные ОП ($n=6233$). Ученые установили, что стеатоз печени значительно повышает риск летального исхода (относительный риск (ОР) 3,24), тяжелого течения ОП (ОР 2,37), развития панкреонекроза (ОР 2,27) и формирования полиорганной недостаточности (ОР 1,94), а также удлиняет длительность стационарного лечения ($p<0,001$). Следовательно, диагностика стеатоза печени наряду

с другими факторами может использоваться для определения прогноза ОП.

Н. Niimi et al. (Япония) изучали зависимость между развитием стеатоза печени после хирургических вмешательств на ПЖ с типом операции и остаточным объемом ткани ПЖ. Обследованы 295 пациентов, перенесшие различные операции на ПЖ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что принципиально важным фактором, приводящим к стеатозу печени, является уменьшение объема паренхимы ПЖ (рис. 10).

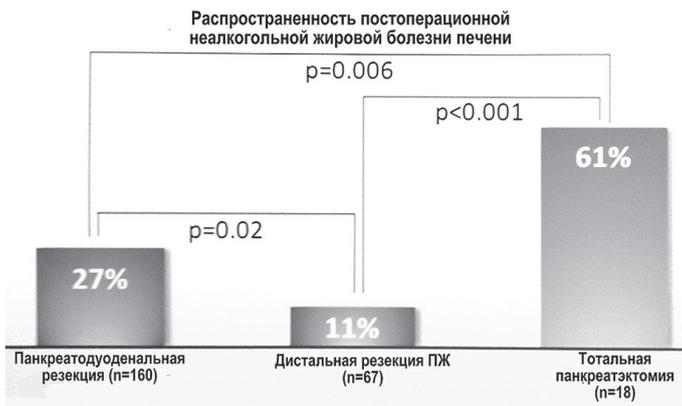


Рис. 10. Частота развития стеатоза печени после различных хирургических вмешательств (по Н. Niimi et al., 2019 [1])

Новый метод анализа панкреатической боли предложили **S. S. Olesen et al.** (Дания). Согласно дизайну проведенного ими многоцентрового исследования, в котором приняли участие практически здоровые лица (n=122), для оценки порога болевой чувствительности использовали алгезиметр (методика точечного давления) и холодовой прессиорный тест. Изучение чувствительности выполняли в «дерматомах ПЖ»: на верхней части живота и спины, а также в трех контрольных зонах. В последствии рассчитывали соотношение между болевыми порогами, измеренными в панкреатической и контрольных зонах. Степень сегментарной гипералгезии оценивали, рассчитывая специальные индексы, различные для постоянного и повторяющегося давления. Оказалось, что болевой порог у женщин значительно ниже, чем у мужчин (p<0,05). Исследователи разработали критерии дифференциальной диагностики для определения уровня сенситизации (сегментарной, центральной, распространенной гипералгезии — рис. 11). Применение предложенного стандартизированного протокола, по мнению авторов, позволит определить механизмы возникновения боли у пациентов и выбрать тактику лечения.

Особенности течения ХП

Множество работ, представленных в ходе ЕРС 2019, анализировали особенности течения ОП и ХП в зависимости от наличия разнообразной сопутствующей патологии, генетических особенностей, вредных привычек, принимаемых препаратов. Например, **S. S. Olesen et al.** (Дания) изучали зависимость между интенсивностью, характером абдоминальной боли при ХП и злоупотреблением алкоголем, никотином. В рамках проведенного многоцентрового

перекрёстного исследования, в котором приняли участие больные ХП (n=1384; из них испытывали сильную боль — 801, не жаловались на боль — 583), построены мультивариантные логистические регрессионные модели (рис. 12, 13).

Авторы установили, что появление выраженной абдоминальной боли у больных ХП следует ожидать при активном курении пациентов (отношение шансов (ОШ) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,2; p=0,005), злоупотреблении алкоголем (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–3,0; p=0,03).

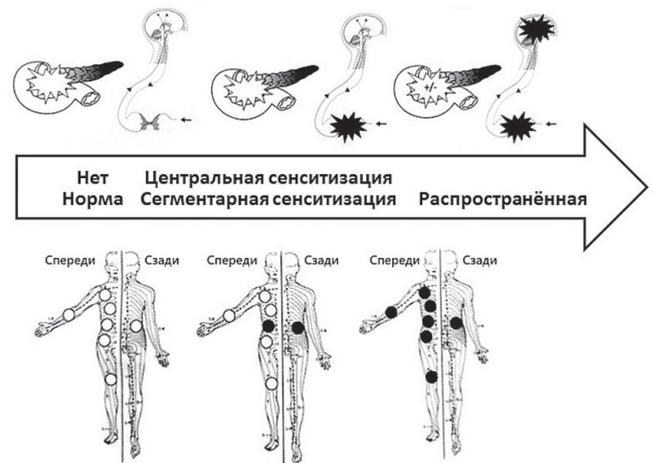


Рис. 11. Различные варианты сенситизации при патологии ПЖ (по S. S. Olesen et al., 2019 [1])

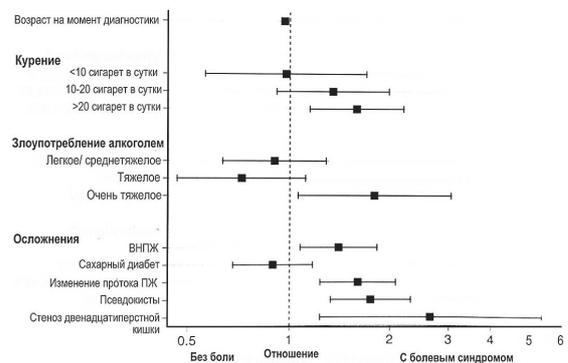


Рис. 12. Диаграмма, отражающая мультивариантную регрессионную логистическую модель соотношения факторов отсутствия и наличия боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2019 [1])

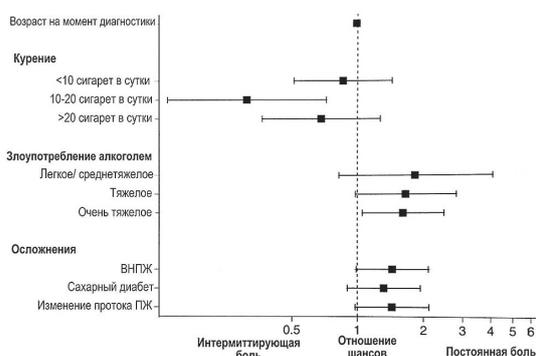


Рис. 13. Диаграмма, отражающая мультивариантную регрессионную логистическую модель соотношения факторов наличия периодической и постоянной боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2019 [1])

Кроме того, разнообразные осложнения ХП (дуоденальный стеноз, псевдокисты, ВВПЖ) также являлись достоверными факторами риска возникновения болевого синдрома (во всех случаях $p < 0,01$) (рис. 12). Интересно, что курильщики в большинстве случаев испытывали периодическую боль ($p = 0,03$), а злоупотребляющие алкоголем — постоянную ($p = 0,006$) (рис. 13).

Ряд работ представлял собой анализ течения ХП в зависимости от наличия сопутствующей патологии; большое внимание уделялось влиянию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) на течение ХП. Например, **C. N. Paik et al.** (Южная Корея) изучали частоту возникновения СИБР в тонкой кишке при ХП, а также влияние СИБР на клинические проявления заболевания. Дизайн проведенного одноцентрового проспективного исследования предполагал участие больных ХП ($n = 46$) и практически здоровых лиц ($n = 49$), которым проводили дыхательный тест с глюкозой. Полученные результаты позволили авторам назвать факторы развития риска СИБР при ХП: ими оказались ВВПЖ, диабетическая нейропатия, приём опиоидов или ингибиторов протонной помпы, злоупотребление алкоголем, оперативные вмешательства на ПЖ в анамнезе. Выявлена достоверная разница ($p < 0,05$) в частоте возникновения СИБР у больных ХП по сравнению с контрольной группой (60,9% vs 26,5%) (рис. 14).

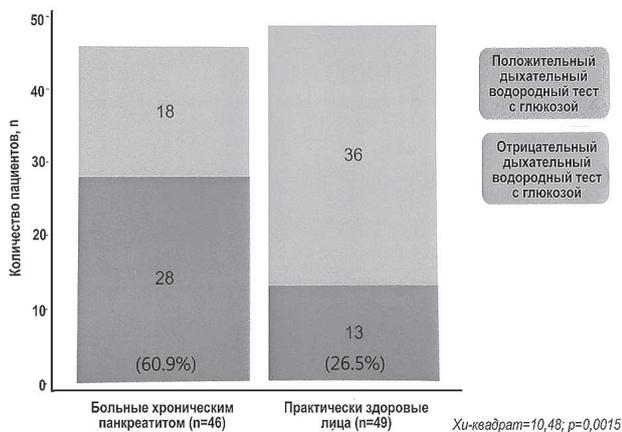


Рис. 14. Частота СИБР в тонкой кишке у больных ХП и здоровых (по С. N. Paik et al., 2019 [1])

Исследователи отметили тенденцию к большей интенсивности тошноты у пациентов с СИБР ($p = 0,07$) (рис. 15). Констатируя высокую частоту возникновения СИБР при ХП, С. N. Paik et al. настаивают на необходимости медикаментозной коррекции этой сопутствующей патологии, т. к. СИБР ухудшает результативность заместительной ферментной терапии (ЗФТ) и усугубляет (хотя и недостоверно) выраженность клинических проявлений ХП.

Интересное ретроспективное исследование провели **А. В. Охлобыстин** с соавт. (Россия), которые проанализировали результаты КТ органов брюшной полости у 146 больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК). У некоторых пациентов ($n = 21$; 10,6%) диагностирован также первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Согласно результатам КТ, наличие сопутствующего ПСХ негативно сказывается на состоянии ПЖ, провоцируя изменение ее размеров: увеличение ($n = 8$; 5,5%) или уменьшение ($n = 7$; 4,8%). У двух больных диагностированы псевдокисты ПЖ, тогда как кальцификаты в ткани ПЖ не выявлены ни у одного пациента. Также не обнаружены КТ-признаки аутоиммунного панкреатита (характерные данные визуализирующих методов исследования, а также повышение уровня IgG4 в крови), в т. ч. у больных ПСХ. Исследователи проанализировали частоту изменения размера ПЖ в зависимости от объема (рис. 16А) и степени (рис. 16В) поражения толстой кишки.

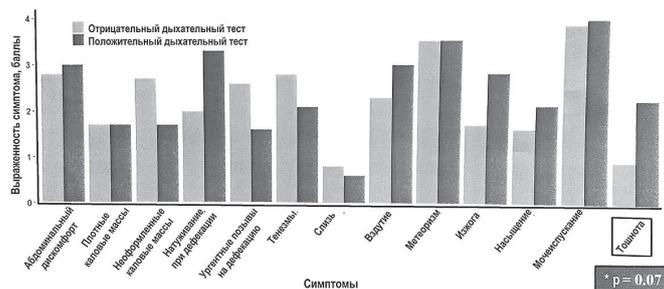
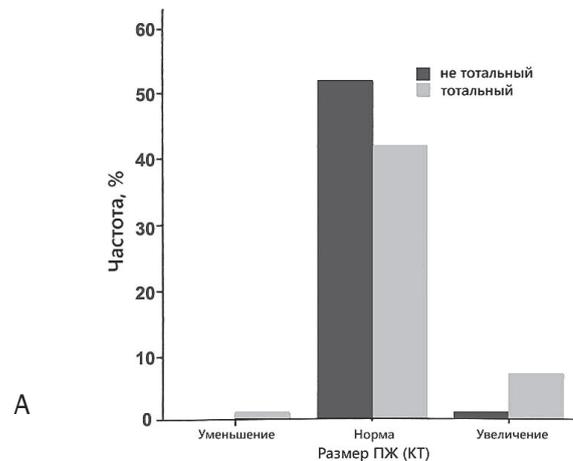
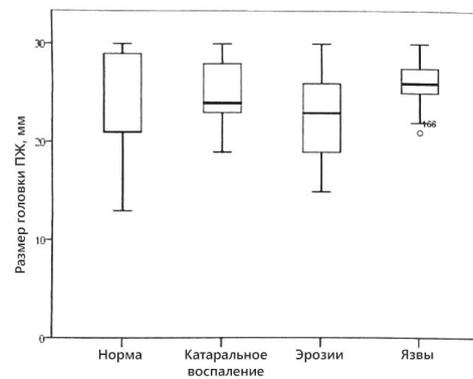


Рис. 15. Выраженность клинических проявлений у больных ХП в зависимости от результатов дыхательного теста с глюкозой (по С. N. Paik et al., 2019 [1])



A



B

Рис. 16. Особенности поражения ПЖ при НЯК (по А. Okhlobystin et al., 2019 [1]). А — зависимость размера ПЖ от протяженности поражения толстой кишки при НЯК; В — размер головки ПЖ при различной степени поражения у больных НЯК.

Оказалось, что тяжелое течение НЯК ассоциируется с достоверным повышением уровнем амилазы крови — $(94,22 \pm 28,03)$ U/l и мочи — $(616,12 \pm 156,88)$ U/l по сравнению с контролем (соответственно $(64,05 \pm 2,59)$ U/l, $p=0,027$; $(313,10 \pm 1,06)$ U/l, $p<0,001$). Монотерапия азатиоприном или его комбинация с кортикостероидами ассоциировалась с отёком ПЖ (увеличением размера головки). При приёме кортикостероидов чаще регистрировали повышение активности амилазы мочи (но не крови). Примеры изменений ПЖ и слизистой оболочки толстой кишки приведены на рис. 17.

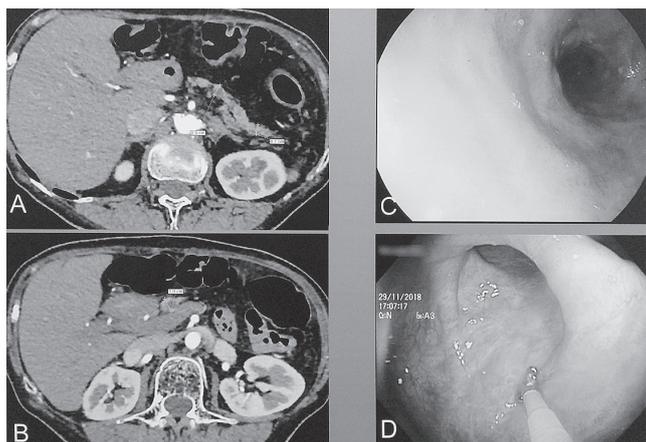


Рис. 17. Примеры поражения ПЖ и результаты колоноскопии у обследованных больных НЯК (по A. Okhlobystin et al., 2019 [1]). А — атрофия ПЖ; В — псевдокиста головки ПЖ; С — уменьшение гаустрации, отёк; D — гиперемия, покрытые фибрином эрозии.

ВНПЖ и ЗФТ

Вероятность возникновения ВНПЖ анализировалась учеными из разных стран. **D. A. Sangnes et al.** (Норвегия) изучали частоту развития автономной диабетической нейропатии при наличии экзокринной недостаточности ПЖ (рис. 18).



Рис. 18. Патогенез ВНПЖ при СД (по D.A. Sangnes et al., 2019 [1])

Ученые обследовали 59 больных ХП, у 12 (20,3%) из которых диагностировали ВНПЖ на основании результатов фекального эластазного теста. Оценив вариабельность сердечного ритма и чувствительность барорефлексов исследователи зафиксировали существенные изменения указанных показателей у пациентов с ВНПЖ по сравнению с больными, имевшими СД и неизмененный уровень фекальной эластазы. Основываясь на полученных данных, авторы предположили, что развитие ВНПЖ связано именно с автономной диабетической нейропатией.

I. Laitinen et al. (Финляндия) изучали состояние экзо- и эндокринной функции ПЖ у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию ($n=21$), спустя 2–5 лет с момента выполнения оперативного вмешательства. Всем участникам исследования проводили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию с секретинном, фекальный эластазный тест, определяли уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина, оценивали качество жизни. По истечении 2–5 лет после проведения операции признаки атрофии ПЖ, выявленные с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, определялись в 71% случаев, дилатации и/или стриктуры панкреатического протока — фиксировались с такой же частотой. Функциональное состояние ПЖ у обследованных больных, качество жизни которых оставалось удовлетворительным, отражено на рис. 19.



Рис. 19. Показатели функционального состояния ПЖ у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию, спустя 2–5 лет после проведения оперативного вмешательства (по I. Laitinen et al., 2019 [1])

Подавляющее большинство докладов, прозвучавших на ЕРС 2019, освещало особенности медикаментозной, хирургической и генетической коррекции различных заболеваний ПЖ. **A. Waage et al.** (Норвегия) проанализировали решение мультидисциплинарной комиссии госпиталя Осло по выбору тактики лечения 169 больных ХП (рис. 20).

Части больных (42%) рекомендовали эндоскопическое лечение, 29% получали консервативную терапию, 17% пациентов перенесли хирургические вмешательства. После лечения отмечено значительное уменьшение интенсивности или полное нивелирование боли у 89% больных; зафиксировано улучшение качества их жизни.

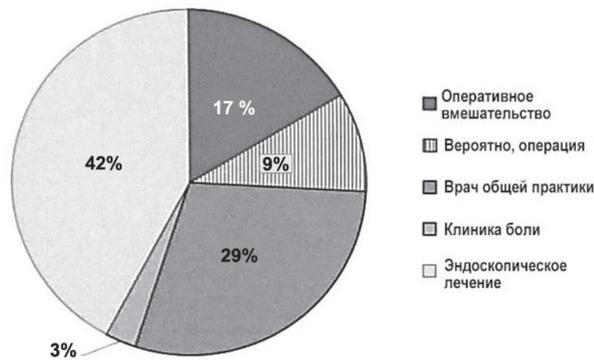


Рис. 20. Тактика лечения ХП в соответствии с решением мультидисциплинарной комиссии (Осло, Норвегия) (по A. Waage et al., 2019 [1])

Согласно данным **T. Xie et al.** (Китай), проанализировавших особенности течения идиопатического ХП (n=1633), естественная эволюция заболевания сопровождается развитием выраженной стеатореи (рис. 21). Поэтому авторы подчеркивают необходимость динамического наблюдения за пациентами с идиопатическим ХП и своевременность назначения ЗФТ во избежание появления стеатореи.

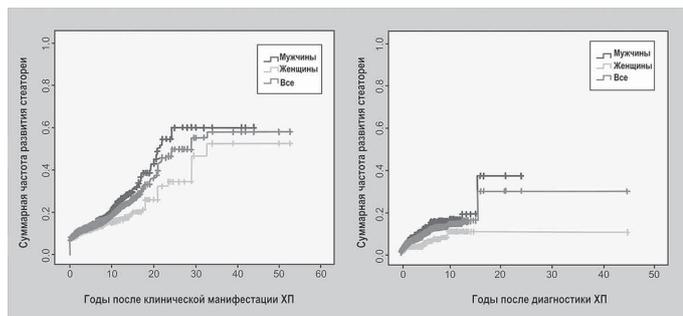


Рис. 21. Суммарная частота развития стеатореи при идиопатическом ХП (по T. Xie et al., 2019 [1])

Необходимость назначения ЗФТ подчеркивается в работе **B. D. Vasile et al.** (Румыния), которые обследовали больных стеатозом ПЖ (n=44), диагностированным в ходе эндосонографии. Снижение показателя фекальной эластазы 1 зафиксировано в 27,2% случаев, наиболее характерными клиническими проявлениями заболевания оказались повышение индекса массы тела, гиперлипидемия. Интересно, что сопутствующее поражение печени в виде неалкогольной жировой болезни печени отмечено у 41,7% больных, имевших признаки ВНПЖ, и у 34,4% пациентов без ВНПЖ. Частота развития СД и метаболического синдрома при стеатозе ПЖ представлена на рис. 22. Отметим, что стеатоз ПЖ в трети случаев приводит к возникновению ВНПЖ, исследователи подчеркнули необходимость своевременного назначения ЗФТ.

Основополагающие принципы ЗФТ раскрыл в своей лекции проф. **J. E. Domingues-Munoz**. Прежде всего докладчик обратил внимание участников ЕРС 2019 на высокий уровень летальности больных ХП, который значительно превышает таковой в общей популяции за счёт летальности пациентов, страдающих ХП и ВНПЖ (рис. 23). Данный факт

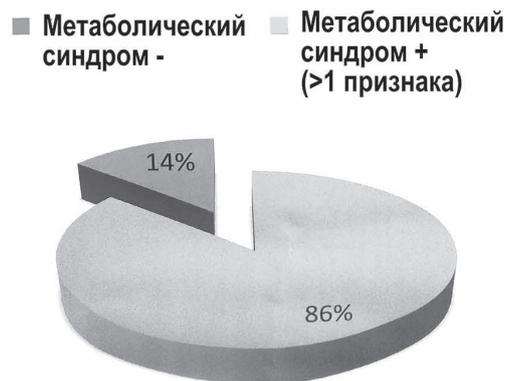
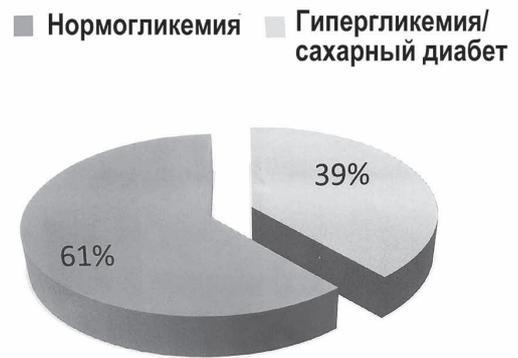


Рис. 22. Частота развития СД и метаболического синдрома у больных стеатозом ПЖ (по B. D. Vasile et al., 2019 [1])

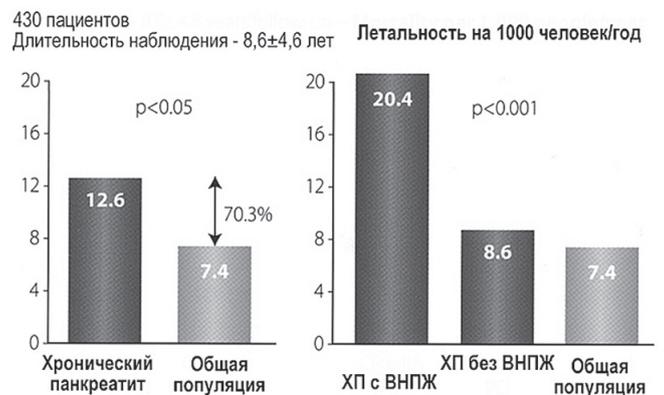


Рис. 23. Летальность больных ХП с ВНПЖ и без ВНПЖ по сравнению с летальностью в общей популяции (по D. de la Iglesia-Garcia et al., 2018 [3])

определяет необходимость своевременного назначения ЗФТ с использованием оптимального препарата в адекватных дозах.

Профессор **J. E. Domingues-Munoz** привел результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования [4]. В рамках этого трайла больным ХП (n=62) назначали минимикросферический ферментный препарат в дозе 80 тыс. FIP с основным приёмом пищи и 40 тыс. FIP с перекусом в течение 51 недели (рис. 24, 25).

Кроме результатов, указанных на рис. 24 и 25, зафиксировано достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов, улучшение общего самочувствия и качества жизни (p<0,001).

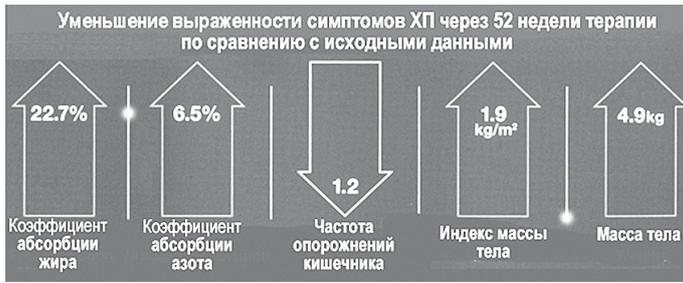


Рис. 24. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования эффективности и безопасности минимикросферического ферментного препарата при ХП: клинические симптомы, масса тела, коэффициенты абсорбции жира и азота (по Н. Ramesh et al., 2013 [4])

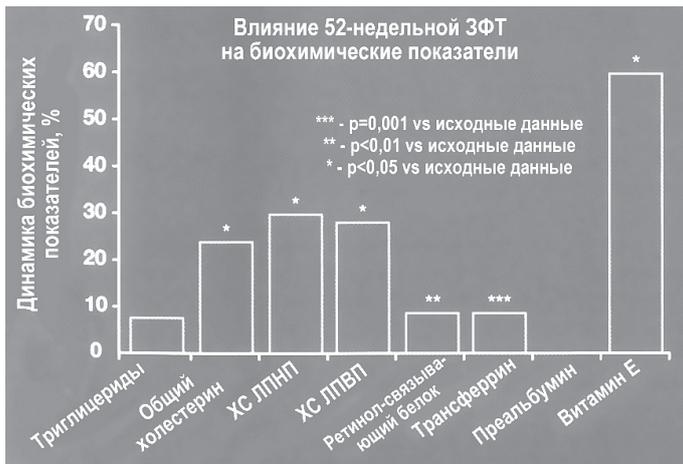


Рис. 25. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования эффективности и безопасности минимикросферического ферментного препарата при ХП: биохимические показатели (по Н. Ramesh et al., 2013 [4]). ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

Заместительная терапия необходима не только при ХП, но и больным, перенесшим резецирующие операции на ПЖ (рис. 26). В качестве примера

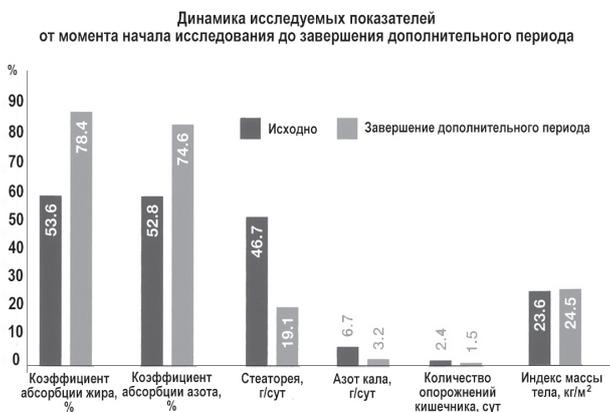


Рис. 26. Результаты параллельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования эффективности и безопасности минимикросферического ферментного препарата у больных, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ (по С. М. Seiler et al., 2013 [5])

представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования в параллельных группах [5]. Больные, перенесшие хирургические вмешательства на ПЖ, получали минимикросферический ферментный препарат в дозе 75 тыс. FIP с основным приёмом пищи и 50 тыс. FIP с перекусом в течение 1 недели, открытый период 1 год. Отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов.

В еще одном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность ЗФТ: **Н. Kim et al.** (Южная Корея) анализировали результативность высокодозовой ЗФТ после панкреатодуоденэктомии. В исследовании приняли участие пациенты (n=304), перенесшие указанное оперативное вмешательство. Больных рандомизировали в основную (n=151) и контрольную группу (n=153). Пациенты, вошедшие в состав основной группы, получали микроаблетированный панкреатин по 36 тыс. FIP 3 раза в сутки в течение 3 месяцев. Представители контрольной группы принимали плацебо на протяжении указанного времени. Исследователи анализировали влияние ЗФТ на массу тела, выраженность клинических проявлений, динамику нутритивных параметров, качество жизни до проведения оперативного вмешательства, в раннем постоперационном периоде, а также спустя 3 месяца после операции. Ученые зафиксировали достоверное увеличение массы тела и повышение уровня преальбумина в крови у больных, получавших ЗФТ (рис. 27, 28).

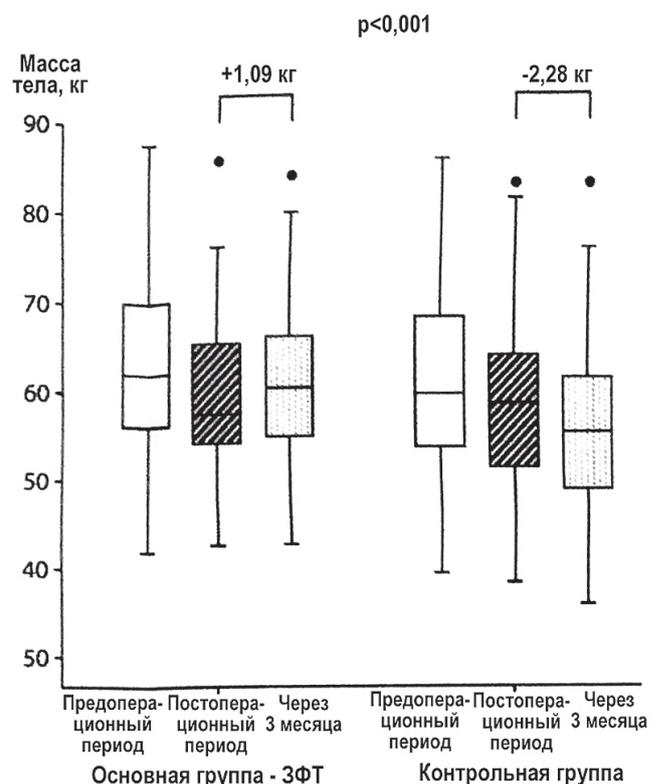


Рис. 27. Динамика массы тела у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию (по Н. Kim et al., 2019 [1])

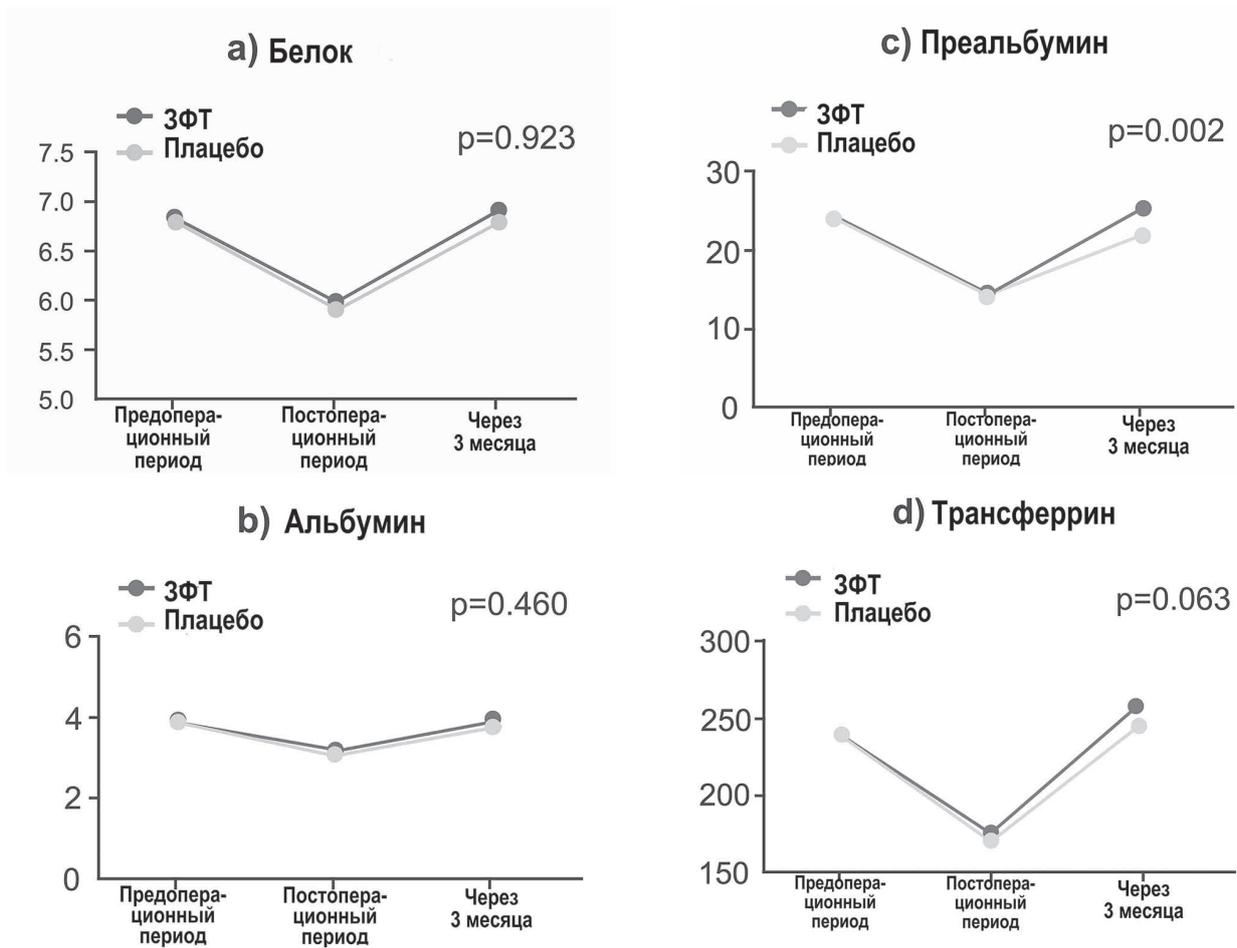


Рис. 28. Динамика нутритивных параметров у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию (по Н. Kim et al., 2019 [1])

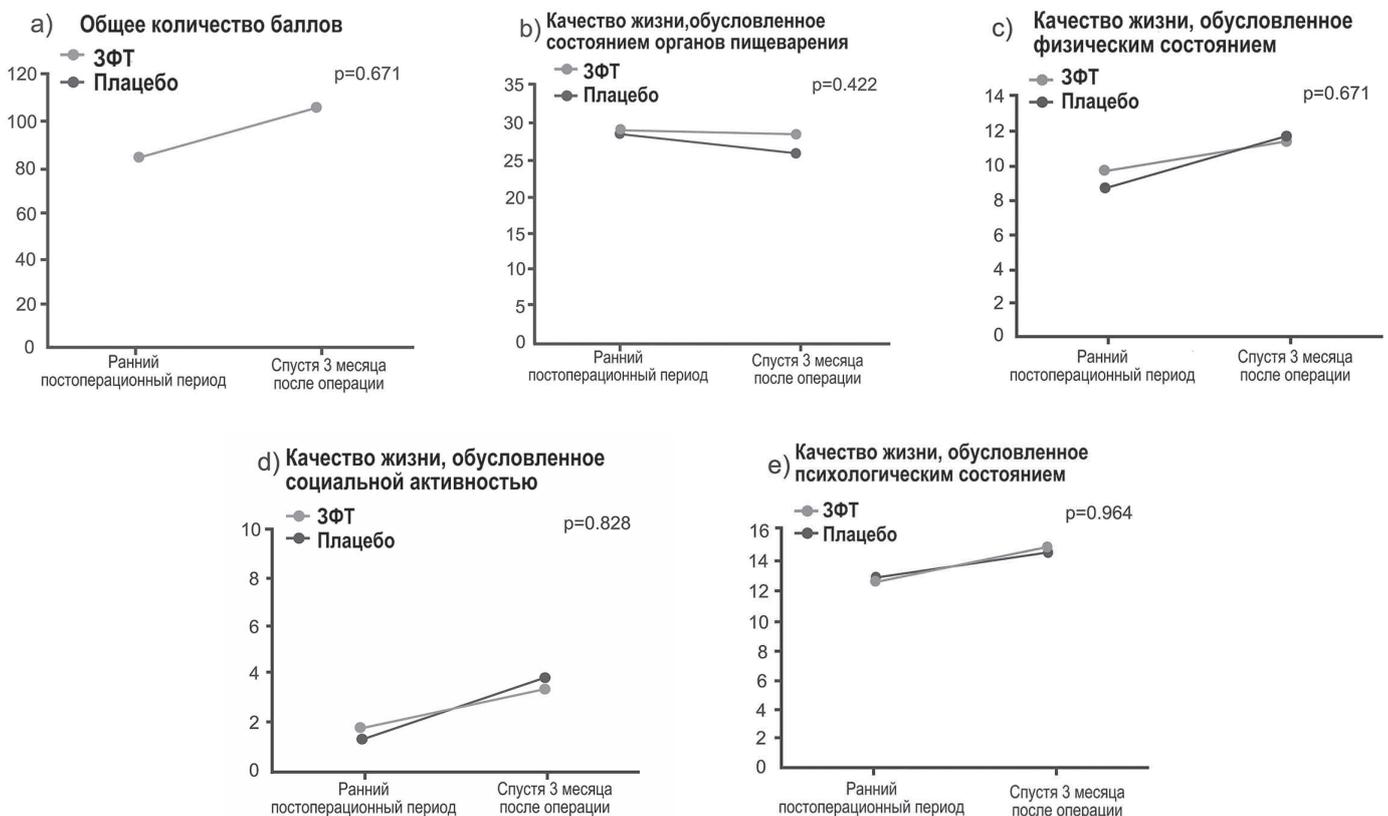


Рис. 29. Динамика качества жизни у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию на фоне ЗФТ (по Н. Kim et al., 2019 [1])

Выявлена также тенденция к улучшению качества жизни у больных, получавших микрокапсулированный препарат (рис. 29). Таким образом, работа, проведенная под руководством Н. Kim, представляет собой первое высоко доказательное исследование по оценке эффективности ЗФТ у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию. Авторы убедительно доказали необходимость данного вида лечения и подчеркнули целесообразность мониторинга нутритивного статуса, повышения образованности пациентов с ВПЖ.

Представленные результаты теоретических и экспериментальных научных исследований

Литература:

1. 51st European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No S1. P. S1–S180.
2. Akshintala V. S., Talukdar R., Singh V. K., Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17, No 2. P. 290–295.
3. de la Iglesia-García D., Vallejo-Senra N., Iglesias-García J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. E.. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin Gastroenterol*. 2018. Vol. 52, No 8. E63–E72.
4. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine

послужат основой для расширения концептуальных представлений о формировании и прогрессировании заболеваний ПЖ, возникновении и течении самых разнообразных осложнений, в частности — ВПЖ, а также разработки и совершенствования методов коррекции панкреатической патологии.

Члены украинской делегации получили много новой информации и достойно представили свои достижения. Впереди большие возможности применения полученной информации. А главное — уже определены даты Европейского конгресса панкреатологов в Киеве: 22–25 июня 2022 года. Начинаются организационные хлопоты.

insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13, No 2. P. 133–139.

5. Seiler C. M., Izbicki J., Varga-Szabó L., Czako L., Fiók J., Sperti C., Lerch M. M., Pezzilli R., Vasileva G., Pap A., Varga M., Friess H. 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. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37, No 7. P. 691–702.
6. Thomas RM, Zajac-Kaye M. Microbial marauders: pancreatic microbiota and its impact on carcinogenesis. *Ann. Transl. Med.* 2018. Vol. 6, Suppl. 1. S63.
7. Wei M.-Y., Shi S., Liang C., Meng Q.-C., Hua J., Zhang Y.-Y., Liu J., Zhang B., Xu J., Yu X.-J. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Molecular Cancer*. 2019. Vol. 18. P. 97.

УДК 616.37

doi: 10.33149/vkpr.2019.04.01

RU **Новости европейской панкреатологии (по материалам 51-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)**

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹,
А. Е. Ключков¹, 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, достижения панкреатологии, диагностика и лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность

Настоящая статья представляет собой обзор результатов практических и фундаментальных исследований в области панкреатологии, которые были представлены в ходе 51-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов (2019). Кратко описаны достижения ведущих панкреатологов Европы в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы. В статье представлены клинические особенности течения острого и хронического

панкреатита в зависимости от наличия разнообразной сопутствующей патологии, генетических особенностей, вредных привычек, принимаемых препаратов. Рассмотрены новые возможности дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака поджелудочной железы (ПЖ) при помощи микроРНК, а также целесообразность определения растворимого рецептора активатора плазминогена типа урокиназы (suPAR) с целью дифференциации доброкачественных и злокачественных образований ПЖ. Изложены подходы к диагностике абдоминальной боли, использованию компьютерной томографии для диагностики саркопении. Представлены результаты фундаментальных исследований, анализировавших механизмы развития рака ПЖ. Раскрыта современная теория о роли микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста в процессах онкогенеза ПЖ. Сделан акцент на патогенетических особенностях формирования внешнесекреторной недостаточности ПЖ и эффективность ее коррекции посредством заместительной ферментной терапии с использованием современных препаратов. Изложены результаты рандомизированных контролируемых исследований, доказавших результативность и безопасность микрокапсулированного препарата в коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных, перенесших панкреатодуоденэктомию.

UA **Новини європейської панкреатології (за матеріалами 51-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, досягнення панкреатології, діагностика та лікування хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність

Стаття являє собою огляд результатів практичних і фундаментальних досліджень у сфері панкреатології, які були представлені в ході 51-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів (2019). Коротко описано досягнення провідних панкреатологів Європи у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, лікування панкреатитів, пухлин підшлункової залози. У статті представлені клінічні особливості перебігу гострого та хронічного панкреатиту залежно від наявності різноманітної супутньої патології, генетичних особливостей, шкідливих звичок, призначених препаратів. Розглянуто нові можливості диференціальної діагностики хронічного панкреатиту і раку підшлункової залози (ПЗ) за допомогою мікроРНК, а також доцільність визначення розчинного рецептора активатора плазміногену типу урокінази (suPAR) з метою диференціації доброякісних і злоякісних утворень ПЗ. Викладено підходи до діагностики абдомінального болю, використання комп'ютерної томографії з метою діагностики саркопенії. Представлені результати фундаментальних досліджень, у котрих аналізувались механізми розвитку раку ПЗ. Розкрито сучасні теорії щодо ролі мікробіоти та синдрому надлишкового бактеріального росту у процесах онтогенезу ПЗ. Зроблено акцент на патогенетичні особливості формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та ефективність її корекції за допомогою замісної ферментної терапії з використанням сучасних препаратів. Викладено результати рандомізованих контрольованих досліджень, які довели результативність і безпеку ферментного препарату у вигляді мікротаблеток в корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих, які перенесли панкреатодуоденектомію.

EN **News of European pancreatology (by materials of the 51st Meeting of the European Pancreatic Club)**

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich¹, A. Ye. 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, progress of pancreatology, diagnostics and treatment of chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency

This article presents an overview of the results of practical and basic research in the field of pancreatology, which were presented during the 51st Meeting of the European Pancreatic Club (2019). Achievements of leading European pancreatologists in the study of the etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment of pancreatitis, pancreatic tumors are briefly described. The article presents clinical features of acute and chronic pancreatitis, depending on the variety of concomitant pathology, genetic characteristics, bad habits, drugs taken. New opportunities for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer using miRNA are considered, as well as the feasibility of determining the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in order to differentiate benign and malignant pancreatic tumors. Approaches to the diagnosis of abdominal pain, use of computed tomography for the diagnosis of sarcopenia are described. Results of basic research analyzing the mechanisms of pancreatic cancer development are presented. Modern theory on the role of microbiota and syndrome of bacterial overgrowth in the pancreatic oncogenesis processes is revealed. Pathogenetic features of the formation of exocrine pancreatic insufficiency and effectiveness of its correction via enzyme replacement therapy with the use of modern drugs are emphasized. Results of randomized controlled studies that proved effectiveness and safety of microtablet preparation in correction of exocrine pancreatic insufficiency in patients undergoing pancreatoduodenectomy are presented.

Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы

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

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дисбиоз кишечника, кишечная проницаемость, лечение

Инфекционная концепция является постоянно действующим магнитом.
Академик Е. М. Тареев

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) приобретают все большее медико-социальное значение как в отношении сложности диагностики и лечения, их стоимости, так и временной и стойкой утраты трудоспособности больных, сокращения продолжительности их жизни. Среди факторов этиологии и патогенеза патологии ПЖ в последние годы возрастающий интерес вызывает кишечная микробиота [87].

Микробиота кишечника при остром панкреатите (ОП)

Выполнен систематический обзор, раскрывший потенциальную роль микробиоты пищеварительного тракта в возникновении патологии ПЖ [60]. В него вошло только одно исследование кишечной микробиоты при ОП [85]. Это многоцентровое исследование включало 108 участников (44 пациента с тяжелым ОП, 32 — с легким ОП и 32 здоровых). Не было значительной разницы в общем количестве фекальных бактерий в трех группах. Однако популяции *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* были больше у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. Не было разницы между группами с тяжелым и легким ОП. Количество *Bifidobacterium* было ниже у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. При тяжелом ОП уровень эндотоксина и цитокинов в крови был выше, чем при легком ОП и у здоровых.

В последнем пересмотре международной классификации Atlanta выделяют две стадии ОП [19]: начальная стадия (первые 14 дней), когда есть риск развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и органной недостаточности при отсутствии бактериальной инфекции, и поздняя стадия (обычно после двух недель с момента появления симптомов), когда персистирующее системное воспаление сочетается с бактериальными инфекциями или локальными осложнениями [52].

Бактериальные осложнения, такие как инфицирование панкреатических жидкостных коллекторов, а также наличие ССВО и мультиорганной

дисфункции (МОДС), являются факторами, которые ассоциируются с высоким риском смерти пациента [92]. Риск смерти при инфицированном панкреонекрозе находится приблизительно на уровне 30% [20], но он выше у пациентов, у которых имеется колонизация кишечника грамотрицательными бактериями [16]. Недостаточность барьерной функции кишечника из-за повышенной кишечной проницаемости играет ключевую роль в возникновении септических осложнений ОП; это происходит в основном в результате нарушения микроциркуляции в стенке кишки, которое приводит к ишемии кишечника и его реперфузионному повреждению с выделением свободных кислородных радикалов [24]. В возрастании кишечной проницаемости имеет значение не только повреждение энтероцитов; системный оксидативный стресс приводит к нарушению функции слизистой оболочки, покрывающей энтероциты от бактериального повреждения [36]. Более того, бактериальная транслокация не только приводит к инфицированию участков некроза, но также может вызвать неинфекционное воспаление ПЖ вследствие активации ферментов ацинарных клеток через стимуляцию цитозольного белка NOD1 и последующей продукции медиаторов воспаления [90].

Метаанализ 18 проспективных клинических исследований показал, что у трех из пяти пациентов с тяжелой формой ОП развивается дисфункция кишечного барьера [96]. В некоторых исследованиях показана более высокая кишечная проницаемость при тяжелой форме ОП по сравнению с легкими формами [16, 51, 70]. M. G. Besselink et al. обследовали 731 пациента с ОП и получили, что бактериемия (в большинстве случаев исходящая из кишечника) значительно связана с высокой смертностью [21].

R. Senocak et al. исследовали роль бактерий толстой кишки при ОП. Они сравнили крыс, подвергшихся и не подвергшихся тотальной колэктомии, у которых был вызван экспериментальный ОП.

Колэктомия, которая привела к избыточному росту микрофлоры тонкой кишки (синдрому избыточного бактериального роста — СИБР), повышала вероятность панкреатической инфекции из-за транслокации бактерий [81].

I. D. Van Felius et al. исследовали влияние некротического ОП на СИБР, транслокацию бактерий и инфицирование панкреонекроза у экспериментальных животных. Был выявлен избыточный рост грампозитивных кокков, грамотригативных и анаэробных микроорганизмов в двенадцатиперстной кишке животных с некротическим ОП в сравнении с контрольной группой без ОП. Имела место положительная корреляция между тяжестью течения панкреатита и СИБР в двенадцатиперстной кишке [91]. Эти данные доклинических исследований имеют некоторое соответствие с небольшим количеством клинических исследований, проведенных у пациентов с ОП.

Существуют весомые результаты доклинических и клинических исследований, подтверждающие ключевую роль дисфункции кишечного барьера, бактериальной транслокации и эндотоксемии как дополнительного фактора в развитии ССВО, МОДС и риска инфекции при некротическом ОП [52]. Употребление алкоголя может внести свой вклад в механизмы прогрессирования СИБР и нарушения кишечной проницаемости, которое приводит к избытку эндотоксина в кровотоке [46]. С этой точки зрения обоснована гипотеза о том, что стратегии лечения, которые концентрируются на восстановлении барьерной функции кишечника и его деконтаминации при ОП, особенно на его начальных стадиях, могли бы привести к сокращению инфицирования панкреатического некроза и летальности. Соответствующая инфузионная терапия при ОП ассоциируется с лучшим прогнозом, поскольку она поддерживает внутрисосудистый объем и сокращает вероятность ишемии кишечной стенки [94]. Энтеральное питание в начальной стадии ОП, когда имеет место прогноз тяжелого течения, может благоприятно сказаться на поддержании структурной целостности слизистой оболочки и уменьшить транслокацию бактерий из кишечника с сокращением смертности, МОДС и ССВО [71, 86], как это показано в метаанализе, в котором сравнивается энтеральное питание с полным парентеральным питанием [15]. В то время как соответствующая инфузионная терапия и энтеральное питание на ранних стадиях являются принятыми стратегиями лечения при тяжелой форме ОП, использование пробиотиков, которое могло бы казаться простым и безопасным для деконтаминации СИБР, коррекции недостаточности кишечного барьера, было ассоциировано с негативными последствиями и в настоящее время не рекомендуется (см. ниже). Однако исследования *in vitro* показали, что пробиотики помогают снизить как вероятность транслокации бактерий, так и тяжесть ОП [14, 64]. Их эффективность в сокращении частоты инфекционных осложнений и в улучшении общих клинических результатов у пациентов с ОП была также подтверждена небольшими клиническими

исследованиями *in vivo*, в которых использовались *Saccharomyces boulardii* и штаммы других бактерий [67, 75]. Более крупное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование, которое называлось Probiotics in Pancreatitis Trial (PROPATRIA) — «Пробиотики в исследовании панкреатита», проводилось с участием 150 пациентов с прогнозируемой тяжелой формой ОП, которым назначали пробиотик или плацебо на протяжении 72 часов от начала заболевания [21]. Пациентам основной группы назначали мультивидовую пробиотическую смесь, которая включала приблизительно одинаковые количества двух разных видов *Bifidobacterium*, трех разных видов *Lactobacillus*, одного вида *Lactococcus* с общей дневной дозой 10^{10} КОЕ. Исследование показало более высокий уровень смертности в группе, в которой лечение проводилось пробиотиками, в основном из-за мезентериальной ишемии. У пациентов с тяжелой формой ОП наблюдалось увеличение кишечной проницаемости и МОДС. Авторы пришли к выводу, что побочные эффекты пробиотиков были связаны с повышенной кишечной проницаемостью при тяжелом ОП, которая могла усугубиться при применении очень большой дозы пробиотической смеси [21].

Некоторые авторы предположили, что причиной негативных результатов исследования PROPATRIA могли быть большое количество сбраживаемых углеводов в рационе пациентов, а также неправильная доза и позднее применение пробиотиков [23]. Более тщательно проведенное исследование должно быть сфокусировано на этой теме с использованием специальных штаммов и доз пробиотиков. В недавно проведенном системном обзоре и метаанализе клинических исследований по использованию пробиотиков при ОП, включая и программу PROPATRIA, не выявлено ни положительного, ни отрицательного суммарного влияния пробиотиков на течение ОП. Очевидна неоднородность исследований в отношении применяемых видов и штаммов пробиотиков, их концентрации и длительности лечения [40].

Микробиота кишечника при аутоиммунном панкреатите (АИП)

Возможна роль микробиоты кишечника в патогенезе АИП. Была предложена гипотеза участия кишечных бактерий в патогенезе, так как в эксперименте на животных воздействие авирулентных бактерий, таких как *Escherichia coli* после нагревания, вызывает повреждение ПЖ типа АИП из-за дисрегуляции генетически детерминированной иммунной системы [45]. Симбиотические бактерии, которые обычно являются безвредными, могут при определенных обстоятельствах, таких как особенности основного комплекса гистосовместимости (МНС), активировать ассоциированную с патогеном молекулярную структуру (РАМР) или непатогенные микроорганизмы, ассоциированные с молекулярными структурами (МАМР), определяющими прогрессирование в АИП, возможно, при помощи имитирующего молекулу антигена с развитием

специфической аутоантигенной Т-клетки и антителигенеза [44].

Предполагается участие в патогенезе АИП *Helicobacter pylori* (Hр) через молекулярную мимикрию [87]. Доказана гомология между α -карбоангидразой Hр и карбоангидразой II ПЖ [42], а также между плазминогенсвязывающим белком Hр и человеческим п-распознающим убиквитин-протеиновым компонентом E3 лигазы рецептором 2 (UBR2) [54]. Эти белки соответственно представлены в протоковых и ацинарных клетках ПЖ. Кроме того, гомологичные сегменты α -карбоангидразы Hр включают в себя компонент HLA, который ассоциируется с высоким риском развития АИП [48]. Необходимы дальнейшие исследования роли микробиоты, в частности Hр, в патогенезе и развитии АИП [52].

Микробиота кишечника при хроническом панкреатите (ХП)

Лечение ХП является сложной проблемой для врача. В этом лечении одной из важных целей является компенсация внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Частым фактором, препятствующим достижению этой цели, является СИБР [5, 26, 33]. Именно это, прежде всего, вызывает интерес к причинам, патогенезу, последствиям и лечению СИБР при ХП [68, 69].

Какова частота СИБР при ХП? По данным различных авторов, она колеблется от 0% до 92% [30, 41, 57].

В исследовании типа случай — контроль, в которое вошли 43 пациента с ХП (без предшествующего хирургического лечения) и 43 практически здоровых, СИБР диагностировали с помощью водородного теста с глюкозой. Было получено, что при ХП частота СИБР составляет 21%, а в контроле — 14% ($p=0,57$) [84]. Возможно, такой результат связан с недостаточным количеством обследованных. Обращает на себя внимание тот факт, что авторы обнаружили связь между наличием СИБР у больных ХП и сниженными показателями витамина D в крови, что, возможно, обусловлено микробной деконъюгацией желчных кислот и более выраженной мальабсорбцией жира при СИБР. Кроме того, был отмечен повышенный уровень фолатов в крови при ХП и СИБР, чем при ХП без СИБР. Вероятно, это объясняется бактериальной ферментацией субстрата в просвете тонкой кишки с соответствующей повышенной продукцией фолатов. Этот феномен ранее был описан при СИБР [41].

Интересно, что Ю. Я. Коцаба с соавт. (2016) обнаружили при СИБР у больных ХП дефицит витаминов B_1 и B_6 [5].

В другом проспективном одноцентровом исследовании типа случай — контроль обследованы 31 больной ХП и 40 практически здоровых, которым выполняли водородный дыхательный тест с лактулозой. Частота СИБР при ХП оказалась достоверно выше (37,8%), чем в контроле (2,5%; $p<0,01$). Интересно, что СИБР существенно чаще выявляли при ХП у женщин, чем у мужчин (соответственно 66,6% и 27,3%; $p<0,01$) [88].

В нашем исследовании диагностика СИБР проводилась у 33 больных ХП и 30 практически здоровых путем бактериологического исследования аспириата из начальных отделов тощей кишки. У больных ХП микробная флора в еюнальном содержимом выявлялась чаще (66,7%), чем у здоровых (13,3%; $p<0,001$). Средние показатели количества микроорганизмов в секреторном химусе из тонкой кишки у обследованных больных также были увеличены до $162,6 \times 10^3/\text{мл} \pm 32,1 \times 10^3/\text{мл}$ (у здоровых этот показатель составил $160,0 \pm 21,0/\text{мл}$; $p<0,001$). Число видов микроорганизмов в содержимом тонкой кишки достоверно отличалось ($p<0,05$) от контрольной группы. Так, при ХП количество видов бактерий достигало $1,03 \pm 0,17$, а у здоровых — $0,14 \pm 0,09$. Кроме того, важно, что у здоровых в тонкокишечном содержимом выявляли только один вид микроорганизмов — энтерококки, а у больных ХП один вид микроорганизмов выявляли только в 45,5% случаев. С частотой 9,1% определялись 2 вида, а с частотой 12,1% — 3 вида микроорганизмов [43].

Мы проанализировали частоту выявления различных видов бактерий в тонкой кишке при ХП: в 39,4% $\pm 8,5\%$ — кишечные палочки, в 21,2% $\pm 7,1\%$ — стафилококки, в т. ч. в 6,1% $\pm 4,1\%$ — гемолизирующие стафилококки, в 15,2% $\pm 6,2\%$ случаев определялись энтерококки, в 3,0% $\pm 2,9\%$ — *B. faecalis alcaligenes*, в 3,0% $\pm 2,9\%$ — паракишечные палочки. В 18,2% $\pm 6,7\%$ случаев у больных ХП в тонкокишечном содержимом были обнаружены дрожжевые и дрожжеподобные грибки [43].

В другом исследовании мы провели водородный дыхательный тест с лактулозой 124 больным ХП и диагностировали СИБР у 80% пациентов с билиарным ХП и у 92,5% пациентов с алкогольным ХП [12].

Н. М. Ní Chonchubhair et al. выполнили водородный дыхательный тест с глюкозой 35 больным ХП. Было показано, что частота СИБР при ХП составляет 15%, причем она достоверно выше при ВНПЖ, сахарном диабете, злоупотреблении алкоголем и при приеме ингибиторов протонной помпы [65].

Интересные результаты получены в исследовании F. Frost et al. Авторы обследовали 1795 здоровых добровольцев, не имеющих симптомов заболеваний ПЖ. Выполняли полимеразную цепную реакцию для идентификации микроорганизмов в кале, фекальный эластазный тест и секретинный тест для оценки функции ПЖ. Снижение показателей фекальной эластазы 1 сильно отрицательно коррелировало с разнообразием кишечных микроорганизмов. Эта корреляция была более выраженной, чем связь разнообразия с возрастом, индексом массы тела, полом, курением, употреблением алкоголя, особенностями пищевого рациона. Отмечены значительные изменения в численности 30 таксонов, таких как увеличение *Prevotella* и уменьшение *Bacteroides*, что указывало на сдвиг от первого энтеротипа ко второму. Изменение результатов секретинного теста также коррелировало с изменениями микробиоты, но в меньшей мере [38].

В 2016 г. опубликованы результаты метаанализа, в который вошли 9 рандомизированных исследований (336 больных ХП) [25]. Отбирались исследования, в которых СИБР диагностировали с помощью водородных дыхательных тестов (с глюкозой, галактозой, сахарозой или ксилозой) и/или бактериологического исследования аспирата из тонкой кишки. Это были исследования типа случай — контроль или перекрестные исследования. Частота СИБР при ХП составила 36% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–60%). Относительный риск СИБР при ХП по сравнению с контролем составил 4,1 (95% ДИ 1,6–10,4). Более высокая частота СИБР при ХП определялась в тех исследованиях, в которые были включены и оперированные, и неоперированные пациенты, по сравнению с исследованиями, включавшими только неоперированных пациентов. Авторы отметили более высокую частоту диагностики СИБР при использовании дыхательного теста с лактулозой, чем с глюкозой и другими субстратами (нужно учесть, что дыхательный тест с лактулозой может давать ложноположительные результаты [10]). Принципиально важно, что лечение СИБР при ХП рифаксимин, как и лечение СИБР вследствие других заболеваний, ассоциировалось с уменьшением выраженности мальабсорбции и симптомов панкреатита [82].

По результатам метаанализа 2017 г. больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности *Enterobacteriaceae*. Наличие сопутствующих заболеваний сказывалось на составе микробиоты: у больных без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacteria* возрастала при отсутствии ВНПЖ. Важно, что лечение СИБР при ХП рифаксимин (Альфа Нормиксом) ассоциировалось с уменьшением выраженности мальабсорбции и симптомов панкреатита [60].

В патогенезе СИБР при ВНПЖ имеют значение несколько механизмов. У больных изменяется гастроинтестинальная моторика (как вследствие ВНПЖ, так и при применении опиатов; в ряде случаев нарушение моторики обусловлено диабетическим гастропарезом) и билиопанкреатическая секреция в межпищеварительный период. У пациентов с ХП нарушен параллелизм между межпищеварительной моторикой и панкреатической секрецией. Учитывая, что эта секреция снижена, подобные нарушения могут способствовать развитию СИБР [3, 33, 72]. Этому же благоприятствует назначение ингибиторов протонной помпы, подавляющих желудочную секрецию [8, 55].

При ВНПЖ недорасщепленные нутриенты, поступающие в тонкую кишку, подвергаются гниению и брожению, создавая питательную среду для бактерий в виде недостаточно гидролизированных компонентов химуса. На фоне этих процессов из-за накопления в двенадцатиперстной кишке газообразных продуктов жизнедеятельности бактерий формируется дуоденальная гипертензия, замедляется эвакуация химуса.

Дуоденальная гипертензия приводит к нарушению оттока желчи и панкреатического секрета, что усугубляет панкреатит, снижает степень эмульгирования жиров и усиливает стеаторею [1].

Все это происходит на фоне нарушения местного иммунитета и продукции секреторного IgA [66]. В случае билиарного панкреатита имеет также значение дефицит желчных кислот, обладающих антимикробным действием, и снижение пула свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе липидов и тоже обладающих бактерицидной функцией [1].

СИБР способствует стимуляции местного иммунитета, проникновению сывроточных Ig в кишечный просвет для обеспечения контакта между антигенами и антителами в месте их проникновения. Повышенная проницаемость кишечной стенки является причиной абсорбции недостаточно гидролизированных макромолекул. Это — фон для формирования гиперчувствительности немедленного типа к пищевым аллергенам [4]. Кроме того, липополисахарид (эндотоксин) — компонент наружной мембраны большинства грамотрицательных бактерий, всасываясь в кровь, вызывает интоксикацию, усугубляет воспаление паренхимы ПЖ и участвует в патогенезе стеатогепатита [3, 43].

Выше уже шла речь не только о патогенезе СИБР при ВНПЖ, но и о негативном влиянии СИБР на ПЖ и ее внешнесекреторную функцию. Отметим еще некоторые важные механизмы «обратной стороны медали», когда сформировавшийся вследствие ВНПЖ СИБР усугубляет нарушения пищеварения.

Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи в связи с дефицитом панкреатических ферментов стимулирует в ней пролиферацию бактериальной флоры, за счет которой происходит их расщепление (прогрессирование дисбиоза толстой кишки) с возможным последующим ретроградным проникновением соответствующей бактериальной флоры в тонкую кишку, в норме содержащую незначительное количество микроорганизмов, через баугиниеву заслонку. Формированию цекоилеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки в связи со скоплением в ней газообразных продуктов расщепления недостаточно усвоенной пищи [2, 6].

Эти газы (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и др.) и эндотоксины бактерий могут повышать перистальтическую активность кишечника с ускорением пассажа пищи по нему, что уменьшает время контакта панкреатических ферментов с пищевыми веществами в сфере полостного и мембранного пищеварения, усиливает диарею. В результате ухудшается переваривание компонентов химуса (энтерогенная панкреатическая недостаточность). Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вести к органическим изменениям его слизистой оболочки (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшаться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ под влиянием ферментов ПЖ и тонкой кишки. Этому также

способствуют образуемые в избытке при бактериальном обсеменении начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на ее слизистую оболочку [2, 6, 11].

Еще один важнейший аспект СИБР при ХП — уменьшение эффективности ферментных препаратов на фоне микробного обсеменения тонкой кишки, на что мы указывали выше. Низкий pH в дуоденальном просвете приводит к инактивации эндогенной, а также экзогенной липазы, если она принимается пациентом в составе безоболочечных ферментных препаратов. Кроме того, закисление дуоденального просвета препятствует высвобождению липазы из ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой в проксимальных отделах тонкой кишки, приводит к преципитации желчных кислот, их преждевременной микробной деконъюгации и всасыванию. В результате уменьшается пул желчных кислот, участвующих в эмульгировании жиров. Снижение pH в просвете тонкой кишки ведет и к инактивации энтерокиназы, что также вносит свой вклад в формирование мальдигестии [3, 7, 33].

Выше уже указывалось, что, по данным метаанализа, в лечении СИБР при ХП эффективен рифаксимин. Такие же результаты получили E. Trespi et al. (1999). Они провели водородный дыхательный тест с глюкозой 35 больным ХП и выявили СИБР в 34% случаев. Этим пациентам назначали рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Курсы лечения повторяли 3 месяца подряд. Лечение СИБР оказалось эффективным во всех случаях и способствовало уменьшению выраженности мальабсорбции [89].

Эффективность и безопасность рифаксими́на (Альфа Нормикса) при СИБР подтверждены в ряде доказательных исследований и при других заболеваниях (в т. ч. при синдроме раздраженной кишки) у детей [78] и взрослых [32, 50, 73, 77].

Приводим пример эффективного устранения СИБР по результатам двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования M. Di Stefano et al. (2000) [32]. Были обследованы 26 пациентов с СИБР, диагностированным с помощью водородного дыхательного теста с глюкозой. Больные были разделены на 2 группы: получавшие рифаксимин по 400 мг 3 раза в сутки 7 дней и получавшие хлортетрациклин по 333 мг 3 раза в сутки 7 дней. Результаты представлены на рис. 1. Положительные результаты дыхательного теста, т. е. наличие СИБР, после лечения достоверно реже имели место в группе рифаксими́на (27%), чем в группе хлортетрациклина (70%; $p < 0,01$). Рифаксимин также достоверно уменьшал выраженность клинических проявлений (диарея, метеоризм и др.), чего не наблюдалось в группе хлортетрациклина.

Доказано, что рифаксимин в 87% случаев устраняет СИБР, вызванный приемом ингибиторов протонной помпы [55], что особенно важно при ХП.

P. Meyrat et al. (2012) обследовали 106 пациентов с синдромом раздраженной кишки с диареей и СИБР (проводили дыхательный водородный тест

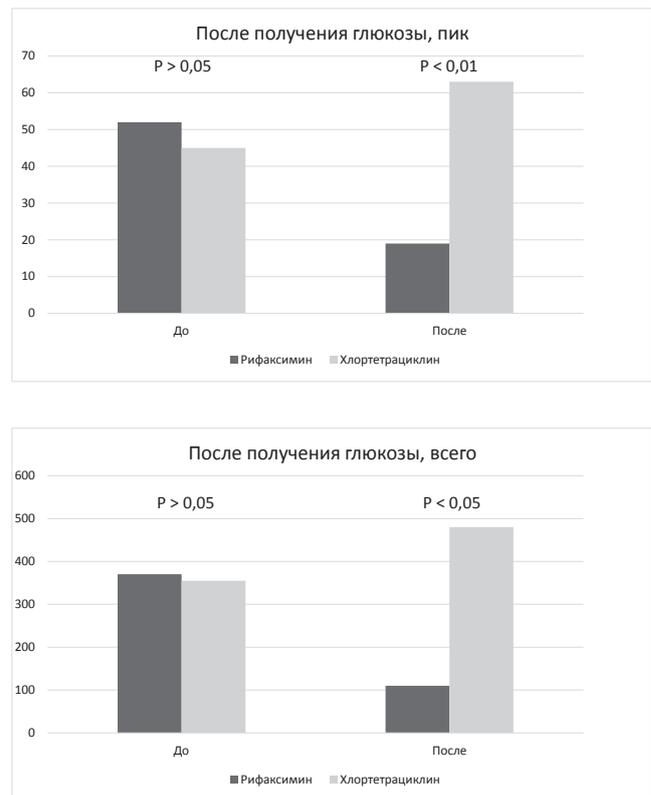


Рис. 1. Выделение H_2 в выдыхаемом воздухе при проведении дыхательного теста с глюкозой (пм/мин) до и после лечения (по M. Di Stefano et al. (2000) [32])

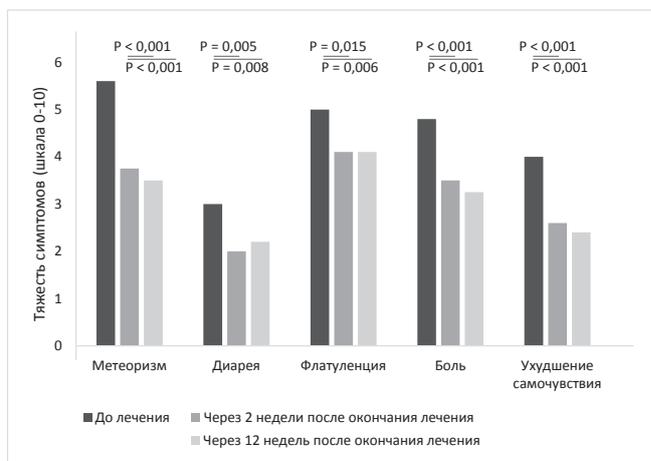


Рис. 2. Динамика симптомов СРК с СИБР под влиянием лечения рифаксими́ном (по P. Meyrat et al. (2012) [61])

с лактулозой) [61]. Больные получали рифаксимин по 200 мг 4 раза в сутки 14 дней. Результаты представлены на рис. 2. Важно, что улучшение сохранялось минимум 3 месяца после лечения.

Следует подчеркнуть следующие преимущества Альфа Нормикса (рифаксими́на) [79]:

- оказывает бактерицидное действие — ингибирует синтез бактериальной РНК, т. к. необратимо связывается с бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразой;
- широкий антибактериальный спектр действия — большинство грампозитивных и грамотригативных бактерий, как аэробных, так и анаэробных;

- практически не всасывается в кровь при пероральном введении (<1%), достигает высокой концентрации в слизистой оболочке пищеварительного тракта (>8,0 мкг/г);
- концентрация рифаксимины в крови ничтожно мала даже при лечении больных с повреждением слизистой оболочки кишки (при шигеллезе и неспецифическом язвенном колите);
- превосходный профиль безопасности благодаря незначительному всасыванию в кишечнике;
- за 6 лет FDA было зафиксировано только 9 обращений по поводу нежелательных реакций, и только 3 были определены как серьезные;
- селективное действие только в просвете кишки;
- поскольку рифаксимин не абсорбируется, то его применение не приводит к развитию резистентных штаммов в других органах (например, в легких);
- резистентность к рифаксимины формируется в хромосомных генах и, соответственно, не передается другим бактериям, резистентные штаммы нестабильны и неспособны колонизировать пищеварительный тракт;
- высокая концентрация рифаксимины в кишечнике препятствует развитию резистентных штаммов;
- резистентные штаммы быстро выводятся из кишечника после прекращения лечения.

Рифаксимин имеет и другие (кроме антимикробного) потенциальные механизмы действия [73]. В исследовании профилей цитокинов при СРК J. Cheng et al. (2012) обнаружили, что рифаксимин может снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли α) путем связывания с прегнан-Х-рецептором [29].

Рифаксимин может также влиять на функцию кишечных бактерий, изменяя бактериальную адгезию к слизистой оболочке, метаболизм или вирулентность бактерий. Рифаксимин способен подавлять взаимодействие бактерий с макроорганизмом и активацию иммунного ответа [73].

Альфа Нормикс не просто действует селективно на патогенную микрофлору, но и модулирует микробиоту, т. е. после его применения еще и увеличивается рост полезных (бифидо-, лакто-) бактерий, т. е. фактически он работает как эубиотик [74, 98].

В исследовании эффектов рифаксимины на конечные продукты метаболизма бактерий назначение препарата в дозе 550 мг 2 раза в сутки привело к увеличению уровня насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также продуктов метаболизма углеводов. Изменение метаболической функции бактерий может оказывать благотворное влияние на различные симптомы заболеваний пищеварительного тракта [18].

Вероятным механизмом действия рифаксимины считают влияние на моторику кишечника [73].

В развитии СИБР при ХП имеет значение злоупотребление алкоголем, о чем уже было указано выше. A. Vonlaufen et al. сделали обзор о роли алкоголя в увеличении кишечной проницаемости и пришли к выводу как о его прямом токсическом

влиянии на слизистую оболочку кишечника, так и о непрямом влиянии через бактериальный метаболизм этанола в ацетальдегид с последующим повреждением эпителиальных связей [93]. Это ведет к росту уровня в сыворотке крови эндотоксина, исходящего из бактерий, в корреляции с фиброзом ПЖ и полиорганной недостаточностью. В этом сценарии бактериальный эндотоксин липополисахарид являетсяотягчающим ХП фактором.

Микробиота кишечника при раке ПЖ

Лучшее понимание факторов риска и потенциальных возможностей профилактики рака ПЖ могли бы в перспективе открыть возможности улучшения эпидемиологических показателей этого почти фатального заболевания. Главными факторами риска рака ПЖ в настоящее время считают табакокурение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, ожирение и ХП [53, 87]. Что есть общего для всех этих факторов риска? Это их провоспалительная активность. Важно, что на животных с экспериментальным раком ПЖ показано, что воспаление способно активировать карциногенные пути, в основном через KRAS и NF- κ B с их эффекторами [99]. Существуют тесные взаимосвязи между иммунной системой и микробиотой, их устойчивость является принципиально важной для нормального состояния иммунной системы [80]. Дисбиоз связан с хронической активацией врожденного иммунитета и, в свою очередь, с хроническим воспалением при многих заболеваниях [31, 63].

Распознавание микробиотических профилей толл-подобными рецепторами (TLR) является мощным провоспалительным стимулом, а связывание этими рецепторами MAMPs способствует развитию раковых опухолей. В этом контексте выдвинута гипотеза, что симбиотическая микробиота кишечника, возможно, играет роль в развитии «провоспалительного» состояния, а следовательно, благоприятствует карциногенезу ПЖ. Примечательно, что изменения микробиоты кишечника ассоциируются с другими заболеваниями, которые являются *per se* факторами риска рака ПЖ, например с сахарным диабетом и ожирением. Доказано, что сахарный диабет 2-го типа ассоциируется с дисбиозом кишечника [49].

Накоплена доказательная база, подтверждающая взаимосвязь между микробиотой кишечника и ожирением [52]. Более низкие уровни *Bacteroidetes* у пациентов с ожирением по сравнению с контрольными группами являются одним из примеров многочисленных вариаций, обнаруженных при повышенном индексе массы тела [17, 83].

Однако еще не были исследованы более специфические взаимосвязи между кишечной микробиотой и раком ПЖ. Интересные данные отражают взаимосвязи между оральной микробиотой и раком ПЖ. Были проведены исследования для выяснения связи определенных бактерий, например участвующих в возникновении периодонтита, с раком ПЖ. Обоснованность этих исследований связана с предыдущими данными о повышении риска многих опухолей, таких как рак ротовой полости

и желудочно-кишечного тракта, у пациентов с периодонтитом, в то время как рак легких, простаты, крови и другие виды рака с ним ассоциируются в меньшей степени [37]. В проспективном исследовании D. S. Michaud et al. обследовали группу мужчин — медицинских работников и наблюдали их в течение 16 лет. На протяжении исследования было диагностировано 216 новых случаев рака ПЖ. После анализа связи с возрастом, табакокурением, сахарным диабетом и индексом массы тела оказалось, что мужчины, болеющие периодонтитом, имели повышенный риск рака ПЖ по сравнению с теми, у которых периодонтит обнаружен не был (относительный риск 1,64, 95% ДИ 1,19–2,26). Более того, у тех, кто никогда не курил, но болел периодонтитом, вдвое увеличивался риск рака ПЖ, что исключает возможность того, что взаимосвязь была искажена фактором курения [62].

Взаимосвязь между периодонтитом и риском рака ПЖ была подтверждена и другими исследованиями [27], а также метаанализом [58]. Биологические механизмы взаимосвязи между периодонтитом и раком ПЖ являются перспективным полем для исследований. Поскольку периодонтит вызывается конкретными видами бактерий, последующие исследования были направлены на выяснение, существует ли взаимосвязь между изменениями микрофлоры полости рта и раком ПЖ.

J. J. Farrell et al. отобрали образцы слюны у пациентов с раком ПЖ, ХП, а также у здоровых. Результаты показали значительную вариабельность профилей микрофлоры; в частности у пациентов с раком ПЖ по сравнению со здоровыми значительно уменьшилось количество *Neisseria elongata* и *Streptococcus mitis*, в то время как количество *Granulicatella adiacens* в группе больных раком было повышено [35]. Эти данные могут быть связаны с периодонтитом. Во-первых, поскольку *S. mitis* считают протекторами относительно канцерогенных бактерий, утрата колоний *S. mitis* может быть связана с агрессивным периодонтитом. С другой стороны, *G. adiacens*, которая является условно-патогенным микроорганизмом, может ассоциироваться с персистирующим воспалением, которое в конце концов приведет к повышенному риску рака. Примечательно, что микробиологический профиль образцов слюны у пациентов с раком ПЖ и ХП отличается. Основным вопросом является, принимают ли участие эти изменения микрофлоры ротовой полости в канцерогенезе ПЖ, являются ли они вторичными по отношению к другим факторам, связанным с раком ПЖ, или же они являются следствием уже развившегося рака ПЖ [52].

В большом количестве исследований рассматривается взаимосвязь между инфекцией Нр и раком ПЖ. Были проведены исследования и несколько метаанализов, в которых исследовался коэффициент серопозитивной реакции на Нр и, в некоторых исследованиях, наличие Саg А в случаях рака ПЖ и в контрольных группах. В двух недавних метаанализах были подведены итоги этих исследований. В первом метаанализе частота серопозитивной

реакции на Нр оказалась более высокой у пациентов с раком ПЖ, чем в контрольных группах. Однако это соотношение имело только пограничную достоверность, и оно проявлялось сильнее в исследованиях, проведенных в Европе и Восточной Азии, и было более низким в Северной Америке. Позитивная реакция на Саg А, наоборот, не ассоциировалась с риском рака ПЖ [97]. По результатам второго метаанализа, который включал более поздние исследования, но исключал те из них, о которых шла речь в первом метаанализе, получен вывод, что инфекция Нр и позитивная реакция на Саg А ассоциируются с уменьшением риска рака ПЖ у населения Азии, но не имеют значительных взаимосвязей в западноевропейских странах [95]. Эти противоречащие друг другу результаты, скорее всего, были получены из-за неоднородности рассматриваемых исследований, относительно небольшого количества включенных в них случаев, ретроспективного характера большинства из них и возможного искажения, касающегося взаимосвязи между инфекцией Нр и хорошо установленными факторами риска рака ПЖ.

На самом деле Нр ассоциируется с более низким социально-экономическим статусом, табакокурением, злоупотреблением алкоголем и такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение и сахарный диабет, все из которых являются факторами риска для возникновения рака ПЖ [59], и не все исследования были откорректированы в соответствии с этими переменными [52].

В еще более недавнем проспективном исследовании была проанализирована взаимосвязь между Нр и раком ПЖ. В начальной точке исследования у 9506 мужчин и женщин в возрасте 50–75 лет исследовали антитела против Нр и Саg А, а также пепсиноген I и II в сыворотке крови, контролировали динамику на протяжении 10 лет. На протяжении этого периода были диагностированы 46 случаев возникновения рака ПЖ, но взаимосвязи с Нр не было (отношение рисков 1,32; 95% ДИ 0,73–2,39), также как и с серопозитивной реакцией на Саg А и с изменениями уровня пепсиногена [28].

В другом контролируемом исследовании проанализированы 448 случаев рака ПЖ и после корректировки наиболее возможных искажающих факторов получено, что серопозитивная реакция на Нр не была ассоциирована с раком ПЖ (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ 0,70–1,31), а также не было связи с серопозитивной реакцией на Саg А (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,77–1,48). Снижение уровня пепсиногена I, предполагающее наличие атрофического гастрита, только с пограничной достоверностью было ассоциировано с повышением риска рака ПЖ (ОШ 1,35; 95% ДИ 0,7–2,37), и этот риск был в особенности отмечен среди лиц с серонегативной реакцией как на Нр, так и на Саg А (ОШ 5,66; 95% ДИ 1,59–20,19, P взаимодействие <0,01) [47].

Механизмы, с помощью которых можно объяснить ассоциацию Нр с повышенным риском развития рака ПЖ, не ясны. Н. А. Risch et al. предположили, что гипотетическое канцерогенное влияние Нр

могло бы, в основном, объясняться колонизацией желудка, в результате чего возрастает выделение секретина, развивается повышенная желудочная и дуоденальная кислотность, как следствие возрастает продукция N-нитрозамина или N-нитрозамида, которые будут воздействовать в качестве потенциальных канцерогенов на ПЖ [76].

По результатам метаанализа 2017 г. для рака ПЖ в составе кишечной микробиоты характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение числа *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens* [60]. Эти данные требуют дальнейшего объяснения и решения вопроса об их учете в лечении.

Следует принять во внимание результаты исследования L. T. Geller et al., которые обнаружили в ткани аденокарциномы ПЖ бактерии (наиболее вероятно транслокация из кишечника), продукты жизнедеятельности которых, возможно, являются причиной резистентности к одному из основных препаратов химиотерапии – гемцитабину [39].

Последние данные свидетельствуют о связи микробиоты ротовой полости, налета языка с аденокарциномой ПЖ. В популяционном исследовании типа случай – контроль обследован 361 пациент с раком ПЖ. Микробиоту ротовой полости изучали методом полимеразной цепной реакции. Обнаружено повышение риска заболевания при наличии в ротовой полости *Porphyromonas gingivalis* – ОШ присутствие/отсутствие 1,60, 95% ДИ 1,15–2,22; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – ОШ присутствие/отсутствие 2,20, 95% ДИ 1,16–4,18. Авторы сделали вывод, что микробиота ротовой полости может иметь значение в повышении риска рака ПЖ [34].

В другое исследование типа случай – контроль вошли 30 пациентов с раком ПЖ, 35 с гепатоцеллюлярной карциномой и 25 здоровых. Микробиота налета языка также исследовалась методом полимеразной цепной реакции. Получено, что при раке ПЖ имеет место избыток *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Catonella*, *Oribacterium*, *Filifactor*, *Campylobacter*, *Moraxella* и *Tannerella* по сравнению со здоровыми. *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium* – есть при раке ПЖ, но отсутствуют у здоровых. *Streptococcus* и *Absconditabacteria* обнаружены при раке ПЖ, но не при гепатоцеллюлярной карциноме. Вывод: микробиота языка может иметь значение в ранней диагностике рака ПЖ и в дифференциальной диагностике с гепатоцеллюлярной карциномой [56].

Все механизмы, о которых шла речь выше, представлены в итоговой табл. 1 и на рис. 3.

Закончим изложение роли кишечной микробиоты при патологии ПЖ словами лауреата Нобелевской премии И. М. Мечникова: «Многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье».



Рис. 3. Механизмы участия микробиоты кишечника в патогенезе основных заболеваний ПЖ (по V. S. Akshintala et al., 2019 [13])

Таблица 1

Возможные механизмы, связывающие микробиом кишечника человека с патогенезом и течением заболеваний ПЖ (по С. Loguerici, 2018 [52])

Заболевания	Роль микробиоты	Результат
ОП	Транслокация симбиотических бактерий кишечника	Панкреатические и системные инфекции
АИП	Гомология между антигенами <i>Helicobacter pylori</i> и протеинами, принимающими участие в нанесении вреда	Пусковой механизм для аутоиммунного ответа
ХП	Избыточный рост бактерий тонкой кишки	Ухудшение симптомов и статуса питания
Рак ПЖ	Дисбиоз кишечника, связанный с хроническим воспалением, сахарным диабетом и ожирением	Факторы, ассоциирующиеся с повышенным риском рака ПЖ
Рак ПЖ	Заболевание периодонтозом и связанные с ним изменения в микробиоме полости рта	Увеличивающийся риск рака ПЖ
Рак ПЖ	<i>Helicobacter pylori</i> -инфекция с фундальной атрофией и уменьшенным выделением кислоты или предыдущей резекцией желудка	Повышенный риск рака ПЖ из-за увеличения соединений N-нитрозо-(N-нитрозо-бутилэтиламина, N-нитрозо-N-этилвиниламина, N-нитрозодиизопропиламина, N-нитрозодипентиламина) и гастритина

Литература:

1. Агафонова Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 26–30.
2. Ардатская М. Д., Мишушкин О. Н. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 45–49.
3. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Кто виноват в том, что ферментные препараты не всегда достаточно эффективны: врач, пациент или поджелудочная железа? *Вестник клуба панкреатологов*. 2013. № 3. С. 13–19.
4. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология. М.: Мед. информ. агентство, 2004. 616 с.
5. Коцаба Ю. Я., Бабінець Л. С., Малярчук А. Р. Клініко-патогенетичні особливості ентеропанкреатичного синдрому у хворих на хронічний панкреатит та його корекція на амбулаторному етапі. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4. С. 33–35.
6. Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2009. № 1. С. 60–63.
7. Парфенов А. И. Полиферментная заместительная терапия в лечении заболеваний кишечника. *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 4. С. 43–46.
8. Плотникова Е. Ю. Основная проблема длительного приема ингибиторов протонной помпы. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4. С. 76–80.
9. Сапроненков П. И. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л.: Наука, 1987. 158 с.
10. Ткач С. М., Пучков К. С., Сизенко А. К. Кишечная микробиота в норме и при патологии: современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза. Киев: [Б. и.], 2014. 149 с.
11. Яковенко Э. П. Ферментные препараты в клинической практике. *Клин. фармакол. и тер.* 1998. № 1. С. 17–20.
12. Ярошенко Л. А. Патогенез и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с сочетанием хронического панкреатита и хронического бронхита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2014. № 2. С. 39–42.
13. Akshintala V. S., Talukdar R., Singh V. K., Goggins M. The gut microbiome in pancreatic disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17, No 2. P. 290–295.
14. Akyol S., Mas M. R., Comert B., Ateskan U., Yasar M., Aydogan H. et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2003. Vol. 26. P. 363–367.
15. Al-Omran M., Albalawi Z. H., Tashkandi M. F., Al-Ansary L. A. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD002837.
16. Ammori B. J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003. Vol. 26. P. 122–129.
17. Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccach D., Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009. Vol. 4. e7125.
18. Bajaj J. S., Heuman D. M., Sanyal A. J. et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. e60042.
19. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G. et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 102–111.
20. Beger H. G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3. P. 93–101.
21. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Nieuwenhuijs V. B., van Goor H., Dejong C. H. et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 267–273.
22. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Buskens E., Boermeester M. A., van Goor H., Timmerman H. M. et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2008. Vol. 152. P. 685–696.
23. Bongaerts G. P., Severijnen R. S. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34. P. 55–63.
24. Capurso G., Zerboni G., Signoretti M., Valente R., Stigliano S., Piciocchi M. et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46, Suppl. P. S46–51.
25. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *UEG Journal*. 2016. Vol. 4, No 5. P. 697–705.
26. Casellas F., Guarner L., Vaquero E. et al. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1998. Vol. 16. P. 481–486.
27. Chang J. S., Tsai C. R., Chen L. T., Shan Y. S. Investigating the association between periodontal disease and risk of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 134–141.
28. Chen X. Z., Schottker B., Castro F. A., Chen H., Zhang Y., Holleczer B. et al. Association of helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: a ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 17182–17193.
29. Cheng J., Shah Y. M., Gonzalez F. J. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 33. P. 323–330.
30. Choung R. S., Ruff K. C., Malhotra A. et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33, No 9. P. 1059–1067.

31. Crookshank J. A. Where genes meet environment – integrating the role of gut luminal contents, immunity and pancreas in type 1 diabetes. *Transl. Res.* 2017. Vol. 179. P. 183-98.
32. Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G. et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. P. 551–556.
33. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26, Suppl. 2. P. 12–16.
34. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J., Peters B. A., Jacobs E. J. et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018. Vol. 67, No 1. P. 120–127.
35. Farrell J.J., Zhang L., Zhou H., Chia D., Elashoff D., Akin D. et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012. Vol. 61. P. 582–588.
36. Fishman J. E., Levy G., Aliv V., Zheng X., Mole D. J., Deitch E. A. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock.* 2014. Vol. 42. P. 264–270.
37. Fitzpatrick S. G., Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J. Dent.* 2010. Vol. 38. P. 83–95.
38. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., Kühn J.-P., Franke A. et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No 4. P. 1010–1015.
39. Geller L. T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O. H., Shental N., Nejman D. et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science.* 2017. Vol. 357, No 6356. P. 1156–1160.
40. Gou S., Yang Z., Liu T., Wu H., Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care.* 2014. Vol. 18. P. R57.
41. Gracey M. Intestinal absorption in the “contaminated small bowel syndrome”. *Gut.* 1971. Vol. 12. P. 403–410.
42. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J. Cell Mol. Med.* 2005. Vol. 9. P. 741–744.
43. Gubergrits N. B., Linevskiy Y. V., Lukashevich G. M. et al. Morphological and functional alterations of small intestine in chronic pancreatitis. *JOP.* 2012. Vol. 13, No 5. P. 519–528.
44. Haruta I., Shimizu K., Yanagisawa N., Shiratori K., Yagi J. Commensal flora, is it an unwelcomed companion as a triggering factor of autoimmune pancreatitis? *Front Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 77.
45. Haruta I., Yanagisawa N., Kawamura S., Furukawa T., Shimizu K., Kato H. et al. A mouse model of autoimmune pancreatitis with salivary gland involvement triggered by innate immunity via persistent exposure to avirulent bacteria. *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90. P. 1757–1769.
46. Hauge T., Persson J., Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers). *Digestion.* 1997. Vol. 58. P. 591–595.
47. Huang J., Roosaar A., Axell T., Ye W. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 138. P. 340–347.
48. Kloppel G., Luttges J., Lohr M., Zamboni G., Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas.* 2003. Vol. 27. P. 14–19.
49. Larsen N., Vogensen F. K., van den Berg F. W., Nielsen D. S., Andreasen A. S., Pedersen B. K. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010. Vol. 5. P. e9085.
50. Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. P. 31–35.
51. Liu H., Li W., Wang X., Li J., Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas.* 2008. Vol. 36. P. 192–196.
52. Loguericio C. Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas: from physiology to pathology. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2018. 123 p.
53. Lohr J.-M., Heinemann V., Friess H. Pancreatic cancer. Bremen: Germany, Uni-Med, 2005. 160 p.
54. Lohr J. M., Faissner R., Koczan D., Bewerunge P., Bassi C., Brors B. et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2060–2071.
55. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8, No 6. P. 504–508.
56. Lu H., Ren Z., Li A., Li J., Xu S., Zhang H. et al. Tongue coating microbiome data distinguish patients with pancreatic head cancer from healthy controls. *J. Oral Microbiol.* 2019. Vol. 11, No 1. P. 1563409.
57. Madsen J. L., Graff J., Philipsen E. K. et al. Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth. *Pancreas.* 2003. Vol. 26. P. 130–133.
58. Maisonneuve P., Amar S., Lowenfels A. B. Periodontal disease, edentulism and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, No 5. P. 985–995.
59. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44. P. 186–198.
60. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B. et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17, No 6. P. 867–874.
61. Meyrat P., Safroneeva E., Schoepfe A. M. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves

- symptoms for at least 3 months. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 11–12. P. 1084–1093.
62. Michaud D. S., Joshipura K., Giovannucci E., Fuchs C. S. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007. Vol. 99. P. 171–175.
 63. Morris G., Berk M., Carvalho A. F., Caso J. R., Sanz Y., Maes M. The role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. P. 6058–6075.
 64. Muftuoglu M. A., Isikgor S., Tosun S., Saglam A. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 60. P. 464–468.
 65. Ní Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M., Ryan B. M., Duggan S. N., Conlon K. C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, No 4. P. 379–385.
 66. Ohshio G., Tanaka T., Suwa H., Imamura M. Immunoglobulin A secretion into pancreatic juice as a novel marker of local immune defense and exocrine pancreatic function. *Dig. Dis. Sci.* 2001. Vol. 46, No 10. P. 2140–2146.
 67. Olah A., Issekutz A., Belagyi T., Hajdu N., Romics L. Jr. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 602–607.
 68. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds.: D. B. Adams et al. Chichester: Wiley Blackwell. 2017. 326 p.
 69. Pancreatology: a clinical casebook / Eds.: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG. 2017. 193 p.
 70. Penalva J.C., Martinez J., Laveda R., Esteban A., Munoz C., Saez J. et al. A study of intestinal permeability in relation to the inflammatory response and plasma endocab IgM levels in patients with acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 38. P. 512–517.
 71. Pezzilli R., Zerbi A., Di Carlo V., Bassi C., Delle Fave G. F., Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010. Vol. 10. P. 523–535.
 72. Pieramico O., Dominguez-Munoz J. E., Nelson D. K. et al. Interdigestive cycling in chronic pancreatitis: altered coordination among pancreatic secretion, motility, and hormones. *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109. P. 224–230.
 73. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 43, Suppl. 1. P. 37–49.
 74. Ponziani F. R., Scaldaferri F., Petito V. et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation. *Dig. Dis.* 2016. Vol. 34, No 3. P. 269–278.
 75. Qin H. L., Zheng J. J., Tong D. N., Chen W. X., Fan X. B., Hang X. M. et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 62. P. 923–930.
 76. Risch H. A. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-nitrosamine exposures, and ABO blood group. *Mol. Carcinog.* 2012. Vol. 51. P. 109–118.
 77. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C. E. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. P. 781–786.
 78. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a preliminary study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 1314–1320.
 79. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy.* 2005. Vol. 51, Suppl. 1. P. 36–66.
 80. Schwabe R. F., Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2013. Vol. 13. P. 800–812.
 81. Senocak R., Yigit T., Kilbas Z., Coskun A. K., Harlak A., Montes M. O. et al. The effects of total colectomy on bacterial translocation in a model of acute pancreatitis. *Indian J. Surg.* 2015. Vol. 77. P. 412–418.
 82. Shah S. C., Day L. W., Somsouk M. et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. P. 925–934.
 83. Shen J., Obin M. S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects Med.* 2013. Vol. 34. P. 39–58.
 84. Signoretti M., Stigliano S., Valente R. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48, Suppl. 1. P. S52–S55.
 85. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T. et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2015. Vol. 44, No 6. P. 868–875.
 86. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1400–1415.
 87. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford: Willey Blackwell. 2018. 1173 p.
 88. Therrien A., Bouchard S., Sidani S., Bouin M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: a case-control study. *Canadian J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 2016. P. 1–7.
 89. Trespi E., Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1999. Vol. 15, No 1. P. 47–52.
 90. Tsuji Y., Watanabe T., Kudo M., Arai H., Strober W., Chiba T. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis. *Immunity.* 2012. Vol. 37. P. 326–338.
 91. Van Felius I. D., Akkermans L. M., Bosscha K., Verheem A., Harmsen W., Visser M. R. et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003. Vol. 15. P. 267–276.

92. Vege S. S., Chari S. T. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128. P. 1133–1135.
93. Vonlaufen A., Spahr L., Apte M. V., Frossard J. L. Alcoholic pancreatitis: a tale of spirits and bacteria. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014. Vol. 5. P. 82–90.
94. Wall I., Badalov N., Baradarian R., Iswara K., Li J. J., Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 547–550.
95. Wang Y., Zhang F. C., Wang Y. J. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15. P. 4449–4454.
96. Wu L.M., Sankaran S.J., Plank L. D., Windsor J. A., Petrov M. S. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2014. Vol. 101. P. 1644–1656.
97. Xiao M., Wang Y., Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e75559.
98. Xu D., Gao J., Gilliland M. et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 2. P. 484–496.
99. Zambirinis C. P., Pushalkar S., Saxena D., Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J.* 2014. Vol. 20. P. 195–202.

УДК 616.37:616.34-008.87

doi: 10.33149/vkr.2019.04.02

RU Кишечная микробиота и заболевания поджелудочной железы

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

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дисбиоз кишечника, кишечная проницаемость, лечение

В статье представлен подробный обзор литературы о роли дисбиоза кишечника, в т. ч. синдрома избыточного бактериального роста, а также повышения кишечной проницаемости в патогенезе основных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ): острого и хронического панкреатита (ОП и ХП), аутоиммунного панкреатита, рака ПЖ.

Так, по результатам метаанализа, популяции *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* были больше у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. Не было разницы между группами с тяжелым и легким ОП. Количество *Bifidobacterium* было ниже у всех пациентов с ОП по сравнению со здоровыми. При тяжелом ОП уровень эндотоксина и цитокинов в крови был выше, чем при легком ОП и у здоровых.

Предполагается участие в патогенезе аутоиммунного панкреатита *Helicobacter pylori* через молекулярную мимикрию. Кроме того, возможно некоторое значение *Helicobacter pylori* в развитии аденокарциномы ПЖ.

При ХП частота синдрома избыточного бактериального роста изучена в многочисленных исследованиях, т. к. дисбиоз препятствует реализации эффекта ферментных препаратов, приводит к усугублению клинических проявлений. По результатам метаанализа больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности *Enterobacteriaceae*. Авторы привели также и собственные данные.

Последние данные свидетельствуют о связи микробиоты ротовой полости, налета языка с аденокарциномой ПЖ. Для рака ПЖ характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение числа *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens*. В последних докладах установлено, что микробиота ротовой полости может иметь значение в повышении риска рака ПЖ. Сделан вывод о перспективности изучения микробиоты кишечника при заболеваниях ПЖ и необходимости ее участия в патогенезе этой патологии.

УДК 616.37:616.34-008.87

doi: 10.33149/vkr.2019.04.02

UA Кишкова мікробіота і захворювання підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, О. Є. Клочков¹,
Г. М. Лукашевич¹, В. С. Рахметова², П. Г. Фоменко¹,
Л. О. Ярошенко¹

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, дисбіоз кишечника, кишкова проникність, лікування

У статті представлено детальний огляд літератури про роль дисбіозу кишечника, зокрема синдрому надлишкового бактеріального росту, а також підвищення кишкової проникності в патогенезі основних захворювань підшлункової залози (ПЗ): гострого і хронічного панкреатиту (ГП і ХП), аутоімунного панкреатиту, раку ПЗ.

Так, за результатами метааналізу, популяції *Enterobacteriaceae* і *Enterococcus* були більше у всіх пацієнтів із ГП у порівнянні зі здоровими. Не було різниці між групами з тяжким і легким ГП. Кількість *Bifidobacterium* була нижчою у всіх пацієнтів із ГП порівняно із здоровими. При тяжкому ГП рівень ендотоксину і цитокінів у крові був вищий, ніж при легкому ГП і у здорових.

Припускається участь у патогенезі аутоімунного панкреатиту *Helicobacter pylori* через молекулярну мимікрію. Крім того, можливе деяке значення *Helicobacter pylori* у розвитку аденокарциноми ПЗ.

При ХП частота синдрому надлишкового бактеріального росту вивчена у багатьох дослідженнях, тому що дисбіоз перешкоджає реалізації ефекту ферментних препаратів, призводить до посилення клінічних проявів. За результатами метааналізу хворим на ХП властиві кількісні та якісні зміни складу кишкового мікробіому: зменшення кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* і збільшення чисельності *Enterobacteriaceae*. Автори навели також і власні дані.

Останні дані свідчать про зв'язок мікробіоти ротової порожнини, нальоту язика з аденокарциномою ПЗ. Для раку ПЗ характерно зменшення чисельності *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* і збільшення числа *Porphyromonas gingivalis* і *Granulicatella adiacens*. У останніх доповідях встановлено, що мікробіота ротової порожнини може відігравати роль у підвищенні ризику раку ПЗ. Зроблено висновок про перспективність вивчення мікробіоти кишечника при захворюваннях ПЗ і необхідності її участі у патогенезі цієї патології.

EN Intestinal microbiota and pancreatic diseases

N. B. Gubergits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. Ye. Klochkov¹, G. M. Lukashevich¹, V. S. Rakhmetova², P. G. Fomenko¹, L. A. Yaroshenko¹

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, intestinal dysbiosis, intestinal permeability, treatment

The article presents a detailed literature review on the role of intestinal dysbiosis, including bacterial overgrowth syndrome, as well as increasing intestinal

permeability in the pathogenesis of the main pancreatic diseases: acute and chronic pancreatitis (AP and CP), autoimmune pancreatitis, pancreatic cancer.

Thus, according to the results of meta-analysis, populations of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* were larger in all patients with AP as compared with healthy. There was no difference between the groups with severe and mild AP. Number of *Bifidobacterium* was lower in all patients with AP as compared with healthy. In severe AP, level of endotoxin and cytokines in blood was higher than in mild AP and in healthy.

Participation of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of autoimmune pancreatitis via molecular mimicry is assumed. In addition, *Helicobacter pylori* may have significance in development of pancreatic adenocarcinoma.

In CP, rate of syndrome of bacterial overgrowth has been studied in numerous studies, since dysbiosis halts the effect of enzyme preparations, causes worsening of clinical manifestations. According to the results of meta-analysis, patients with CP are characterized by quantitative and qualitative changes in the composition of intestinal microbiome: decrease of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, and increase of *Enterobacteriaceae*. The authors also presented their own data.

Recent data suggest a connection between the oral microbiota, tongue plaque and pancreatic adenocarcinoma. Pancreatic cancer is characterized by decrease of *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis*, and increase of *Porphyromonas gingivalis* and *Granulicatella adiacens*. Recent reports have found that oral microbiota may be important in increasing the risk of pancreatic cancer. The conclusion is drawn on the prospects of studying the intestinal microbiota in pancreatic diseases and the need for its participation in the pathogenesis of this disease.

Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением

А. В. Стародубова^{1,2}, С. Д. Косюра^{1,2}, Е. Н. Ливанцова¹, Ю. Р. Вараева¹, А. А. Красилова¹

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, этиология, патогенез, диагностика, степени стеатоза поджелудочной железы

В последние десятилетия отмечается неуклонное увеличение распространенности ожирения. При ожирении, прежде всего при висцеральной его форме, часто наблюдается эктопическое отложение жировой ткани в различных органах и тканях: в сердце, мышцах, почках, печени (неалкогольная жировая болезнь печени), а также в поджелудочной железе (ПЖ). По данным разных исследований, частота стеатоза ПЖ у взрослого населения в общей популяции может составлять от 16% до 35% [1, 2, 4, 5].

Этиология стеатоза ПЖ

Возможные причины накопления триглицеридов в ПЖ включают возраст, ожирение, висцеральное ожирение, сахарный диабет 2-го типа. К дополнительным причинам можно отнести такие факторы, как мужской пол, европеоидная и монголоидная раса, гипертриглицеридемия и признаки метаболического синдрома (МС).

Для диагностики стеатоза ПЖ, связанного с наличием ожирения (неалкогольной жировой болезни ПЖ), необходимо исключить другие причины стеатоза, например прием токсических веществ, алкоголя, лекарственных препаратов, наследственные заболевания.

Номенклатура, терминология, определение

В настоящее время нет единых подходов к терминологии и критериям диагностики состояний, характеризующихся повышенным содержанием жировой ткани в ПЖ. Наиболее широко цитируется номенклатурная классификация М. М. Smits, E. J. M. van Geenen [12].

- Стеатоз ПЖ (липоматоз ПЖ, жировая болезнь ПЖ) — накопление жировой ткани в ПЖ вследствие различных причин.
- Липоматозная псевдогипертрофия — «экстремальный» вариант накопления жировой ткани в ПЖ; тотальное или локальное увеличение ПЖ; замещение экзокринных клеток адипоцитами при отсутствии связи с ожирением.
- Жировое замещение — замещение адипоцитами погибших ацинарных клеток (например, при вирусных инфекциях, гемохроматозе,

обструкции панкреатических протоков) — необратимый процесс.

- Жировая инфильтрация — инфильтрация адипоцитами в связи с ожирением.
- Неалкогольная жировая болезнь ПЖ — накопление жировой ткани в ПЖ, связанное с ожирением или МС.
- Неалкогольный стеатоз ПЖ — накопление жировой ткани в ПЖ, связанное с ожирением или МС, без признаков воспаления.
- Неалкогольный жировой стеатопанкреатит — панкреатит, развившийся на фоне накопления жировой ткани в ПЖ, связанного с ожирением или МС, при отсутствии других этиологических факторов.

По мнению авторов представленной номенклатуры, необходимо разработать дифференцированный подход к диагностике состояний, сопровождающихся накоплением триглицеридов в секреторных (ацинозных) клетках, Р-клетках или во внутриванкреатической жировой ткани. Отсутствие критериев для такой диагностики ограничивает использование имеющейся классификации [9].

«Стеатоз» является универсальным термином, отражающим накопление внутриклеточного жира в паренхиме органа, и этот процесс рассматривается как потенциально обратимый. Наряду с ним также используются термины «липоматоз», «жировая болезнь ПЖ», в англоязычной литературе — «жирная ПЖ» (fatty pancreas); эти термины можно рассматривать в качестве синонимов [10]. Установлено, что при снижении массы тела отмечается уменьшение стеатоза ПЖ в случае применения троглитазона, комбинации телмисартана и ситаглиптина и некоторых других препаратов [1, 7].

Диагностика

При стеатозе ПЖ, как правило, отсутствуют клинические проявления, для него характерно бессимптомное течение. Диагноз устанавливают при помощи визуализирующих методов. Для диагностики стеатоза ПЖ можно применять общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

Жалобы нехарактерны и имеют неспецифический характер. Панкреаталгии при стеатозе ПЖ — абдоминальные боли низкой или умеренной интенсивности, в эпигастральной области или в левом подреберье, усиливающиеся после еды или возникающие через 30–40 мин после еды, иногда иррадиирующие в спину. Диспепсические явления в виде рвоты, тошноты, вздутия живота встречаются у половины больных. Иногда отмечается учащение стула более 2 раз в сутки, его жидкая консистенция.

Экзокринная недостаточность (содержание панкреатической эластазы в кале менее 200 мкг/г) нехарактерна для неалкогольной жировой болезни ПЖ. Стеаторея наблюдается редко, она бывает у пациентов с тяжелым стеатозом ПЖ или стеато-панкреатитом при внешнесекреторной недостаточности [10, 13].

Особенностью поражения ПЖ при ожирении является отсутствие изменений биохимических показателей или незначительные их изменения. Для стеатоза ПЖ характерно повышение уровня глюкозы натощак, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и лептина, а также снижение уровня липопротеидов высокой плотности и липазы сыворотки крови; наличие инсулинорезистентности, признаков МС и повышенного уровня как систолического, так и диастолического артериального давления. Уровень амилазы, как правило, невысокий, чаще это связано с обострением хронического панкреатита. В то же время при хроническом панкреатите наблюдаются более высокие значения показателей воспаления, таких как уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов и активность амилазы.

Одним из методов лучевой диагностики стеатоза ПЖ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Чувствительность диагностики стеатоза ПЖ при помощи УЗИ варьирует от 37% до 94%, специфичность — от 48% до 100% [11]. Описано несколько подходов для определения степени стеатоза ПЖ.

Согласно классификации J. S. Lee et al. и A. Smegczynski, K. Kolaczuk, выделяют три степени тяжести стеатоза ПЖ [8, 11]:

- I степень — экзогенность ПЖ равна экзогенности жировой ткани в области верхней брыжеечной артерии. Размеры ПЖ не увеличены, экзогенность равномерно повышена, контур гладкий, хорошо визуализируются селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и панкреатический проток;
- II степень — повышенная экзогенность на фоне ослабленного сигнала в удаленной, дорсальной части ПЖ (сниженная проводимость акустического сигнала, затухание ультразвукового сигнала за задней поверхностью ПЖ), нечеткие края селезеночной вены и протока ПЖ с практически не визуализируемой областью верхней брыжеечной артерии;
- III степень — снижение ультразвуковой проводимости ПЖ, волнообразные (извитые)

нечеткие контуры, не визуализируются селезеночная вена, область верхней брыжеечной артерии и проток ПЖ.

Гипердиагностика стеатоза ПЖ при проведении УЗИ, вероятнее всего, связана с тем, что плотность ПЖ сравнивают с плотностью паренхимы почки, печени и/или селезенки, а не с плотностью забрюшинной клетчатки. Проведенные нами исследования и сопоставление результатов компьютерной томографии (КТ) и УЗИ ПЖ позволили предложить следующий способ диагностики степени стеатоза ПЖ [3].

Ультразвуковые критерии диагностики стеатоза ПЖ:

- норма: плотность ПЖ соответствует плотности кортикального слоя почки;
- легкая степень: плотность ПЖ выше плотности экзогенности кортикального слоя почки, но ниже плотности забрюшинной клетчатки;
- умеренная степень: плотность ПЖ соответствует плотности забрюшинной клетчатки;
- тяжелая степень: плотность ПЖ выше плотности забрюшинной клетчатки.

КТ позволяет определить структуру, количественно оценить плотность ткани ПЖ (в единицах Хаунсфилда), благодаря чему можно проследить динамику изменений, а также сравнивать результаты различных исследований, разработать количественные критерии диагностики стеатоза. Признаками стеатоза ПЖ по данным прямого денситометрического анализа при КТ служат снижение коэффициентов ослабления в единицах Хаунсфилда (плотность ПЖ менее 30 единиц Хаунсфилда, ниже плотности селезенки, при выраженном стеатозе — сопоставима с плотностью близлежащей забрюшинной клетчатки или ниже нее), а также однородное или неоднородное изменение структуры ПЖ: дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками.

Для оценки состояния ПЖ применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ), протонную магнитно-резонансную спектроскопию. Достоинствами различных режимов МРТ являются высокая чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ, неинвазивный характер, отсутствие ионизирующего излучения. Результаты МРТ сопоставимы с результатами КТ ПЖ. Современные методики МРТ позволяют значительно повысить чувствительность и специфичность диагностики стеатоза ПЖ. По данным МРТ стеатоз ПЖ диагностируется при содержании жировой ткани в ПЖ более 10,4%.

Заключение

В целях ранней диагностики стеатоза ПЖ рекомендуется обследовать лиц с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и признаками МС. В план обследования необходимо включать биохимический анализ крови с определением липидного профиля, активности аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, липазы, уровня глюкозы и проведение УЗИ брюшной полости.

Литература:

1. Бордин Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 7. С. 122–129.
2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б., Алексеенко С. А., Алексеева О. П., Чикунова М. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. № 4. С. 70–97.
3. Косюра С. Д., Павловская Е. В., Стародубова А. В., Строкова Т. В., Красилова А. А., Поленова Н. В. Поражение поджелудочной железы при ожирении. *Лечебное дело*. 2016. № 3. С. 100–104.
4. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Гуртовенко И. Ю., Баева Т. А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. Москва: ФКУЗ «ГКГ МВД России», 2014. 32 с.
5. Шуваев И. П., Асымбекова Э. У., Бузиашвили Ю. И. Особенности течения ишемической болезни сердца при метаболическом синдроме. *Креативная кардиология*. 2017. № 11 (1). С. 20–30.
6. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
7. Honka H., Koffert J., Hannukainen J. C., Tuulari J. J., Karlsson H. K., Immonen H., Oikonen V., Tolvanen T., Soinio M., Salminen P., Kudomi N., Mari A., Iozzo P., Nuutila P. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. Vol. 100, No 5. P. 2015–2023.
8. Lee J. S., Kim S. H., Jun D. W., Han J. H., Jang E. C., Park J. Y., Son B. K., Kim S. H., Jo Y. J., Park Y. S., Kim Y. S. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2009. Vol. 15, No 15. P. 1869–1875.
9. Mathur A., Zyromski N. J., Pitt H. A., Al-Azzawi H., Walker J. J., Saxena R., Lillemo K. D. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009. Vol. 208, No 5. P. 989–994.
10. Rebours V., Gaujoux S., d'Assignies G., Sauvanet A., Ruszniewski P., Lévy P., Paradis V., Bedossa P., Couvelard A. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21. P. 3522–3528.
11. Smereczyński A., Kołaczyk K. Is a fatty pancreas a banal lesion? *Journal of Ultrasonography*. 2016. Vol. 16, No 66. P. 273–280.
12. Smits M.M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2011. Vol. 8, No 3. P. 169–177.
13. Souza-Mello V., Gregório B. M., Relvas-Lucas B., da Silva Faria T., Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. Pancreatic ultrastructural enhancement due to telmisartan plus sitagliptin treatment in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Pancreas*. 2011. Vol. 40, No 5. P. 715–722.

УДК 616.37-003.826:616-056.52]-07

doi: 10.33149/vkr.2019.04.03

RU Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением**А. В. Стародубова^{1,2}, С. Д. Косюра^{1,2}, Е. Н. Ливанцова¹, Ю. Р. Вараева¹, А. А. Красилова¹**¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия**Ключевые слова:** стеатоз поджелудочной железы, этиология, патогенез, диагностика, степени стеатоза поджелудочной железы

Частота стеатоза поджелудочной железы (ПЖ) у взрослого населения в общей популяции составляет до 35%. Причины накопления триглицеридов в ПЖ включают пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, гипертриглицеридемию (генетически обусловленную или вторичную). Для формулирования диагноза используют номенклатуру

М. М. Smits, согласно которой выделяют стеатоз ПЖ, липоматозную псевдогипертрофию ПЖ, жировое замещение ПЖ, жировую инфильтрацию ПЖ, неалкогольную жировую болезнь ПЖ, неалкогольный стеатоз ПЖ, неалкогольный стеатопанкреатит.

При стеатозе ПЖ, как правило, отсутствуют клинические проявления, для него характерно бессимптомное течение. Диагноз устанавливают на основании результатов методов визуализации (ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии). По данным ультразвукового исследования выделяют 3 степени стеатоза ПЖ:

- I степень — экзогенность ПЖ равна экзогенности жировой ткани в области верхней брыжеечной артерии. Размеры ПЖ не увеличены, экзогенность равномерно повышена, контур гладкий, хорошо визуализируются селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и панкреатический проток;
- II степень — повышенная экзогенность на фоне ослабленного сигнала в удаленной, дорсальной части ПЖ (сниженная проводимость акустического сигнала, затухание ультразвукового сигнала за задней поверхностью ПЖ), нечеткие края селезеночной вены и протока ПЖ с практически невизуализируемой областью верхней брыжеечной артерии;

- III степень — снижение ультразвуковой проводимости ПЖ, волнообразные (извитые) нечеткие контуры, не визуализируются селезеночная вена, область верхней брыжеечной артерии и проток ПЖ.

Особенностью поражения ПЖ при ожирении является отсутствие изменений биохимических показателей или их незначительные изменения. Возможно развитие внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ, гиперлипидемия.

УДК 616.37-003.826:616-056.52]-07

doi: 10.33149/vkr.2019.04.03

UA Діагностика стеатозу підшлункової залози в осіб із ожирінням

А. В. Стародубова^{1,2}, С. Д. Косюра^{1,2}, Є. Н. Ліванцова¹, Ю. Р. Варасва¹, А. А. Красилова¹

¹Федеральний дослідний центр харчування, біотехнології та безпеки їжі

²Російський національний дослідницький медичний університет ім. М. І. Пирогова, Москва, Росія

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, етіологія, патогенез, діагностика, ступені стеатозу підшлункової залози

Частота стеатозу підшлункової залози (ПЖ) серед дорослого населення у загальній популяції становить до 35%. Причини накопичення тригліцеридів у ПЖ включають літній вік, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, гіпертригліцеридемію (генетично обумовлену або вторинну). Для формулювання діагнозу використовують номенклатуру М. М. Smits, згідно з якою виділяють стеатоз ПЖ, ліпоматозну псевдогіпертрофію ПЖ, жирове заміщення ПЖ, жирову інфільтрацію ПЖ, неалкогольну жирову хворобу ПЖ, неалкогольний стеатоз ПЖ, неалкогольний стеатопанкреатит.

При стеатозі ПЖ зазвичай відсутні клінічні прояви, для нього характерним є безсимптомний перебіг. Діагноз встановлюють на підставі результатів методів візуалізації (ультразвукового дослідження, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії). За даними ультразвукового дослідження виділяють 3 ступеня стеатозу ПЖ:

- I ступінь — ехогенність ПЖ дорівнює ехогенності жирової тканини в ділянці верхньої брижової артерії. Розміри ПЖ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізуються селезінкова вена, верхня брижова артерія і панкреатичний протік;
- II ступінь — підвищена ехогенність на тлі ослабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЖ (знижена провідність акустичного сигналу, загасання ультразвукового сигналу за задньою поверхнею ПЖ), нечіткі краї селезінкової вени і протоки ПЖ з ділянкою верхньої брижової артерії, що практично невізуалізується;
- III ступінь — зниження ультразвукової провідності ПЖ, хвилеподібні (звиті) нечіткі контури, не візуалізуються

селезінкова вена, ділянка верхньої брижової артерії і протока ПЖ.

Особливістю ураження ПЖ при ожирінні є відсутність змін біохімічних показників або їх незначні зміни. Можливий розвиток зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності ПЖ, гіперліпідемія.

EN Diagnosing pancreatic steatosis in obese patients

A. V. Starodubova^{1,2}, S. D. Kosyura^{1,2}, E. N. Livantsova¹, Yu. R. Varasva¹, A. A. Krasilova¹

¹Scientific Research Institute of Nutrition

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Key words: pancreatic steatosis, etiology, pathogenesis, diagnosis, degree of pancreatic steatosis

Frequency of pancreatic steatosis in adults of general population is up to 35%. Causes of triglyceride accumulation in the pancreas include aging, obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, hypertriglyceridemia (genetically determined or secondary one). Nomenclature by M. M. Smits is used for diagnosing, which sets out pancreatic steatosis, lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas, fatty replacement of the pancreas, fatty infiltration of the pancreas, non-alcoholic fatty pancreatic disease, non-alcoholic pancreatic steatosis, non-alcoholic steatopancreatitis.

Pancreatic steatosis usually does not have any clinical manifestations, as it is characterized by an asymptomatic course. It is diagnosed on the basis of results of imaging methods (ultrasound, computed or magnetic resonance imaging). According to the ultrasound, there are 3 degrees of pancreatic steatosis:

- Degree I — pancreatic echogenicity is equal to the echogenicity of adipose tissue in area of superior mesenteric artery. Pancreas is not enlarged, echogenicity is uniformly increased, contour is smooth, splenic vein, superior mesenteric artery and pancreatic duct are well-visualized;
- Degree II — increased echogenicity on the background of weak signal in the remote, dorsal part of the pancreas (reduced acoustic signal conductivity, attenuation of the ultrasonic signal behind the posterior surface of the pancreas), indistinct edges of splenic vein and pancreatic duct with almost non-visualized area of superior mesenteric artery;
- Degree III — reduction of ultrasound conductivity of the pancreas, undulating (convoluted), indistinct contours, splenic vein, area of superior mesenteric artery and pancreatic duct are not visualized.

Main feature of the pancreas lesion in obesity is the absence of changes in biochemical indices or their minor changes. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, hyperlipidemia may develop.

Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет, адеметіонін, питні мінеральні води Східницького родовища, екзокринна та ендокринна функції підшлункової залози

Вступ. Станом на сьогодні відмічається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) у загальній структурі захворювань органів травлення. За даними науково-дослідного Інституту гастроентерології НАМН України, у країні налічується близько 1 млн хворих на ХП [4]. Незважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, дотепер залишаються невиясненими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД), що є глобальною проблемою людства [6]. Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функцією підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ХП, поєднаний із ЦД [2]. Хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами ПЗ [7]. У зв'язку з особливостями кровопостачання ПЗ виділяють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровотік спрямований від острівців до екзокринної тканини. Таке специфічне кровопостачання ПЗ (її інсулоацинарна система) є однією з основ функціональної взаємодії між ендокринною та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [3]. Крім того, зміни у ПЗ хворих на ХП з ЦД часто відбуваються на тлі стеатогепатозу або навіть стеатогепатиту, що є етапами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки [1].

Сучасне протокольне лікування (ПЛ) ХП проводять згідно із протоколами МОЗ України та мають на меті усунення, за можливостю, агресивних провокуючих факторів (алкоголю та тютюну); дотримання дієти з урахуванням супутніх патологій, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки, зменшення больового синдрому; корекцію секреторної та інкреторної недостатності ПЗ; лікування супутніх

захворювань; професійну і соціальну реабілітацію; спазмолітики та прокінетики; за необхідності — нейроролептики, анальгетики, зокрема наркотичні; адекватну замісну терапію [3, 5].

Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із наявною зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками недостатності поживних речовин. Слід надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентєророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні пацієнтів із екзокринною недостатністю ПЗ [2, 5]. Стандартна базисна терапія коморбідності ХП із ЦД не є достатньо ефективною для корекції екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, а також корекції дисліпідних порушень, недостатності антиоксидантних систем захисту, а також стану печінки як органу метаболічної детоксикації та інших життєво важливих функцій, що страждають при ХП і ЦД [5]. Тому у такій ситуації ПЛ рекомендовано підсилити призначенням препарату адеметіоніну для відновлення функції печінки при порушенні харчування, вживанні алкоголю або внаслідок шкідливого впливу чинників ендогенних і екзогенних факторів. Причому було запропоновано прийом адеметіоніну у найбільш біодоступній неінвазивній формі — пероральній сублінгвальній, яка є вигідною при продовженні лікування в умовах первинної медичної допомоги. Сублінгвальна форма, при якій таблетка розчиняється під язиком, забезпечує основній речовині можливість легше потрапити в кровотік, минаючи стравохід і шлунок [2, 3].

Реабілітація хворих на ХП у поєднанні з ЦД потребує комплексного системного і персоніфікованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладненим взаємовпливом даних нозологічних одиниць, більш глибоким ураженням ПЗ як основного органу, що задіяний у формуванні

і глибині патологічних проявів у кожного пацієнта, а також залученням суміжних органів шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен включати, окрім стандартних протокольних підходів, ад'ювантні дієві методи, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування. До таких методик належить застосування лікувальних можливостей мінеральних вод (МВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів [4].

Метою дослідження було дослідити ефективність реабілітації хворих на ХП із супутнім ЦД із застосуванням препарату адеметіоніну у сублінгвальної формі (Агепта) та курсу лікування питними МВ Східницького родовища.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання основного завдання було обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД, які перебували на диспансерному обліку у центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя і на курсовому санаторному лікуванні на курорті «Східниця» (лікувально-оздоровчий комплекс «ТуСтань»). Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу були медичні карти амбулаторного хворого (ф. 025/о) і санаторно-курортні карти пацієнтів із ХП протягом 2015–2018 рр. Вік пацієнтів — від 25 до 65 років. Середній вік хворих на ХП з ЦД становив $(52,86 \pm 0,83)$ роки. Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП із ЦД становила $(10,96 \pm 0,39)$ роки. Залежно від програм лікування пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (ПЛ — 26 хворих) — отримувала ПЛ (ферментний препарат чистого панкреатину, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотиліум), метформін по 1000 мг двічі на добу); 2-га група (ПЛ + адеметіонін — 26 хворих) — окрім ПЛ отримувала препарат адеметіонін (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по одній таблетці 2 рази на добу за 30–60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15–20 хв — до повного розчинення, курсом тривалістю один місяць; 3-тя група — окрім ПЛ і Агепти за вищеописаною схемою, приймали курс лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою методикою. Слабомінералізована МВ типу «Нафтуся» (східницьке джерело № 18) підсилює виділення підшлункового соку з активацією в ньому панкреатичних ферментів. МВ типу «Нафтуся» Східницького родовища, яка справляє аналогічну лікувальну дію, відрізняється від трускавецької трохи більшим вмістом гідрокарбонатів, що позитивно впливає на лужно-кислу рівновагу хворих на ЦД [4]. Тому при ХП у фазі легкого загострення або нестійкої ремісії, особливо при поєднанні з ЦД, «Нафтусю» призначали в обмеженому дозуванні по 100–150 мл на прийом, підігрітою до 37–40°C, 3 рази на добу за 60 хв до їжі. При супутній артеріальній гіпертензії «Нафтусю» призначали

з обережністю, краще МВ джерела № 10 (вона дещо слабша, діє більш ніжно) в аналогічному режимі.

При наявності супутніх проблем із нирками (наявність піску у нирках) додатково призначали також МВ джерела № 1 за 30 хв після їжі по 150 мл (пізніше — 200 мл).

Через 60 хв після їжі хворим на ХП у поєднанні із ЦД також призначали середньомінералізовану МВ джерела 2С (содова) Східницького родовища з високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 150 мл (пізніше — 200 мл) [4]. Цей курс лікування під контролем лікаря застосовували протягом 14 днів з оцінкою стану пацієнтів до початку і після закінчення лікування.

Діагноз ХП верифікували на підставі протоколу № 638 від 10.09.2014, а ЦД — згідно із протоколом № 1118 від 21.12.2012 [4, 5]. Для оцінки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ згідно із наказом № 638 від 10.09.2014 МОЗ України використовували новий неінвазивний тест — визначення рівня фекальної панкреатичної еластази 1 імуноферментним методом. Для діагностики порушень ендокринної функції ПЗ використовували визначення рівня глюкози крові натще глюкозооксидазним методом та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) методом іонообмінної хроматографії.

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0». Обчислювалися середні арифметичні величини (M) з середньою квадратичною похибкою (m). Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою U -критерія Манна — Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При дослідженні ефективності програм корекції на динаміку показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ були отримані результати, що наведені у таблиці 1.

Встановили наявність позитивної динаміки у всіх групах порівняння, однак ступінь її вираженості відрізнявся у цих групах. Було виявлено покращення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α -еластази виріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% — у 2-й групі, на 93,4% — у 3-й групі; рівень глюкози у крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% — у 2-й групі, на 19,5% — у 3-й групі; рівень HbA_{1c} — на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% — у 2-й групі, на 12,2% — у 3-й групі; зміни копрограми — на 24,5% — у 1-й групі, на 38,6 — у 2-й групі, на 55,2% — у 3-й групі.

Отже, було відмічено статистично значиме покращення результатів у 2-й групі пацієнтів стосовно 1-ї ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність застосування адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта) у комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак найбільш виражену динаміку за показниками екзокринної та ендокринної функції ПЗ виявили у 3-й групі хворих стосовно 2-ї та 1-ї відповідно, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу терапії питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою.

Таблиця 1

Динаміка показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ при ХП із ЦД під впливом різних програм корекцій

Показник	Група порівняння					
	1-ша група (n=26)		2-га група (n=26)		3-тя група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-еластаза, мкг/г	97,84±3,17	155,11±6,16 *p<0,05	93,43±3,45	170,57±6,20 *p<0,05 **p<0,05	97,59±3,30	188,74±7,89 *p<0,05 ***p<0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	8,93±0,46	8,12±0,26 *p<0,05	8,93±0,43	7,74±0,28 *p<0,05 **p<0,05	8,93±0,43	7,19±0,25 *p<0,05 ***p<0,05
HbA _{1c} , %	7,77±0,32	7,39±0,26 *p<0,05	7,79±0,23	7,07±0,14 *p<0,05 **p<0,05	7,90±0,33	6,94±0,18 *p<0,05 ***p<0,05
Копрограма, бали	4,58±0,18	3,46±0,19 *p<0,05	4,58±0,11	2,81±0,18 *p<0,05 **p<0,05	4,64±0,21	2,08±0,18 *p<0,05 ***p<0,05

Примітки:
 * p — достовірність різниці стосовно таких показників своєї групи хворих до лікування;
 ** p — достовірність різниці стосовно таких показників 1-ї групи хворих;
 *** p — достовірність різниці стосовно таких показників 2-ї групи хворих.

Висновки. Доведено ефективність включення до комплексної стандартної протокольної програми терапії хворих на ХП із супутнім ЦД адеметіоніну у сублінгвальних таблетках (Агепта) по 400 мг двічі на добу протягом 1 місяця та 14-денного курсу лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою за статистично значимим

покращенням показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ (p<0,05).

У перспективі подальших досліджень плануємо визначити динаміку показників ендокринної інтоксикації та систем антиоксидантного захисту під впливом різних програм лікування.

Література:

1. Бабінець Л. С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. № 7 (2/1). 2013. С. 444–445.
2. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дисс ... д-ра мед. наук: 14.00.47. Москва, 2009. 24 с.
3. Губергич Н. Б., Христинич Т. М. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2013. С. 236.
4. Шимонько І. Трускавець і Східниця. Курорти передгір'я Карпат. Дрогобич: Святослав Сурма, 2009. 260 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. За ред. Ю. М. Мостового. 18-те вид. доп. і перероб. Вінниця, 2018. 1011 с.
6. Meier J. J., Menge B. A., Breuer T. G., Müller C. A., Tannapfel A., Uhl W., Schmidt W. E., Schrader H. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans. *Diabetes*. 2009. Vol. 58, No 7. P. 1595–1603.
7. Schrader H., Menge B. A., Zeidler C., Ritter P. R., Tannapfel A., Uhl W., Schmidt W. E., Meier J. J. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*. 2010. Vol. 53, No 6. P. 1062–1069.

УДК 616.37:612.343+616.37-002
doi: 10.33149/vkr.2019.04.04

UA Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет, адеметіонін, питні мінеральні води Східницького родовища, екзокринна та ендокринна функції підшлункової залози

Актуальність. Реабілітація хворих на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) потребує комплексного системного і персоналізованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладненим взаємовпливом даних нозологічних одиниць, більш глибоким ураженням підшлункової залози (ПЗ)

як основного органу, що задіяний у формуванні і глибині патологічних проявів у кожного пацієнта, а також залученням суміжних органів шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен включати, окрім стандартних протокольних підходів, ад'ювантні дієві методи, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування. До таких методик належить застосування лікувальних можливостей мінеральних вод (МВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів.

Мета дослідження — дослідити ефективність реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом із застосуванням препарату адеметіоніну у сублінгвальної формі (Агепта) та курсу лікування питними МВ Східницького родовища.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання основного завдання було обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. Залежно від програм лікування пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (протокольне лікування (ПЛ) — 26 хворих) — отримувала ферментний препарат чистого панкреатину, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотилиум), метформін по 1000 мг двічі на добу; 2-га група (ПЛ + адеметіонін) — 26 хворих) — окрім ПЛ отримувала препарат адеметіонін (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15–20 хв — до повного розчинення, курсом тривалістю 1 місяць; 3-тя група — окрім ПЛ і Агепти за вищеприписаною схемою приймали курс лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою методикою.

Результати. Встановили наявність позитивної динаміки у всіх групах порівняння, однак ступінь її вираженості відрізнявся у цих групах. Було виявлено покращення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α -еластази зріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% у 2-й групі, на 93,4% — у 3-й групі; рівень глюкози у крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% — у 2-й групі, на 19,5% — у 3-й групі; рівень HbA_{1c} — на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% — у 2-й групі, на 12,2% — у 3-й групі; зміни копрограми — на 24,5% — у 1-й групі, на 38,6% — у 2-й групі, на 55,2% — у 3-й групі.

Обговорення. Було відмічено статистично значиме покращення результатів у 2-й групі пацієнтів стосовно 1-ї ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність застосування адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта) у комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак найбільш виражену динаміку за показниками екзокринної та ендокринної функції ПЗ виявили у 3-й групі хворих стосовно 2-ї та 1-ї відповідно, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу терапії питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою.

Висновки. Доведено ефективність включення адеметіоніну до комплексної стандартної протокольної програми терапії хворих на ХП із супутнім ЦД у сублінгвальних таблетках (Агепта) по 400 мг двічі на добу протягом

1 місяця та 14-денного курсу лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою за статистично значимим покращенням показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ ($p < 0,05$).

УДК 616.37:612.343+616.37-002

doi: 10.33149/vkr.2019.04.04

RU **Эффективность Сходницких минеральных вод в комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом с сопутствующим сахарным диабетом**

Л. С. Бабинець, Г. М. Сасик

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, адеметионин, питьевые минеральные воды Сходницкого месторождения, экзокринная и эндокринная функции поджелудочной железы

Актуальность. Реабилитация больных хроническим панкреатитом (ХП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) требует комплексного системного и персонализированного подхода, поскольку такая коморбидность характеризуется усложняющим взаимовлиянием данных нозологических единиц, более глубоким поражением поджелудочной железы (ПЖ) как основного органа, который задействован в формировании и глубине патологических проявлений у каждого пациента, а также вовлечением смежных органов желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Процесс комплексной реабилитации, целью которого является максимально возможное восстановление утраченных функций вышеназванных органов, особенно ПЖ, должен включать, помимо стандартных протокольных подходов, адьювантные действенные методы, которые показали на практике свою эффективность, но требуют углубленного изучения и научного обоснования. К таким методикам относится применение лечебных возможностей минеральных вод (МВ) как в условиях санаторно-курортных учреждений, так и в амбулаторной практике по месту жительства пациентов.

Цель исследования — исследовать эффективность реабилитации больных ХП с сопутствующим СД с применением препарата адеметионина в сублингвальной форме (Агепта) и курса лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения.

Материал и методы исследования. Для выполнения основной задачи было обследовано 77 больных ХП с сопутствующим СД. В зависимости от программ лечения пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (протокольное лечение (ПЛ) — 26 больных) — получала ферментный препарат чистого панкреатина, ингибитор протонной помпы (пантопразол 40 мг), спазмолитик (мебеверин) и/или прокинетик (мотилиум), метформин по 1000 мг дважды в сутки; 2-я группа (ПЛ + адеметионин — 26 больных) — кроме ПЛ получала препарат адеметионин (сублингвальные таблетки

Агепта по 400 мг) по одной таблетке 2 раза в сутки за 30–60 мин до еды, удерживая под языком не менее 15–20 мин — до полного растворения, курсом продолжительностью 1 месяц; 3-я группа — кроме ПЛ и Агепты по вышеописанной схеме, принимали курс лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной методике.

Результаты. Установили наличие положительной динамики во всех группах сравнения, однако степень ее выраженности отличалась в этих группах. Было выявлено улучшение секреторной и инкреторной функций ПЖ: уровень фекальной α -эластазы вырос на 58,5% в 1-й группе, на 82,6% — во 2-й, на 93,4% — в 3-й; уровень глюкозы в крови уменьшился на 9,2% в 1-й группе, на 13,3% — во 2-й, на 19,5% — в 3-й; уровень HbA1c — на 4,9% в 1-й группе, на 9,2% — во 2-й, на 12,2% — в 3-й; изменения копрограммы — на 24,5% — в 1-й группе, на 38,6% — во 2-й, на 55,2% — в 3-й.

Обсуждение. Было отмечено статистически значимое улучшение результатов во 2-й группе пациентов относительно 1-й ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности применения адеметионина (сублингвальные таблетки Агепта) в комплексной программе коррекции у больных ХП с СД. Однако наиболее выраженную динамику по показателям экзокринной и эндокринной функции ПЖ обнаружили в 3-й группе больных относительно 2-й и 1-й соответственно, что указывает на целесообразность дополнительного назначения курса терапии питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной схеме.

Выводы. Доказана эффективность включения адеметионина в комплексную стандартную протокольную программу терапии больных ХП с сопутствующим СД в сублингвальных таблетках (Агепта) по 400 мг дважды в сутки в течение 1 месяца и 14-дневного курса лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной схеме по статистически значимому улучшению показателей экзокринной и эндокринной функции ПЖ ($p < 0,05$).

EN Efficiency of Shidnitsa mineral waters in complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus

L. S. Babinets, G. M. Sasyk

I. Gorbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, ademetionin, drinking mineral waters of the Shidnitsa deposit, exocrine and endocrine pancreatic function

Relevance. Rehabilitation of patients with chronic pancreatitis (CP) combined with diabetes mellitus (DM) requires a complex systemic and personified approach, since such comorbidity is characterized by complicated interactions of these nosology items, with more lesions of pancreas as the main organ involved in the formation and depth pathological manifestations of each patient, as well as the involvement of adjacent organs of the gastrointestinal

tract, other organs and systems. Process of integrated rehabilitation, which purpose is to maximally restore the lost functions of the above organs, especially the pan-creas, should include, in addition to standard protocol approaches, the adjuvant effective techniques that showed their practical effectiveness but require research and scientific substantiation. Such techniques include the use of therapeutic mineral water (MW) both in resorts and in outpatient practice according to the place of residence of patients.

The aim of the study is to investigate the effectiveness of rehabilitation of patients with CP and concomitant DM with the use of the drug ademetionin in the sublingual form (Agepta) and the course of treatment with drinking MW of the Shidnitsa deposit.

Material and methods of research. 77 patients with CP and concomitant DM were examined. According to treatment programs, patients were divided into 3 groups: Group 1 (protocol treatment (PT) — 26 patients) — received enzyme preparation of pure pancreatin, proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg), anesthetics (mebeverin) and/or prokinetic (motilium), metformin 1000 mg twice a day); Group 2 (PT + ademetionin — 26 patients) — in addition to PT received a drug ademetionin (sublingual tablets Agepta 400 mg) 1 tablet 2 times per day 30–60 min before eating, holding under tongue at least 15–20 min — until complete dissolution, 1 month course; Group 3 — in addition to PT and Agepta in the above-mentioned scheme, they took the course of treatment by drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme.

Results. Positive dynamics in all groups of comparison was revealed, but its intensity differed in those groups. Improvement of exocrine and endocrine pancreatic function was found: level of fecal α -elastase increased by 58.5% in Group 1, by 82.6% in Group 2, by 93.4% in Group 3; level of blood glucose decreased by 9.2% in Group 1, by 13.3% in Group 2, by 19.5% in Group 3; level of HbA1c — by 4.9% in Group 1, by 9.2% in Group 2, by 12.2% in Group 3; changes in the coprogram — by 24.5% in Group 1, by 38.6% in Group 2, by 55.2% in Group 3.

Discussion. There was a statistically significant improvement in the results of Group 2 as compared to Group 1 ($p < 0.05$), which indicates the effectiveness of use of ademetionin (Agepta sublingual tablets) in a comprehensive correction program for patients with CP and DM. However, the most evident dynamics of indicators of exocrine and endocrine pancreatic function was found in Group 3 as compared to Groups 2 and 1, respectively, indicating the expediency of the additional appointment of the therapeutic course of drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme.

Conclusion. The effectiveness of inclusion of ademetionin in complex standard protocol program of treatment of patients with CP with concomitant DM in sublingual tablets (Agepta) with 400 mg twice a day during 1 month and 14-day course of treatment with drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme was proved by statistically significant improvement of the indices of exocrine and endocrine pancreatic function ($p < 0.05$).

Лапароскопічні резекції підшлункової залози при нейроендокринних пухлинах: опис та обговорення клінічних випадків

І. В. Хомяк, О. В. Дувалко, А. І. Хомяк, І. С. Терешкевич, А. В. Малик

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хірургічне лікування, лапароскопічні резекції, нейроендокринні пухлини, клінічні випадки

Вступ

Нейроендокринні пухлини (НЕП) підшлункової залози — рідкісне та небезпечне онкологічне захворювання з частотою ≤ 1 на 100 000 осіб на рік, становить від 1% до 2% всіх пухлинних утворень підшлункової залози [3, 6, 10]. Утворення можуть проявлятися ув будь-якому віці, але найчастіше зустрічаються в осіб віком від 40 до 60 років. Проблеми діагностики та лікування НЕП на ранніх стадіях є надзвичайно актуальними в сучасній панкреатології. Своєчасне виявлення та лікування НЕП дозволяє значно покращити прогнози перебігу захворювання і досягти повного одужання.

Звіт про випадок № 1

Пацієнтка, 1978 року народження, поступила у відділення зі скаргами на дискомфорт в епігастральній ділянці, загальну слабкість. Вважала себе хворою близько 10 років, коли вперше відмітила дискомфорт в епігастральній ділянці, який не пов'язувала із вживанням їжі. Ліки для усунення дискомфорту не приймала. За місцем проживання під час проведення дослідження методом мультиспіральної багатозрізової комп'ютерної томографії (МБКТ) органів черевної порожнини виявили утворення голівки підшлункової залози, яке спостерігалось як доброякісне впродовж 7 років.

Пацієнтка не курила та не вживала наркотичних речовин, не зловживала алкоголем. Проживає у задовільних соціально-побутових умовах. Спадковість не обтяжена. Супутньої патології немає.

Гіпостенічної тілобудови, задовільного живлення. Свідомість ясна, хвора контактна, активно відповідає на запитання. Дихання везикулярне, тони серця ритмічні. Температура тіла 36,8 °С, пульс 64 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск — 115/65 мм рт. ст. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки без змін. Живіт м'який при пальпації, неболючий, бере участь в акті дихання. Апетит збережений. Діурез достатній, випорожнення щоденно.

Результати лабораторних методів обстеження в межах норми. Онкомаркери СА 19-9 та СЕА

в межах референсних значень. Повторно виконано МБКТ, результати порівняно з попередніми дослідженнями. Проведено діагностичну ендоскопічну ультрасонографію: на комп'ютерній томограмі по задній поверхні голівки підшлункової залози допереду від портальної вени та аорти визначається гіперваскулярне утворення розміром 2×1,6×2 см (рис. 1, 2).

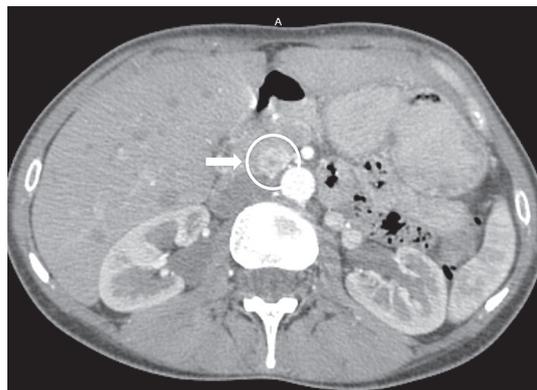


Рис. 1. МБКТ. Сагітальний зріз. Локалізація пухлини по задній поверхні голівки, перешийка підшлункової залози. Випадок № 1



Рис. 2. МБКТ. Фронтальний зріз. Локалізація пухлини по задній поверхні голівки, перешийка підшлункової залози. Випадок № 1

Зважаючи на дані інструментальних, лабораторних та клінічних досліджень, пацієнтці встановлено діагноз нефункціонуючої нейроендокринної пухлини голівки підшлункової залози T1N0M0, I стадія за AJCC (рис. 3).

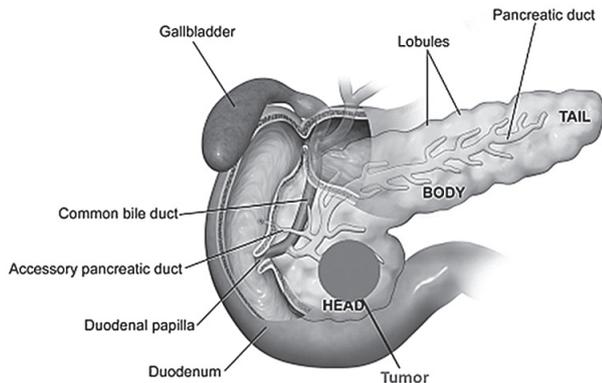


Рис. 3. Анатомічне розташування нейроендокринної пухлини підшлункової залози. Випадок № 1

Згідно останніх рекомендацій NCCN (2017), такій групі пацієнтів показана локальна резекція пухлини в межах здорових тканин [7]. Виконано оперативне втручання: лапароскопічна дуоденум-зберігаюча парціальна резекція голівки підшлункової залози. Встановлено 5 троакарів: № 1 під пупком — 10 мм, № 2 по правій середньоключичній лінії вище пупка — 10 мм, № 3 по лівій середньоключичній лінії вище пупка — 12 мм, № 4 по лівій передній аксилярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм, № 5 по правій передній аксилярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм (рис. 4). Розкрито сальникову сумку за допомогою Harmonic scalpel. В сальниковій сумці злуковий процес — вісцероліз. Інтраопераційно додаткової патології у черевній порожнині не виявлено, ознаки метастазування пухлини відсутні. Виконано мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером з ретельною мобілізацією голівки підшлункової залози. По задній поверхні голівки підшлункової залози, ближче до нижнього краю, пальпаторно виявлено пухлину з чіткими нерівними контурами розміром до 2 см. За допомогою Harmonic scalpel виконано парціальну резекцію голівки підшлункової залози з пухлиною. Судини додатково кліповані. Головна панкреатична протока підшлункової залози не пошкоджена. Встановлено два дренажі до місця резекції. Пухлину видалено через місце заведення троакара.

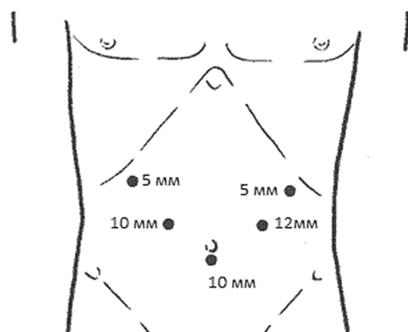


Рис. 4. Розташування троакарів при лапароскопічній дуоденум-зберігаючій парціальній резекції голівки підшлункової залози. Випадок № 1

Післяопераційний період без ускладнень. Рани зажили первинним натягом. На другу добу видалено контрольні дренажі з черевної порожнини. На шосту добу пацієнтка в задовільному стані виписана із стаціонару під нагляд хірурга за місцем проживання. За даними патоморфологічного дослідження: високодиференційована нейроендокринна пухлина підшлункової залози, G2, pT2. Результати імуногістохімічного дослідження: Synaptophysin (DAK-SYNAP) — позитивна реакція; Chromogranin A (SP12) — негативна реакція; Ki-67 (MIB-1) — вогнищево 10%.

Хвора оглянута через 6 місяців після операції. Скарг немає, відчуває себе задовільно. Перебуває під наглядом хірурга та онколога за місцем проживання.

Звіт про випадок № 2

Пацієнтка, 1963 року народження, поступила в клініку зі скаргами на періодичні напади загальної слабкості, що супроводжувалися запамороченням, потемнінням в очах та втратою свідомості. Під час таких нападів допомагало вживання продуктів з високим вмістом глюкози. Вважала себе хворою протягом року. Інтенсивність та частота нападів збільшувалась з часом, стан пацієнтки між нападами погіршився, зростала загальна слабкість.

Пацієнтка не курила та не вживала наркотичних речовин, не зловживала алкоголем. Проживає у задовільних соціально-побутових умовах, працює в краєзнавчому музеї. Спадковість не обтяжена.

Гіперстенічної тілобудови, задовільного живлення, є надлишкова маса тіла. Свідомість ясна, хвора контактна, активно відповідає на запитання. Дихання везикулярне, тони серця ритмічні. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки без змін. Живіт м'який, неболючий, бере участь в акті дихання. Апетит збережений. Діурез достатній, випорожнення щоденно. Температура тіла 36,4 °С, пульс 75 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск — 130/75 мм рт. ст.

Результати біохімічного дослідження крові натще виявили рівень глюкози 2,6 ммоль/л (норма 3,3–6,0 ммоль/л), показники загального аналізу крові були у межах норми. Рівень інсуліну в сироватці крові натще становив 37 МОД/л (норма 3–25 МОД/л), рівень С-пептиду — 5,42 нг/мл (норма 0,8–3,1 нг/мл). Онкомаркери СА 19-9 та СЕА визначалися в межах нормальних значень.

При проведенні трансабдомінальної ультрасонографії визначається гіпоехогенне утворення перешийка підшлункової залози.

За даними МБКТ по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка визначається округле об'ємне утворення з чіткими контурами, діаметром до 2 см, що не має відношення до головної панкреатичної протоки (рис. 5, 6).

Зважаючи на дані інструментальних, лабораторних та клінічних досліджень встановлено діагноз: інсулінома перешийка підшлункової залози, T2N0M0, II стадія за AJCC (рис. 7).

Згідно з останніми міжнародними керівництвами NCCN (2017) пацієнтці показане радикальне хірургічне лікування [7]. Виконано оперативне втручання: лапароскопічна клиноподібна резекція перешийка підшлункової залози з інсуліновою. Хворій

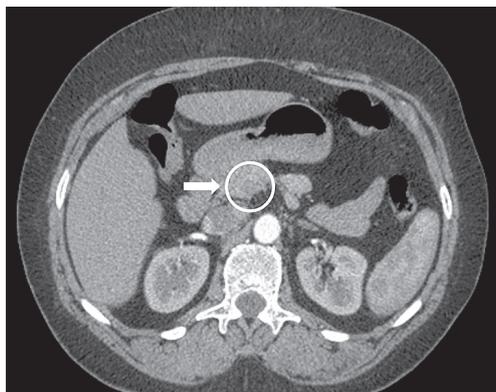


Рис. 5. МБКТ. Сагітальний зріз. Локалізація пухлини по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

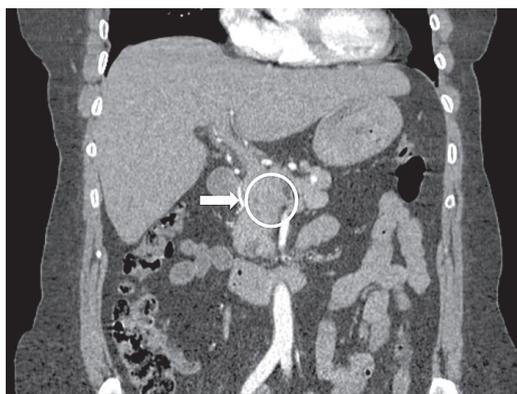


Рис. 6. МБКТ. Фронтальний зріз. Локалізація пухлини по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

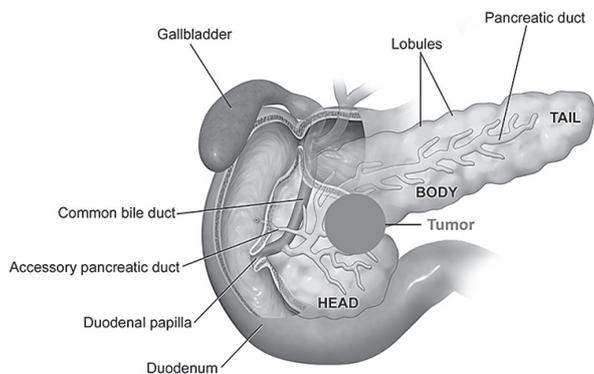


Рис. 7. Анатомічне розташування нейроендокринної пухлини підшлункової залози. Випадок № 2

встановлено 4 троакари: № 1 під пупком — 10 мм, № 2 по правій середньоключичній лінії вище пупка — 10 мм, № 3 по лівій середньоключичній лінії вище пупка — 12 мм, № 4 по правій аксиллярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм (рис. 8). Розкрито сальникову сумку Harmonic scalpel. Інтраопераційно додаткової патології в черевній порожнині не виявлено, ознаки метастазування пухлини відсутні. З технічними труднощами виконано мобілізацію дванадцятипалої кишки. В ділянці перешийка залози по нижньому краю пухлинне горbeste утворення з чіткими контурами, розміром 2×2 см, яке виступає за тканини залози. За допомогою Harmonic scalpel виконано клиноподібну резекцію підшлункової

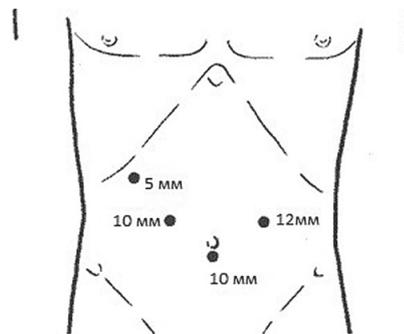


Рис. 8. Розташування троакарів при клиноподібній резекції перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

залози в ділянці розташування пухлини. Головна панкреатична протока підшлункової залози не пошкоджена. Контроль рівня глюкози після видалення новоутворення — 8,0 ммоль/л. Встановлено два дренажі до місця резекції. Пухлину видалено через місце заведення троакара 12 мм.

Післяопераційний період без ускладнень. Рани зажили первинним натягом. На третю добу видалено контрольні дренажі з черевної порожнини. На 7-му добу пацієнтка в задовільному стані виписана зі стаціонару під нагляд хірурга за місцем проживання.

За даними патоморфологічного дослідження: високодиференційована нейроендокринна пухлина підшлункової залози, G2, pT2. Результати імуногістохімічного дослідження: Synaptophysin (DAK-SYNAP) — позитивна реакція; Chromogranin (SP12) — позитивна реакція; Ki-67 (MIB-1) — 19%.

Хвора оглянута через 6 місяців після операції. Скарг немає, почуває себе задовільно. Перебуває під наглядом хірурга та онколога за місцем проживання.

Обговорення

НЕП є доволі рідкісними новоутвореннями, які описані як епітеліальні пухлини з переважно нейроендокринною диференціацією. Незалежно від локалізації, ці пухлини мають схильність до метастазування в печінку. Виражена клінічна картина функціональних НЕП, які становлять 75% від усіх нейроендокринних утворень, дає змогу ранньої діагностики та своєчасного лікування. Безпосередньо, інсуліноми мають епізодичну гіпоглікемію, яка може викликати потьмарення або втрату свідомості, незвичну поведінку, тахікардію, потовиділення і тремтіння.

У 85% пацієнтів вони є одиничними пухлинами, майже завжди інтрапанкреатичними. При передопераційній локалізації НЕП ефективність оперативного лікування становить від 70% до 100%. Хірургічна резекція НЕП залишається найефективнішим методом і тому вважається «золотим стандартом» лікування такої когорти пацієнтів [1, 4, 9].

Лапароскопічне видалення відіграє важливу роль у лікуванні НЕП. Було продемонстровано, що лапароскопічна резекція та енуклеація є безпечним та ефективним методом для пацієнтів з ендокринними пухлинами підшлункової залози [1, 2, 4, 5, 9]. Інсуліноми все частіше лікуються за допомогою лапароскопічних втручань [8].

У наведених нами випадках нейроендокринні утворення підшлункової залози виявлено методами

МБКТ, трансабдомінальної ультрасонографії. Чітка локалізація пухлин встановлена доопераційно. Згідно останніх рекомендацій NCCN (2017) хворим виконано лапароскопічну клиноподібну та парціальну резекції НЕП підшлункової залози [7]. Переваги малоінвазивної хірургії полягають у зниженні післяопераційного болю, меншій тривалості перебування в стаціонарі, кращому косметичному ефекті та меншому періоді непрацездатності. Ризик виникнення панкреатичної

фістули у післяопераційному періоді також менше у порівнянні з відкритими оперативними втручаннями [1, 2, 5, 8, 9].

У даних клінічних випадках наведені особливості ранньої діагностики та успішного лапароскопічного хірургічного лікування пацієнтів з НЕП правого анатомічного сегмента підшлункової залози. Проблема потребує подальшого вивчення та розробки оптимальних хірургічних втручань при пухлинах підшлункової залози різної локалізації.

Література:

1. Falconi M., Bartsch D. K., Eriksson B., Klöppel G., Lopes J. M., O'Connor J. M., Salazar R., Taal B. G., Vullierme M. P., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 120–134.
2. Fernandez-Cruz L., Blanco S., Cosa R., Rendon H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, No 5. P. 904–917.
3. Halfdanarson T. R., Rabe K. G., Rubin J., Petersen G. M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1727–1733.
4. Jensen R. T., Cadiot G., Brandi M. L., de Herder W. W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J. Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 98–119.
5. McKenna L. R., Edil B. H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surgery*. 2014. Vol. 3, No 4. P. 258–275.
6. Milan S. A., Yeo C. J. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr. Opin. Oncol.* 2012. Vol. 24. P. 46–55.
7. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine Tumors (Version 3.2017). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (accessed: 10.02.2019).
8. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., Crippa S., Pandolfi S., Falconi M. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann. Saudi Med.* 2014. Vol. 34, No 1. P. 1–5.
9. Pavel M., Baudin E., Couvelard A., Krenning E., Öberg K., Steinmüller T., Anlauf M., Wiedenmann B., Salazar R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 157–176.
10. Yao J.C., Hassan M., Dagohoy C., Leary C., Mares J. E., Abdalla E. K., Fleming J. B., Vauthey J. N., Rashid A. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 3063–3072.

УДК 616.37-089.87-072.1:616.432/.434-006
doi: 10.33149/vkr.2019.04.05

ЛАПАРОСКОПІЧНІ РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИНАХ: ОПИС ТА ОБГОВОРЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

**І. В. Хомяк, О. В. Дувалко, А. І. Хомяк,
І. С. Терешкевич, А. В. Малик**

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хірургічне лікування, лапароскопічні резекції, нейроендокринні пухлини, клінічні випадки

Нейроендокринні пухлини (НЕП) підшлункової залози — поширене онкологічне захворювання, проблема лікування якого є надзвичайно актуальною в сучасній панкреатології. НЕП класифікуються на функціонуючі та нефункціонуючі пухлини. Функціонуючі пухлини здебільшого проявляються синдромом гормональної

гіперсекреції (відповідно до типу гормону), тоді як нефункціонуючі НЕП можуть перебігати безсимптомно, ускладнюючи діагностику та час початку надання медичної допомоги. Перебіг захворювання та прогноз для пацієнта у великій мірі залежать від гістологічного типу пухлини та стадії захворювання. Низький рівень диференціації пухлини, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та великий розмір пухлини зазвичай корелюють з відносно гіршою загальною виживаністю пацієнтів. Проте, при своєчасному виявленні, адекватній діагностиці та лікуванні прогнози пацієнтів з НЕП значно покращуються. Для діагностики НЕП використовують такі методи, як визначення рівня гормонів та їхніх метаболітів у крові та сечі, візуалізуючі методи обстеження, серед яких найбільш цінними є комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічна ультрасонографія; гістологічне дослідження матеріалу пухлини. Останніми роками серед найкращих панкреатологічних центрів у всьому світі найбільшій популярності набула агресивна стратегія лікування НЕП. Хірургічна резекція пухлини на даний момент вважається найефективнішим методом і

є «золотим стандартом» радикального лікування такої когорти пацієнтів. Лапароскопічні хірургічні втручання відіграють важливу роль у лікуванні НЕП. Вони є безпечним та ефективним методом лікування НЕП, тому останніми роками відмічається тенденція до зростання кількості саме лапароскопічних резекцій підшлункової залози. Серед переваг малоінвазивної хірургії є зниження вираженості післяопераційного болю, менша тривалість перебування у стаціонарі, кращий косметичний ефект та менший період непрацездатності. В наведених клінічних випадках представлені особливості ранньої діагностики та успішного лапароскопічного хірургічного лікування пацієнтів з НЕП правого анатомічного сегмента підшлункової залози.

УДК 616.37-089.87-072.1:616.432/.434-006

doi: 10.33149/vkr.2019.04.05

RU Лапароскопические резекции поджелудочной железы при нейроэндокринных опухолях: описание и обсуждение клинических случаев

**И. В. Хомяк, А. В. Дувалко, А. И. Хомяк,
И. С. Терешкевич, А. В. Малык**

Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова, Киев, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, хирургическое лечение, лапароскопические резекции, нейроэндокринные опухоли, клинические случаи

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы — распространенное онкологическое заболевание, проблема лечения которого чрезвычайно актуальна в современной панкреатологии. НЭО классифицируются на функционирующие и нефункционирующие опухоли. Функционирующие опухоли по большей мере проявляются синдромом гормональной гиперсекреции (соответственно типу гормона), тогда как нефункционирующие НЭО могут протекать бессимптомно, усложняя диагностику и отдалая начало оказания медицинской помощи. Течение болезни и прогноз для пациента во многом зависят от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Как правило, низкий уровень дифференциации, поражение лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и большой размер опухоли коррелируют с относительно худшей общей выживаемостью пациентов. Тем не менее, при своевременном выявлении, адекватной диагностике и лечении прогноз пациентов с НЭО значительно улучшается. Для диагностики НЭО используют такие методы, как определение уровня гормонов и их метаболитов в крови и моче, визуализирующие методы исследования, среди которых наиболее ценными являются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и эндоскопическая ультрасонография; гистологическое исследование материала опухоли. В последние годы среди ведущих панкреатологических центров во всем мире наибольшую популярность приобрела агрессивная стратегия лечения НЭО. Хирургическая резекция опухоли на данный

момент считается наиболее эффективным методом и является «золотым стандартом» радикального лечения такой когорты пациентов. Лапароскопические хирургические вмешательства имеют большое значение в лечении НЭО. Это безопасный и эффективный метод лечения НЭО, поэтому в последние годы отмечается тенденция к увеличению количества именно лапароскопических резекций. Среди преимуществ малоинвазивной хирургии — снижение послеоперационной боли, меньшая длительность пребывания в стационаре, лучший косметический эффект и меньший период нетрудоспособности. В приведенных клинических случаях представлены особенности ранней диагностики и успешного лапароскопического хирургического лечения пациентов с НЭО правого анатомического сегмента поджелудочной железы.

EN Laparoscopic resections for pancreatic neuroendocrine tumors: case series and discussion

**I. V. Khomiak, O. V. Duvalko, A. I. Khomiak,
I. S. Tereshkevich, A. V. Malik**

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

Key words: pancreas, surgical treatment, laparoscopic resection, neuroendocrine tumor, case report

Neuroendocrine tumor of the pancreas (pNET) is a widespread oncological disease, and its treatment is a widely discussed topic in modern pancreatology. Functioning pNET mainly manifest with hormonal hypersecretion syndrome (accordingly to the type of hormone), whereas non-functioning tumors may not produce any symptoms and remain unnoticed, complicating the diagnosis and postponing medical care. Course of the disease and patient's prognosis largely depend on the stage of the disease and tumor histology. Higher tumor grade, lymph node and liver metastasis, and a larger primary tumor generally portend relatively poor survival. Prognosis of the patients with pNET improves substantially when the disease has been diagnosed and treated on the early stages. Endocrine testing, imaging modalities among which CT, MRI and endoscopic ultrasound are considered most useful; and histological evidence are all required to accurately diagnose pNETs. Recently an “aggressive” approach to pNET treatment has become most popular in academic centers throughout the world. Surgical resection of the tumor is considered the most effective treatment option and a gold treatment standard. Laparoscopic pancreatic resections also play major role in the treatment of pNET. Laparoscopic approach is safe and effective modality, so the number of laparoscopic operations has been growing last years. Among the benefits of minimally invasive surgery are lesser postoperative pain, shorter hospital length of stay, better cosmetic appearance and shorter disease-related inability of work period. In these case series characteristics of the early diagnosis and successful laparoscopic surgical treatment for the patients with pNET of the right anatomical segment of the pancreas are described.

Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, история изучения, терминология, диагностика, лечение

Исследовать — это значит видеть то, что видят все, но думать так, как не думал никто.
Ганс Селье (1907–1982)

Дефиниция

Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника — это клиничко-лабораторный (клиничко-микробиологический) синдром, развивающийся вторично при ряде заболеваний и клинических синдромов и характеризующийся изменением количественного и качественного (видового) состава микробных ассоциаций (нормофлоры) в определенных биотопах (толстая и тонкая кишка) с транслокацией ее различных представителей в несвойственные им биотопы, протекающий с метаболическими и иммунологическими расстройствами, которые, постепенно нарастая, становятся причиной появления клинической симптоматики [6, 15, 25].

Считается, что термин «дисбактериоз кишечника» был предложен выдающимся российским ученым-инфекционистом А. Ф. Билибиным [4, 5]. Однако, как показал ретроспективный анализ, приоритет в использовании этого термина принадлежит А. Nissle, который первым применил его в далеком 1916 году [47].

Справедливости ради отметим, что основателем учения о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника должен быть признан один из корифеев отечественной медицины, Нобелевский лауреат И. И. Мечников (1845–1916), который первым обратил внимание на роль кишечной микрофлоры (нормобиоценоза) в жизнедеятельности организма человека и ее значение в противодействии инфекции благодаря феномену бактериального антагонизма. Он писал: «Многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье». В то же время различные процессы, вызывающие нарушения количественного и качественного состава нормофлоры кишечника, могут способствовать развитию разнообразных патологических процессов. Кроме того, он предположил, что, изменяя искусственным путем

состав микрофлоры кишечника, модифицируя его, можно предохранить организм человека от развития кишечных инфекций, продлить его жизнь и улучшить качество жизни [20, 23].

Мы считаем термин «дисбактериоз кишечника» не совсем точным, поскольку кишечник человека колонизируют не только бактерии, но и вирусы, и дрожжеподобные грибы. Поэтому мы отдаем предпочтение термину «дисбиоз кишечника», который, кроме того, лучше ассоциируется с термином «зубиоз», соответствующий понятию «нормомикробиоз», или «нормомикрофлора» кишечника [23, 24].

Нормобиоценоз может нарушаться не только в толстой, но и в тонкой кишке, что в зарубежной медицинской литературе получило неудачное название «синдром избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome). Еще в 2000 году мы предложили с целью унификации терминологии именовать эти нарушения нормофлоры кишечника терминами «толстокишечный дисбиоз» и «тонкокишечный дисбиоз», которые отражают и изменение (нарушение) количественного и качественного состава бактериальной микрофлоры кишечника, и его локализацию [24].

Основные показатели нормофлоры (зубиоза) кишечника и ее функции

Бактериологическое сообщество, входящее в систему «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии», имеет древнее филогенетическое происхождение и в своем развитии прошло несколько исторических этапов. На первом этапе — это отношения противоборства, противостояния человека и внедрившейся в макроорганизм микрофлоры; на втором этапе — сосуществование на принципах комменсализма; на третьем этапе — взаимодействие макроорганизма и микробиоты на принципе мутуализма («взаимных услуг»). Четвертый этап наступил с начала «эры антибиотиков» (середина

XX века), когда в бескомпромиссной борьбе с болезнетворными микробами одновременно уничтожалась и симбионтная микрофлора, необходимая для нормальной жизнедеятельности макроорганизма [22, 23]. Организм человека сосуществует с мриадами микроорганизмов, число которых многократно превышает общее количество эукариотических клеток в органах и тканях [32]. Причем 70% из них колонизируют кишечник, преимущественно толстую кишку [2, 32]. Как показали новейшие данные, полученные путем анализа секвенированных генов 16S rRNA, микробиота кишечника представлена 395 филогенетически обособленными группами (филотипами) микроорганизмов, общая масса которых превышает 2,5 кг, что составляет 4–5% массы тела [6, 32, 37, 41, 44]. Микробиом человека содержит 400 тыс. генов [41].

Основные факты, установленные при изучении нормофлоры кишечника

1. Несмотря на огромное разнообразие микрофлоры кишечника, основной ее состав образуют 15–20 ассоциаций микроорганизмов, а именно *Bacteroides*, *Bifidumbacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Veilonella* и др. [1, 6, 19].

2. Центральным звеном микробиоты толстой кишки признаны бифидо- и лактобактерии.

3. Взаимодействие между человеком и микробиотой, колонизирующей кишечник, осуществляется на основе мутуализма (от лат. *mutuagii* — взаимодействие) — на принципе «взаимных услуг», а также комменсализма (от франц. *commensal* — «сотрапезник»), когда бактерии используют благоприятные условия для их жизнедеятельности в кишечнике человека, но не причиняют ему вреда [1, 9, 23, 32, 37, 57].

4. Среди бактерий, колонизирующих пищеварительный тракт человека, различают: а) *строгие (облигатные) анаэробы* (бифидобактерии, фузобактерии, вейлонеллы, клостридии и др.); б) *строгие аэробы* (бациллы, микрококки, псевдомонады и др.) и в) *факультативные аэробы (анаэробы)* — лактобациллы, энтерококки, энтеробактерии, стрептококки, стафилококки и др. [6, 9, 32, 44].

5. В желудке здорового человека, где образуется желудочный сок с высокой кислотностью и ферментативной активностью, обладающий бактерицидными (бактериостатическими) свойствами, количество микроорганизмов не превышает 10^3 – 10^4 /мл, в том числе *Helicobacter pylori* 6–36%; в 10% желудок остается стерильным.

6. В двенадцатиперстной кишке определяется 10^3 – 10^5 /мл бактерий; *Helicobacter pylori* отсутствуют. В небольшой части случаев двенадцатиперстная кишка стерильна.

7. В тощей кишке количество бактерий возрастает до 10^4 – 10^5 /мл, а в подвздошной кишке, прилежащей к толстой кишке, от которой она отделена только илеоцекальным сфинктером Воролиуса (баугиниевой заслонкой), увеличивается до 10^8 /мл, причем если в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта преобладают строгие аэробы и факультативные анаэробы, то в подвздошной

кишке определяется уже значительное количество строгих анаэробов.

8. Толстую кишку колонизирует огромное количество микроорганизмов, превышающее 10^{10} – 10^{11} /г, с доминированием анаэробов (до 90%); на долю аэробов приходится менее 10%, а их масса меньше в 1000 раз.

9. Среди бактерий, населяющих кишечник человека, принято различать: а) *сахаролитические бактерии*, безусловно полезные для человека (бифидо- и лактобактерии, энтерококки) и б) *протеолитические бактерии*, которые в определенных условиях могут стать потенциально опасными для его здоровья [9].

10. Кишечная стенка (ее эпителиальный покров) представляет собой герметичный *физический и химический барьер*, препятствующий проникновению в макроорганизм (в кровь и лимфу) микробов и токсических веществ; в барьерной функции участвуют также слизистая оболочка кишки и слой пристеночных эндосимбионтных бактерий [19, 45].

11. Большая часть микробиоты кишечника располагается пристеночно в виде микроколоний, фиксированных (адгезия) на наружной мембране эпителиоцитов благодаря наличию у них особых белковых соединений, именуемых *лектинами*, в состав которых входят гликопротеины. Лектины комплементарны рецепторам на наружной мембране эпителиоцитов кишечной стенки, содержащих сфинголипиды.

12. Пристеночные микроколонии бактерий защищены от внешних неблагоприятных воздействий экзополисахаридно-муциновой пленкой, состоящей из муцина — секрета бокаловидных (goblet) клеток и экзополисахаридов микробного происхождения (так называемый экзополисахаридно-муциновый матрикс), которая играет роль своеобразной «плаценты», обеспечивающей обмен веществ между содержимым кишечника и пристеночно расположенными микроколониями бактерий [39, 55].

13. Меньшая часть микрофлоры локализуется в просвете кишки (внутрипросветная микрофлора), находясь «в свободном плавании». Ее количество в 6 раз меньше пристеночной микрофлоры [9].

14. Микроорганизмы, населяющие кишечник человека, могут видоизменяться и эволюционировать под влиянием окружающей среды [6, 26, 44].

15. Кишечный эпителий непрерывно обновляется. При этом отторгнутые эпителиоциты вместе с фиксированными на них микроколониями пристеночно расположенных бактерий «сбрасываются» в просвет кишки (до 250 г/сут) и выделяются вместе с калом, составляя 30–50% его массы. Полное обновление эпителиального покрова кишечника происходит каждые 3–4 дня. И. И. Мечников сравнил этот процесс с туго облегающей руку дамской перчаткой, которую, выворачивая наизнанку, снимают с кисти руки.

16. Микрофлора кишечника выполняет ряд жизненно важных функций в организме человека: а) обеспечивает его колонизационную резистентность (защиту от условно-патогенных и патогенных бактерий) за счет феномена микробного антагонизма; б) обладает антибактериальной активностью,

образуя бактериоцины и микроцины, а также лизоцим (протеолитический фермент *миромидазу*); в) сахаролитические бактерии образуют *короткоцепочечные жирные кислоты* (КЖК) — уксусную, масляную, валериановую и пропионовую, являющиеся продуктом ферментации углеводов, которые служат главным энергетическим ресурсом эпителиоцитов, оказывая влияние на их пролиферацию и трофику, на синтез ДНК; участвуют в липогенезе и гликогеногенезе, синтезе аминокислот, метаболизме холестерина; оказывают детоксицирующее действие в отношении различных токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения за счет их адсорбции и последующего выведения (естественный сорбент); г) синтезируют витамины (В-комплекс, К, фолиевую и никотиновую кислоты); способствуют всасыванию витамина D и солей кальция, необходимых для укрепления костной ткани; д) оказывают иммуномодулирующее действие, стимулируя лимфатический аппарат, ассоциированный с кишечником (*gut-associated lymphoid tissue* — GALT), — пейеровы бляшки, солитарные лимфофолликулы и др., способствуя его созреванию; обеспечивают синтез секреторного иммуноглобулина А, активацию фагоцитоза; синтез цитокинов и интерферонов [19, 43, 50, 61]; иммуномодулирующий эффект кишечной микрофлоры во многом обусловлен ее воздействием на дифференцировку Т-супрессоров в пейеровых бляшках и зависит от антигенпрезентирующей системы — HLA (human leucocyte antigen) [19]; е) участвуют в обменных (метаболических) процессах, вырабатывая ферменты, медиаторы, гистамин, 3-аланин, γ -аминомасляную кислоту и др.; ж) оказывают влияние на процессы пищеварения, обеспечивая конечный ферментативный гидролиз недорасщепленных в тонкой кишке пищевых веществ (целлюлозы, пищевых волокон, олиго- и полисахаридов, белковых субстанций); способствуют преобразованию первичных желчных кислот во вторичные; з) оказывают морфокинетическое (трофическое) действие, стимулируя физиологическую активность кишечника, его двигательную функцию за счет синтеза оксида азота (NO) из аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS) [52]; улучшают всасывание воды; обеспечивают трансмембранный обмен ионов Na^+ на ионы H^+ (Na^+/H^+ -обменник) и ионов Cl^- на ионы HCO_3^- ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменник) [19, 44].

17. С учетом многообразия жизненно важных функций, выполняемых кишечной микрофлорой, некоторые авторы считают оправданным рассматривать ее как *своеобразный экстракорпоральный орган*, обеспечивающий гомеостаз макроорганизма, наряду с печенью и поджелудочной железой [9, 12, 49].

18. Регуляция функций кишечника осуществляется путем дистанционного регулирования с помощью «сигнальных молекул», выполняющих роль *нейротрансмиттеров*, представителями которых выступают КЖК, гистамин, серотонин, путресцин, кадаверин и др., а также благодаря контактному взаимодействию через рецепторный аппарат на эпителиоцитах кишечной стенки; в этом процессе принимает участие и внутриклеточный эндоцитоз [1, 19].

Толстокишечный дисбиоз

1. Основными причинами развития толстокишечного дисбиоза являются: а) антибактериальная терапия с применением антибиотиков широкого спектра действия; б) гормональная терапия; в) применение цитостатиков; г) лучевая терапия; д) *хирургические вмешательства* на кишечнике; е) острые кишечные инфекционные заболевания (дизентерия, сальмонеллез и др.); ж) иммунодефицитные состояния различного генеза; з) несбалансированное питание; дефицит пищевых волокон; избыточное потребление консервантов и ксенобиотиков; и) двигательные расстройства кишечника (хронический запор, диарея); к) психические стрессовые состояния и др. [1, 20, 23, 37, 40, 42, 57].

2. В микробиоте толстой кишки различают: а) *постоянную* (облигатную, автохтонную, индигенную, резидентную) микрофлору (90%); б) *добавочную* (сопутствующую, факультативную) микрофлору (<10%) и в) *транзиторную* (случайную, остаточную, аллохтонную) микрофлору (<1%) [1, 6, 37, 57].

3. Принято различать 4 степени толстокишечного дисбиоза:

I степень (компенсированная) характеризуется снижением содержания облигатной микрофлоры (прежде всего бифидо- и лактобактерий) до 10^7 – 10^8 /г фекалий при нормальном количестве полноценной кишечной палочки; повышением количества условно-патогенной микрофлоры до 10^3 /г; изменением пула КЖК, нарастанием содержания фенилуксусной кислоты и метиламина.

II степень (субкомпенсированная) отличается снижением количества облигатных бактерий до 10^5 /г и полноценной кишечной палочки — до 10^4 /г; дальнейшим увеличением условно-патогенных видов бактерий (протей, стафилококков, клебсиелл и др.); присутствием псевдомонад, карбоновых и ароматических аминокислот.

III степень (декомпенсированная, неосложненная) протекает с дальнейшим сокращением облигатных видов бактерий до 10^3 /г; появлением качественно измененной (энтеропатогенной) кишечной палочки; увеличением пула условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida* — до 10^5 – 10^6 /г; снижением содержания фенольных соединений; повышением уровня фенилпропионовой кислоты.

IV степень (декомпенсированная, осложненная) отличается резким снижением количества или полным отсутствием бифидобактерий, лактобацилл и нормальных видов кишечной палочки; доминированием условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*, количество которых достигает 10^8 /г фекалий и более; глубокой разбалансированностью всей бактериальной экосистемы толстой кишки с накоплением в ней энтеро- и цитотоксинов и наличием признаков эндотоксемии [2, 13, 23].

4. При I и II степенях толстокишечного дисбиоза клиническая симптоматика чаще всего отсутствует; иногда наблюдаются отдельные симптомы кишечной диспепсии (метеоризм, неустойчивый стул, снижение аппетита) и начальные признаки гиповитаминоза; при III и IV степенях появляются

отчетливые клинические признаки (абдоминальные боли, отрыжка, изжога, диарея, кожные аллергические сыпи; патологические примеси в кале; симптомы общей интоксикации); возможна бактериемия. В этих случаях толстокишечный дисбиоз трансформируется из сугубо лабораторного понятия в *клинико-лабораторный синдром* [6, 20].

5. В *декомпенсированной (III–IV) степени* толстокишечного дисбиоза диагностируют такие заболевания, как *антибиотико-ассоциированная диарея* и ее наиболее тяжелая форма — *псевдомембранозный колит*, угрожающий жизни. В его этиологии ведущая роль принадлежит *Clostridium difficile* — спорообразующей бактерии, вырабатывающей энтеротоксины А и В с цитотоксическими свойствами, которые повреждают колоноциты, индуцируют образование медиаторов воспаления, повышают проницаемость кишечного клеточного барьера с повреждением слизистой оболочки и образованием васкулитов, некрозов и кровоизлияний [16, 21, 31, 48].

Авторитетный «*Терапевтический справочник Вашингтонского университета*», выдержавший более 30 переизданий, свидетельствует: «*Антибиотики угнетают нормальную микрофлору кишечника, что приводит к дисбактериозу, наиболее тяжелой клинической формой которого является псевдомембранозный колит*» [18]. Кроме того, клиническими формами толстокишечного дисбиоза признаются диарея путешественников (туристов) и (с оговорками) синдром раздраженной кишки [2, 21, 35].

6. *Предрасполагают к развитию толстокишечного дисбиоза:*

а) иммунодефицитные состояния [33]; б) эндокринные дисфункции; в) резко ухудшение экологии окружающей среды [1, 2].

Все перечисленные патогенетические и предрасполагающие факторы приводят к локальным и системным расстройствам в деятельности толстой кишки.

7. *Критериями вирулентности микрофлоры* являются: а) *патогенность* (способность вызывать развитие болезни); б) *инфективность* (способность колонизировать и внедряться в ткань пораженного органа); *токсичность* (способность вырабатывать токсичные вещества).

Условно-патогенные и патогенные бактерии, доминирующие в толстой кишке при высоких степенях дисбиоза (III–IV), синтезируют адгезины, цито- и энтеротоксины, антилизоцимный фактор, обладают сложными плазмидами резистентности, которые способствуют *эндотоксемии*.

8. *Толстокишечный дисбиоз чаще всего развивается* при язвенном колите; при болезни Крона толстой кишки (гранулематозном колите), при дивертикулезе толстой кишки, осложненном дивертикулитом и перидивертикулитом и др. [1, 2, 23].

Тонкокишечный дисбиоз

1. *Патогенез дисбиоза тонкой кишки.* Условно-патогенная микрофлора проникает в тонкую кишку двумя путями:

а) *из желудка* — при ахлоргидрии и желудочной ахилии, когда в нем отсутствует желудочный сок,

который за счет высокой кислотности и ферментативной активности обладает бактерицидными (бактериостатическими) свойствами; при длительном приеме ингибиторов протонной помпы, подавляющих активную желудочную секрецию; после резекции желудка;

б) *из толстой кишки* — при нарушении функции илеоцекального сфинктера Воролиуса (баугиниевой заслонки) вследствие его функциональной недостаточности или резекции.

2. *Способствуют развитию тонкокишечного дисбиоза:*

а) различные заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, протекающие с нарушением их функций; б) синдромы мальдигестии и мальабсорбции в тонкой кишке; в) целиакия (глютеновая энтеропатия); г) различные воспалительные и инфекционные процессы в тонкой кишке; д) оперативные вмешательства на тонкой кишке; е) различные лекарственные препараты и их побочные эффекты; радиационное поражение тонкой кишки.

3. *Цитотоксины, вырабатываемые условно-патогенной микрофлорой*, проникая в тонкую кишку, повреждают энтероциты, вызывают развитие продуктивного воспаления с последующим атрофическим процессом и нарушением барьерной функции кишечной стенки; при этом следует учитывать, что проницаемость ее выше, чем у толстой кишки; ферменты, которые образуют условно-патогенные бактерии, инактивируют и разрушают ферменты пищеварительных соков, вызывая бактериальную ферментацию нутриентов.

4. *Клиническими проявлениями тонкокишечного дисбиоза* являются: а) осмотическая и экскреторная диарея; б) синдромы мальдигестии и мальабсорбции различной выраженности, развивающиеся в результате метаболических расстройств, нарушения гидролиза и всасывания нутриентов, что вызывает процессы брожения и гнилостного разложения, ухудшение всасывания воды и электролитов.

У больных возникает абдоминальный болевой синдром; появляются и нарастают признаки общей интоксикации; возможно образование абсцессов и даже развитие сепсиса.

5. *Чаще всего при тонкокишечном дисбиозе обнаруживают* энтеропатогенную кишечную палочку, протей, псевдомонады, бактероиды, энтерококки, фузобактерии и др.

6. *Предлагается различать следующие градации тонкокишечного дисбиоза:*

I степень: увеличение количества аэробной микрофлоры — грамположительной и грамотрицательной (более 10^5 – 10^6 /мл при норме менее 10^5 /мл), в основном за счет стрептококков, микрококков, энтерококков, кишечной палочки и грибов рода *Candida*;

II степень: повышение контаминации тонкой кишки условно-патогенной микрофлорой до 10^6 – 10^7 /мл; появление наряду с аэробами представителей анаэробов (бактероидов, клостридий и др.);

III степень: количество условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке достигает 10^9 /мл и более, причем преобладает анаэробная микрофлора (фузобактерии, клостридии и др.) [2, 10, 23, 34, 51, 53, 54, 60].

Диагностика

Существуют прямые и косвенные методы диагностики дисбиоза кишечника.

1. В диагностике толстокишечного дисбиоза по-прежнему сохраняет значение классический (прямой) метод бактериологического исследования кала. Важнейшим условием получения достоверных и воспроизводимых результатов является строгое соблюдение методических установок:

а) кал нужно собирать в чистую стеклянную посуду с крышкой и немедленно (в течение 15–20 мин) доставлять в бактериологическую лабораторию;

б) пробу для исследования отбирать из средней или последней порции кала;

в) с помощью стерильного инструмента поместить 0,3–1,0 г фекалий в стерильную герметически закрывающуюся посуду;

г) для изучения анаэробной микрофлоры исследуемую порцию кала внести в пробирки с притертыми пробками, заполненные газовой смесью определенного состава (углекислый газ, пропан, водород, азот), или в пробирки со специальной питательной средой для выращивания анаэробов (тиогликолевой буфер);

д) сделать посев на специальные питательные среды (Эндо, желточно-солевой агар, среду Сабуро, 5% кровяной агар, среду Вильсон — Блера, полужидкие среды МРС, Блоурокка и др.) [1, 7]. Чувствительность метода составляет 81–100%, а специфичность — 84–95%. Ответ получают через 24–48 часов [11].

2. Разработана косвенная методика исследования кала путем определения КЖК (*летучих жирных кислот*) методом газожидкостной хроматографии, позволяющая определять метаболическую активность микрофлоры толстой кишки, в короткие сроки и достаточно точно выявлять присутствие представителей индигенной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры [1].

3. Предложены также *дыхательные тесты*, которые определяют наличие микробных метаболитов в выдыхаемом воздухе и другие методики диагностики толстокишечного дисбиоза.

4. Безусловную ценность представляет определение микробного состава толстой кишки с помощью полимеразной цепной реакции, но она недоступна для повседневной практики.

5. В диагностике тонкокишечного дисбиоза также наиболее информативна прямая методика изучения микробного состава тонкой (тощей) кишки при помощи дуоденоюноскопии и аспирации содержимого тощей кишки с последующим посевом на бактериальные среды. Если уровень микробной контаминации тощей кишки превышает 10^5 /мл и в аспирате обнаруживают присутствие анаэробных бактерий (бактероидов, клостридий, бифидобактерий и др.), то диагностируют тонкокишечный дисбиоз.

Кроме того, используют *нагрузочный водородный тест с лактулозой*. Бактерии расщепляют лактулозу, повышая концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Сначала устанавливают базовую концентрацию водорода, затем после приема внутрь 10 г

лактuloзы каждые 15 минут в течение 3 часов определяют содержание водорода в выдыхаемом воздухе с построением кривой его концентрации.

Дискуссионные терминологические вопросы

В 1998 году в рамках ежегодной Российской гастроэнтерологической недели был проведен «круглый стол», посвященный синдрому раздраженной кишки, на котором обсуждалась также проблема «дисбактериоза толстой кишки». В 1999 году в журнале была опубликована стенограмма «круглого стола» [8]. Председательствующий (В. Т. Ивашкин) назвал термин «дисбактериоз» «ужасным», а в качестве образца для подражания сослался на зарубежный термин «синдром избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome).

Однако, по нашему мнению, это описание кишечного синдрома вряд ли можно признать медицинским термином, который должен отличаться краткостью и точностью. Кроме того, в этом термине отражены только количественные, но не качественные нарушения нормобиоценоза.

С обоснованием позиции В. Т. Ивашкина выступил А. В. Калинин, который привел следующие аргументы:

1. Термина «дисбактериоз кишечника» в зарубежной литературе не существует.

2. При посеве кала на бактериальные среды удается идентифицировать только 14–15 видов бактерий, в то время как микрофлора толстой кишки представлена более чем 500 ее видами.

3. При бактериальном исследовании фекалий можно определить только внутрипросветную, но не пристеночную микрофлору, причем локализованную преимущественно в дистальных отделах толстой кишки.

Мы считаем, что ни один из перечисленных аргументов не выдерживает объективной критики, поэтому сочли возможным высказаться в поддержку термина «дисбактериоз» толстой кишки. Нашу позицию поддержал и известный энтеролог И. Л. Халиф [8].

В 2000 году мы опубликовали в том же журнале дискуссионную статью «О сущности понятия «дисбактериоз» (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина» [24]. В кратком изложении наша позиция заключается в следующем.

1. В зарубежной медицинской литературе, действительно, редко встречается термин «дисбактериоз», но постоянно рассматривается и обсуждается значение нарушений нормомикробиоза (эубиоза) толстой кишки и необходимость его коррекции с помощью пре- и пробиотиков и кишечных антисептиков [3, 36, 38, 56, 58].

Что касается употребления самого термина «дисбактериоз» (дисбиоз), то мы полагаем, что не только российские ученые вправе заимствовать термины, предлагаемые зарубежными учеными, но и они также могли бы перенимать термины, используемые российскими гастроэнтерологами, особенно когда они столь обоснованы и точны, как термин «дисбактериоз (дисбиоз) кишечника».

2. Основной микробный состав толстой кишки (более 90%) формируют 15–20 ассоциаций доминирующих бактерий, поэтому нет необходимости каждый раз определять все 500 видов микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку, — достаточно установить количество и присутствие 15–20 представителей доминирующей микрофлоры. Следует учитывать, что в состав микробиоты кишечника входят и некультивируемые микроорганизмы.

3. В кишечнике, как уже указывалось ранее, непрерывно происходит обновление эпителиального покрова с отторжением энтероцитов (до 250 г/сут) вместе с расположенными на их наружной мембране микроколониями пристеночных бактерий, а полная замена всего кишечного эпителия наблюдается каждые 3–4 дня. Поэтому при бактериологическом исследовании кала определяют и внутрипросветную, и пристеночную микрофлору.

4. Каловые массы формируются на всем протяжении толстой кишки, а, следовательно, исследование кала «на дисбактериоз» является интегральным отражением бактериального состава всей толстой кишки, а не только ее дистального отдела.

5. Зарубежный термин «синдром избыточного бактериального роста» не может служить альтернативой термину «дисбиоз (дисбактериоз)», так как относится к исследованию бактериального состава тонкой, а не толстой кишки (об этом свидетельствует и полное его название: small interstitial bacterial overgrowth syndrome — SIBOS) [34, 51].

Принципы лечения

Лечение дисбиоза («дисбактериоза») кишечника должно быть индивидуализированным и комплексным, учитывать его выраженность (степень), преимущественную локализацию (толстая, тонкая кишка), характер преобладающей условно-патогенной микрофлоры, наличие клинической симптоматики и ее характерные особенности.

1. Основными задачами лечебных мероприятий являются:

а) адекватное лечение основного заболевания, ставшего причиной дисбиоза кишечника; б) восстановление нарушенных функций кишечника, его пристеночного (контактного, мембранного) и полостного пищеварения; в) повышение общей резистентности организма за счет восстановления его иммунологической и неспецифической защиты; г) коррекция собственно дисбиоза толстой и тонкой кишки [23, 44]. Эмпирическое лечение дисбиоза кишечника недопустимо.

2. **Функциональное питание.** Имеется ввиду использование продуктов растительного, животного и микробного происхождения, способных ликвидировать возникшие нарушения микробиоценоза кишечника и восстановить биохимические параметры макроорганизма.

В состав функционального питания включают соевое молоко, пектины, протеины, минеральные вещества, витамины, естественные антиоксиданты, которые образно именуют «питательными лекарствами»; они содержат также бифидо- и лактобактерии [29].

Важнейшей составной частью функционального питания являются *пищевые волокна*. Они увеличивают объем каловых масс; стимулируют двигательную активность толстой кишки, способствуя ликвидации запора; служат источником КЖК, мембранных фосфолипидов, протеинов и аминокислот (аргинина, глутамин); повышают абсорбцию воды и натрия, секрецию бикарбонатов; улучшают пролиферацию и трофику колоноцитов, метаболизм холестерина, липогенез и гликонеогенез; способствуют восстановлению нормобиоценоза толстой кишки, выполняя функцию матрицы для фиксации облигатных бактерий [14].

3. **Пре-, про- и синбиотики.** Пробиотики — это препараты, изготовленные на основе наиболее ценных штаммов живых представителей облигатной микрофлоры толстой кишки. Их выделяют у здоровых людей.

Пробиотики представляют собой вещества, которые служат субстратом для селективного роста популяции облигатных бактерий.

Синбиотики — это препараты, в состав которых входят одновременно про- и пребиотики.

Наиболее часто употребляемые пробиотики — *бифиформ* и *линекс*.

Бифиформ выпускается в капсулах с кишечнорастворимым покрытием и содержит *Bifidobacterium longum* ($>10^7$) и *Enterococcus faecium* ($>10^7$); *линекс* — *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* и *Enterococcus faecium*. Доза обоих препаратов: по 2 капсуле 3 раза в сутки; курс 3–4 недели.

Из новых препаратов следует назвать *бифистим-форте* — сбалансированный синбиотик, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum* и *L. casei*; *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*; пребиотики *инулин* и *олигофруктоза*; витамины В-комплекса, С, Е, фолиевая и пантотеновая кислоты; биотин и ниацин; яблочный пектин (Европейский патент EP № 1514553). Выпускается в таблетках для жевания. Принимают 1 раз в сутки в течение 20–30 дней.

Используют и другие синбиотики: *флай'с* (fly's) в 4 вариантах; *бактистатин*, содержащий *Bacillus subtilis* 3, бактериоцины, лизоцим, каталазу и сорбент цеолит; *пробифор*, *биоспорин* и др.

Штаммы облигатных бактерий, включенные в состав про- и синбиотиков, обладают, как правило, широким спектром антагонистической активности в отношении условно-патогенной микрофлоры, восстанавливая зубиоз соответствующего кишечного биотопа; не наносят ущерба нормофлоре кишечника и безопасны для макроорганизма. Кроме того, они синтезируют антиоксиданты, укрепляют кишечный эпителиальный барьер, стимулируют образование противовоспалительных цитокинов, улучшают нутритивный статус, обеспечивая синтез нутриентов [1, 3, 23, 25, 36, 38, 56, 58].

Из *пребиотиков* чаще всего используют лактулозу (дюфалак, нормазе), инулин, хилак-форте [1, 23, 36, 38, 44].

4. При высоких степенях толстокишечного дисбиоза (III–IV), протекающих с клинической симптоматикой, возникает необходимость в предварительном

назначении антибактериальных средств, поскольку про- и синбиотики уже не могут самостоятельно восстановить нормомикробиоз кишечника. Начинать следует с *кишечных антисептиков*, избирательно подавляющих условно-патогенную микрофлору, способствуя тем самым восстановлению нормофлоры. Представителями кишечных антисептиков являются: а) комбинированные антибактериальные препараты: интетрикс и энтероседив; б) производные 8-оксихинолона: нитроксалин и хлорхинальдол; в) нитрофурановые производные: фуразолидон и эрсефурил; г) невоспалительный антибиотик рифаксимин; д) биологические препараты с антимикробной активностью: энтерол и бактисубтил и др. Чаще других используют *интетрикс* (по 2 капсуле 3 раза в сутки; 5–7 дней), *энтероседив* (по 1–2 таблетке 2–3 раза в сутки; 7–10 дней) *рифаксимин* (альфа-нормикс: по 200–400 мг 2–3 раза в сутки; 5–7 дней), а также *энтерол*, который содержит лиофилизированные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*, подавляющие рост и размножение патогенной микрофлоры кишечника, включая *Clostridium difficile* и грибы рода *Candida*. Доза: 5000–1000 мг в сутки; 3–4 недели [46].

5. При клинически манифестных, тяжело протекающих формах толстокишечного дисбиоза назначают коротким курсом *антибиотики общерезорбтивного действия*, чаще других из группы *фторхинолонов* (левофлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин); курс 5–7 дней.

При псевдомембранозном колите лечение нужно начинать безотлагательно. Для борьбы с возбудителем этой болезни — *Clostridium difficile* — используют: *ванкомицин* (по 125–500 мг 4 раза в сутки; 7–10 дней) и/или *метронидозол* (по 250–500 мг 4 раза в сутки; 7–10 дней), а при их недостаточной эффективности — резервный антибиотик *бацитрацин* (по 125 тыс. МЕ 4 раза в сутки; 7–10 дней). Для предотвращения рецидивов болезни назначают *энтерол* в обычной дозировке.

6. По показаниям, может быть дополнительно назначено *адьювантное (вспомогательное) лечение*: а) энтеросорбенты (энтеросгель, энтеродез, смекта); б) регуляторы моторики (тримебутин — тримедат); в) препараты, уменьшающие метеоризм (эспумизан, метеоспазмил); г) противодиарейные препараты (имодиум — лоперамид); д) мукофальк (псиллиум) — препарат из оболочек семян подорожника (*Plantago ovata*), который по действию близок к пищевым волокнам; е) иммуномодуляторы (имунофан, галавит, гапон) и др. [1, 12, 21, 23].

7. Появилась рекомендация лечить тяжелые формы кишечного дисбиоза путем трансплантации каловых масс от здоровых людей («New England Journal of Medicine»), получившая наименование «Intestinal Microbiota Transplantation» (IMT). Метод состоит в том, что с помощью назодуоденального зонда вводят в кишечник человека раствор фекалий от здорового донора (1–2 процедуры). Восстановление нормомикробиоза отмечено в 94% случаев. Метод, безусловно, заслуживает внимания, хотя и не очень эстетичен.

Новые направления в учении о дисбиозе кишечника

I. Французские микробиологи из Национального института сельскохозяйственных исследований (INRA) выдвинули в 2009 году *гипотезу о существовании ключевой микробиоты толстой кишки, ее филометаболического ядра*, представленного доминирующими видами бактерий, которые встречаются у большинства здоровых людей. Это филометаболическое ядро было выделено при исследовании 17 здоровых людей 28–54 лет. В нем были представлены *Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Clostridium, Faecalibacterium, Streptococcus, Klebsiella, Veilonella, Escherichia, Peptostreptococcus* и др. Среди доминирующих видов бактерий преобладали 3 бактериальных типа: 1) *Fermicutes (Eubacterium, Faecalibacterium* и др.) — 100%; 2) *Bacteroides* — 100%; 3) *Actinobacteria (Bifidobacterium longum)* — 82%. Обращает на себя внимание отсутствие в этом перечне *Lactobacillus*, которые, как известно, колонизируют весь желудочно-кишечный тракт — от желудка до толстой кишки.

Авторы гипотезы полагают, что *физиологическая роль филометаболического ядра микробиоты толстой кишки состоит в регуляции метаболических процессов в кишечнике*. Эта концепция, обоснованность которой еще предстоит доказать, нацелена в первую очередь на оценку метаболической активности основных функциональных групп микробиоты. Было показано, например, что *при целиакии и язвенном колите* повышается количество бутират-продуцирующих бактерий, выполняющих ведущую роль в энергетическом обеспечении кишечного эпителия, в связи с чем в их лечении целесообразно использовать масляную кислоту и инулин как новый класс терапевтических агентов — *метабиотиков* [17, 59].

II. *Концепция о симбионтном пищеварении, выдвинутая в 2013 году, и ее значение в пищеварительном процессе*. Авторы этой концепции — российские гастроэнтерологи и микробиологи — полагают, что микрофлора кишечника, прежде всего толстой кишки, обладает протеолитической, липолитической и амилолитической активностью. Тем самым она вносит существенный вклад в механизм собственного пищеварения, осуществляемого ферментами пищеварительных соков желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки, расширяя возможности переваривания и усвоения ингредиентов пищи в толстой кишке, где собственное пищеварение практически отсутствует. Они считают, что включение симбионтного пищеварения в механизм собственного пищеварения в значительной мере расширяет и дополняет его функциональные возможности.

При различных заболеваниях наблюдаются признаки толстокишечного дисбиоза, сопровождающиеся нарушением симбионтного пищеварения. Основой восстановления эубиоза толстой кишки и симбионтного пищеварения служит применение про-, пре- и синбиотиков [27, 28].

Обе концепции безусловно представляют научный интерес. Однако требуется еще длительная и кропотливая работа гастроэнтерологов, микробиологов, физиологов и генетиков для подтверждения их достоверности и научной значимости.

Литература:

1. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции. *Consilium medicum*. 2008. № 8. С. 86–92.
2. Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. Санкт-Петербург, 2000.
3. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. Т. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки. *Вестн. клуба панкреатол.* 2009. № 1. С. 86–90.
4. Белоус С. С., Халиф И. Л., Коренева Т. К., Конович Е. А. Влияние пробиотиков на состав микрофлоры толстой кишки и уровень сывороточных цитокинов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Фарматека*. 2015. № 15. С. 44–57.
5. Билибин А.Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека. *Клин. мед.* 1970. № 2. С. 7–12.
6. Билибин А.Ф. Проблема дисбактериоза в клинике. *Терапевт. архив*, 1967. № 11. С. 21–28.
7. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника, как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва, 2007.
8. Воробьев А. А., Абрамов Н. А., Бондаренко В. М., Шендеров Б. А. Дисбактериоз актуальная проблема медицины. *Вестн. РАМН*. 1997. № 3. С. 4–7.
9. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки (Материалы «круглого стола»). *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1999. № 2. С. 61–71.
10. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2011. № 5. С. 17–27.
11. Лыкова Е. А., Бондаренко В. М., Парфенов А. И., Мацулевич Т. В. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: патогенез, клиническое значение и тактика терапии. *Экспер. И клин. гастроэнтерол.* 2005. № 6. С. 51–57.
12. Малов В. А. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника. *Врач*. 2000. № 10. С. 16–19.
13. Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2004. № 9 (7). С. 59–64.
14. Митрохин С. Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему. *Инфекция и антимикробная терапия*. 2000. № 5. С. 15–17.
15. Михайлова Т. Л., Каминская Т. Ю., Румянцев В. Т. Биопрепараты и пищевые факторы в коррекции дисбактериоза. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1999. № 3. С. 67–70.
16. Отраслевой стандарт: «Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91.500 11.0004 от 9.06.2003.
17. Рапопорт С. И. Антибиотико-ассоциированный энтероколит. *Клин. мед.* 2004. № 1. С. 60–61.
18. Ситкин С. И, Ткаченко Е. И, Вахитов Т. Я. Филомитаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клин. мед.* 2015. № 40. С. 12–34.
19. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. 2-е русск. изд. Москва, 2000. 439 с.
20. Урсова Н. И. Иммунологическая функция интестинальной микрофлоры, ее нарушения и возможности коррекции. *Альманах клин. мед.* 2015. № 40. С. 35–46.
21. Циммерман Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. *Клин. мед.* 2013. № 1. С. 4–11.
22. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза. *Клин. мед.* 2005. № 12. С. 12–19.
23. Циммерман Я.С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндозоологическую систему «макроорганизм эндосимбионтные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). *Клин. фармакол. и тер.* 2015. № 2. С. 5–12.
24. Циммерман Я. С. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста. *Клин. мед.* 2005. № 4. С. 14–22.
25. Циммерман Я. С. О сущности понятия «дисбактериоз» (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2000. № 1. С. 81–84.
26. Циммерман Я С., Циммерман И. Я. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов. 4-е расшир. и перераб. изд. Пермь, 2014. С. 52–55.
27. Черешнев В. А., Циммерман Я. С., Морова А. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора. *Клин. мед.* 2001. № 9. С. 4–8.
28. Чернин В. В. Симбионтное пищеварение человека. Тверь, 2013.
29. Чернин В. В., Парфенов А. И., Бондаренко В. М. Симбионтное пищеварение человека: физиология, клиника, диагностика и лечение ее нарушений. Тверь, 2013.
30. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание, в 2 т. Москва, 1998.
31. Backhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005. Vol. 307, No 5717. P. 1915–1920.
32. Berlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, No 5. P. 334–339.
33. Blaser M. J., Falkow S. Исчезающая микробиота. пер. с англ.. *Клин. фармакол. и тер.* 2014. № 23 (4). С. 7–15.
34. Blum S., Schiffrin E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: Implication for probiotic bacteria? *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2003. Vol. 4, No 2. P. 53–60.
35. Bouhik Y., Alain S., Atter A. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 1327–1331.
36. Codling C., O'Mahony L., Shandahan F. A molecular analysis of fecal- and mucosal communities in irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55. P. 392–397.

37. Collins M. D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 69 (Suppl). P. 1052–1057.
38. Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005. Vol. 308. P. 1635–1638.
39. Fuller R., Gibson G. R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health. *Clin. Microbial. Infect.* 1998. Vol. 4. P. 477–480.
40. Guamer F., Malagelada J. R. Gut microflora in health and disease. *Lancet.* 2003. Vol. 361, No 9356. P. 512–519.
41. Hentges D. J. Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic press, 1995.
42. Huse S. M., Ye Y., Zhou Y., Fodor A. A. A core human microbiome as viewed through 16 Sr RNA sequence clusters. *PLoS one.* 2012. Vol. 7, No 6. P. e34242.
43. Jemberg C., Lofmark S., Edlung C., Janssen J. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010. Vol. 156. P. 3216–3223.
44. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends. Immunol.* 2005. Vol. 26, No 6. P. 326–333.
45. Macfarlane G. T. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. *CRC Press.* 1995. P. 1–18.
46. Magalhaes J. G., Tattoli I., Girardin S. E. The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin. Immunol.* 2007. Vol. 19, No 2. P. 106–115.
47. McFarland L. V., Bernosconi I. P. Энтерол (Saccharomyces boulardii): свойства нового биотерапевтического агента. *Клин. фармакол. И тер.* 1997. № 1. С. 38–45.
48. Nissle A. Über die Grundladyen einer neuen ursachligen Bekanfung der patologischen Darmflora. *Dtsch. Med. Wschr.* 1916. Vol. 42. P. 1181–1184.
49. Nustrat A., von Eichel Streiber C., Turner J. R. Clostridium difficile toxins A and B result in selected movement of teigh, junction-associated proteins from the membrane. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 114, No 4. P. 1644–1651.
50. O'Hara A. M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006. Vol. 7, No 7. P. 688–693.
51. Perdigon G., Fuller R., Roja R. Lactic acid bacteria and their effect in the immune system. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2001. Vol. 2, No 1. P. 27–42.
52. Pimental M., Chow E. V., Lin H. C. Eradication of small intestinal overgrowth reduce symptoms in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3501–3506.
53. Quigley E. Microflora modulation of motility. *J. Neurogastroenterol., Motil.* 2011. Vol. 17. P. 140–147.
54. Robin-Browne R. M. Bacterial infections of the small intestine and colon. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10. P. 68–75.
55. Saltzman I. R., Russel R. M. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr. Ther.* 1994. Vol. 20. P. 23–30.
56. Sekirov I., Russel S. L., Antunes R. C., Finley B. B. Gut microflora in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90, No 3. P. 859–904.
57. Shida K., Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trands. Immunol.* 2008. Vol. 29, No 11. P. 565–573.
58. Tannock G. W. Normal microflora. London: Chapman Hall, 1995.
59. Thornton G., O'Sullivan M., O'Sullivan D. Human intestinal probiotic bacteria production of antimicrobial factors. *Ir. J. Med. Sci.* 1993. Vol. 162, No 9. P. 363–368.
60. Top J., Mondot S., Levenez F. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009. Vol. 11, No 10. P. 2574–2584.
61. Toshes Ph. P., Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. *Slesinger. Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 1998. Vol. 2. P. 1523–1535.
62. Vinderola G. Proposed model: Mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007. Vol. 14, No 5. P. 485–492.

УДК 616.34-008.87(047.6)

doi: 10.33149/vkr.2019.04.06

RU Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, история изучения, терминология, диагностика, лечение

Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника — это клинко-лабораторный (клинко-микробиологический) синдром, развивающийся вторично при ряде заболеваний и клинических синдромов и характеризующийся

изменением количественного и качественного (видового) состава микробных ассоциаций (нормофлоры) в определенных биотопах (толстая и тонкая кишка) с транслокацией ее различных представителей в несвойственные им биотопы.

Основными причинами развития толстокишечного дисбиоза являются антибактериальная терапия с применением антибиотиков широкого спектра действия; гормональная терапия; применение цитостатиков; лучевая терапия; хирургические вмешательства на кишечнике; острые кишечные инфекционные заболевания (дизентерия, сальмонеллез и др.); иммунодефицитные состояния различного генеза; несбалансированное питание; дефицит пищевых волокон; избыточное потребление консервантов и ксенобиотиков; двигательные расстройства кишечника (хронический запор, диарея); психические стрессовые состояния и др.

Существуют прямые (бактериологические посе́вы) и косвенные (определение короткоцепочечных летучих жирных кислот методом газожидкостной хроматографии, дыхательные тесты и др.) методы диагностики дисбиоза кишечника.

Лечение дисбиоза («дисбактериоза») кишечника должно быть индивидуализированным и комплексным, учитывать его выраженность (степень), преимущественную локализацию (толстая, тонкая кишка), характер преобладающей условно-патогенной микрофлоры, наличие клинической симптоматики и ее характерные особенности. Принципиально важно адекватное лечение основного заболевания, ставшего причиной дисбиоза кишечника; восстановление нарушенных функций кишечника, его пристеночного (контактного, мембранного) и полостного пищеварения; повышение общей резистентности организма за счет восстановления его иммунологической и неспецифической защиты; коррекция собственно дисбиоза толстой и тонкой кишки. В лечении важны диета, кишечные антибиотики, про-, пребиотики, синбиотики. В последние годы шире применяется фекальная трансплантация.

УДК 616.34-008.87(047.6)

doi: 10.33149/vkp.2019.04.06

UA Вчення про дисбіоз («дисбактеріоз») кишечника: стан проблеми і нові тенденції

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: дисбіоз кишечника, історія вивчення, термінологія, діагностика, лікування

Дисбіоз («дисбактеріоз») кишечника — це клініко-лабораторний (клініко-мікробіологічний) синдром, що розвивається вторинно при ряді захворювань та клінічних синдромів і характеризується зміною кількісного і якісного (видового) складу мікробних асоціацій (нормофлори) у певних біотопах (товста і тонка кишка) із транслокацією її різних представників у невластиві їм біотопи.

Основними причинами розвитку товстокишкового дисбіозу є антибактеріальна терапія із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії; гормональна терапія; застосування цитостатиків; променева терапія; хірургічні втручання на кишечнику; гострі кишкові інфекційні захворювання (дизентерія, сальмонельоз та ін.); імунодефіцитні стани різного генезу; незбалансоване харчування; дефіцит харчових волокон; надмірне споживання консервантів і ксенобіотиків; рухові розлади кишечника (хронічний запор, діарея); психічні стресові стани та ін.

Існують прямі (бактеріологічні посіви) і непрямі (визначення коротколанцюгових летючих жирних кислот методом газорідної хроматографії, дихальні тести та ін.) методи діагностики дисбіозу кишечника.

Лікування дисбіозу («дисбактеріозу») кишечника має бути індивідуалізованим і комплексним, враховувати

його вираженість (ступінь), переважну локалізацію (товста, тонка кишка), характер переважної умовно-патогенної мікрофлори, наявність клінічної симптоматики та її характерні особливості. Принципово важливим є адекватне лікування основного захворювання, яке спричинило дисбіоз кишечника; відновлення порушених функцій кишечника, його пристінкового (контактного, мембранного) і порожнинного травлення; підвищення загальної резистентності організму за рахунок відновлення його імунологічного і неспецифічного захисту; корекція власне дисбіозу товстої і тонкої кишки. У лікуванні важливі дієта, кишкові антибіотики, про-, пребіотики, синбіотики. останнім часом ширше застосовується фекальна трансплантатія.

EN Study of intestinal dysbiosis (“dysbacteriosis”): state of problem and new trends

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: intestinal dysbiosis, history of study, terminology, diagnosis, treatment

Intestinal dysbiosis (“dysbacteriosis”) is a clinical and laboratory (clinical and microbiological) secondary syndrome that develops in a number of diseases and clinical syndromes and is characterized by changes in the quantitative and qualitative (species) composition of microbial associations (normal flora) in certain biotopes (large and small intestine) with the translocation of its various representatives into unusual biotopes.

The main causes of the development of colic dysbiosis are: antibacterial therapy with the use of broad-spectrum antibiotics; hormone therapy; use of cytostatics; radiation therapy; bowel surgery; acute intestinal infectious diseases (dysentery, salmonellosis, etc.); immunodeficiency states of various genesis; unbalanced nutrition; lack of dietary fiber; excessive consumption of preservatives and xenobiotics; intestinal movement disorders (chronic constipation, diarrhea); mental stress conditions, etc.

There are direct (bacteriological cultures) and indirect (determination of short-chain volatile fatty acids by gas-liquid chromatography, respiratory tests, etc.) methods for diagnosing intestinal dysbiosis.

Treatment of intestinal dysbiosis (“dysbacteriosis”) should be individualized and complex, taking into account its severity (degree), preferential localization (colon, small intestine), nature of the prevailing conditionally pathogenic microflora, presence of clinical symptoms and its characteristic features. Adequate treating of the underlying disease that caused intestinal dysbiosis; restoration of the impaired functions of the intestine, its parietal (contact, membrane) and abdominal digestion; increasing the overall resistance of the organism due to the restoration of its immunological and non-specific protection; correction of dysbiosis of the colon and small intestine are crucial. Diet, intestinal antibiotics, pro-, prebiotics, synbiotics are important components of treatment. In recent years, fecal transplantation has been more widely applied.

Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку

Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 18

Протягом багатьох років роль імунної системи розглядали з позиції участі її у протиінфекційному захисті. Однак на початку 1960-х років було висунуто гіпотезу о центральній ролі імунітету в елімінації клітин. На теперішній час накопичена велика кількість матеріалу, завдяки якому імунну систему розглядають як регуляторну, яка тісно пов'язана з нервовою та ендокринною системами, функції яких полягають не тільки в захисті організму від інфекційного агента, але й збереженні показників гомеостазу. Таким чином, існують щільні стосунки між системою імунітету та іншими регуляторними системами організму [6]. Одними з таких посередників, які мають універсальне значення та забезпечують зв'язки між існуючими системами, є цитокіни. На відміну від екзогенних модулаторів (хімічного, бактеріального або рослинного походження) ефекти цитокінів досягаються через специфічні рецептори, тобто вони є природними регуляторами функціональної активності різних типів клітин [13]. Таким чином, однією з важливих функцій системи цитокінів є забезпечення узгоджуваної дії імунної, ендокринної та нервової систем у відповіді на стрес [9].

На теперішній час доведено існування понад сотні цитокінів, які беруть участь у багатьох процесах в організмі [12]. Цитокіни тісно пов'язані між собою та утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокінову мережу, для функціонування якої притаманні деякі загальні риси. А саме, цитокінова мережа функціонує здебільшого після антигенної стимуляції. Це обумовлено характером функціонування її генів: всі гени є індукцибельними, тобто їх активація відбувається під впливом індукторів, якими виступають транскрипційні фактори, що взаємодіють з посиленними послідовностями регуляторної

ділянки гену. Індукторами синтезу цитокіну та експресії його рецептора слугують ті ж самі фактори, що обумовлюють переважно локальний характер дії цитокінів [8, 10].

Цитокіни розглядають як «мікроендокринну систему» у зв'язку з тим, що вони володіють потрібним механізмом впливу. По-перше, впливають на клітину — продуцент (аутокринний вплив); по-друге, впливають на сусідні (прилегли) до клітини — продуценту клітини (паракринний вплив). По-третє, впливають на віддалені клітини органів та тканин (ендокринний вплив) [6]. Більшість цитокінів має широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їх синтезом та секрецією різними типами клітин [13].

Однією з умовно поділених груп є прозапальні цитокіни, до яких відносять фактор некрозу пухлин (ФНП) α та інтерлейкін (ІЛ) 1 β . ФНП (α та β) та ІЛ-1 β — цитокіни з цитотоксичною і регуляторною дією [10]. Вони є одними з основних медіаторів апоптозу, запалення та імунної відповіді. Їх продуцентами виступають переважно моноцити та макрофаги, але можлива їх продукція іншими типами клітин — ендотеліальними, огрядними, дендритними клітинами, фібробластами, кардіоміоцитами, стромальними клітинами червоного кісткового мозку, клітинами нейроглії та жирової тканини (адипоцитами) [13, 23]. При цьому стимуляторами синтезу служать ліпополісахариди клітинної стінки та антигени різних мікроорганізмів, пухлинні клітини, віруси, мітогени, активатори протеїнкінази С тощо. Зі свого боку, ФНО- α стимулює виділення каскаду ендогенних медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, колоній-стимулюючих факторів, інтерферонів тощо) із різних клітин. Також він посилює фагоцитарну

активність та цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів, чинить пряму дію на диференціювання Т- і В-клітин [23].

Окрім того встановлено, що ФНП- α чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і дейодиназну активність у щитоподібній залозі (ЩЗ). Експресія ФНП- α збільшується при ожирінні та позитивно корелює з масою жирової тканини та інсулінорезистентністю.

Серед імунорегуляторних медиаторів особливе місце посідає ІЛ-18; він є одним із ключових цитокінів, який втягнуто до формування набутого та уродженого імунітету [14]. Тобто ІЛ-18 бере участь в активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-клітин, макрофагів, дендритних клітин та сприяє формуванню ефективної протиінфекційної і протипухлинної імунної відповіді [18]. В цілому, слід визначити, що у зв'язку з наявністю різноманітних напрямків дії цього цитокіну, він бере участь не тільки у захисних реакціях організму, але й в патогенезі багатьох захворювань, які супроводжуються хронічним запаленням, автоімунним компонентом і деструкцією тканин [14]. При цьому доведено, що надлишок ІЛ-18 *in vitro* може стимулювати експресію молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM), тобто бере участь у процесі інфільтрації тканини імунокомпетентними клітинами [18].

Таким чином, неспецифічність та багатоспрямованість дії цитокінів дозволяє визначати їхню діагностичну цінність та прогностичне значення при перебігу багатьох захворювань внутрішніх органів.

В такому разі є доцільним визначення ролі ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), що перебігає у молодих пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Вибір даних захворювань та контингенту пацієнтів обумовлений рядом факторів. Так, серед патологій ендокринної системи АІТ посідає провідне місце. При цьому ключове значення в патогенезі захворювання належить дисфункції імунорегуляторних механізмів, зокрема дисбалансу в системі цитокінів [3, 9, 21]. Автоімунні захворювання ЩЗ зустрічаються у 2–5% загальної популяції. Розповсюдженість носійства антитіл до тиреопероксидази в популяції становить близько 12% [21]. Гіперфункцію ЩЗ визначають у 2% жінок; серед чоловіків вона реєструється приблизно у 10 разів рідше [7]. За даними G. A. Brent і співавт., до 80% усіх випадків тиреотоксикозу зумовлено дифузним токсичним зобом (ДТЗ) [16]. В основі патогенезу захворювання лежать генетичні фактори та вплив тригерів довкілля, що призводить до порушення експресії генів до специфічних імунних клітин [9, 11]. В той самий час є доведеним, що ключовим етапом патогенезу автоімунного процесу в ЩЗ є синтез антитіл, які її стимулюють, зв'язуються з рецепторами тиреотропного гормону та активують його. Одна з провідних ролей у даному процесі належить системі цитокінів. В низці досліджень продемонстровано позитивний взаємозв'язок між ступенем активності автоімунних процесів у ЩЗ і вмістом у сироватці крові прозапальних (ІЛ-1 α , ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18, γ -інтерферон тощо) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів,

а також вмістом антитіл до рецептору тиреотропного гормону [1–3, 15, 22].

У дослідженні J. A. Zhang і співавт. (2006) було встановлено, що середні рівні ІЛ-12 і ІЛ-8 у хворих з ДТЗ були значно більшими, ніж у групі контролю. Також автори довели позитивні кореляції між вмістом ІЛ-12, ІЛ-8 і рівнем тиреоїдстимулюючих антитіл. Є дані щодо впливу окремих цитокінів безпосередньо на клітини ЩЗ: показана здатність ФНП- α інгібувати тиреоїдний метаболізм [4, 5, 19]. Також було встановлено зв'язок між поліморфізмом гена ФНП- α і ДТЗ [22].

J. H. Jung і співавт. (2016) надали результати метааналізу 10 досліджень, які довели взаємозв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 зі схильністю до автоімунного ураження ЩЗ. Не виключається, що зміни активності деяких цитокінів залежать у більшості випадків від функціонального стану ЩЗ, а не від активності автоімунного процесу. У той самий час, зміни у цитокіновому каскаді можуть залежати від супутньої патології, особливо коли ця патологія має хронічний перебіг та імунні механізми утворення [1, 3, 10, 17].

Метою роботи було визначення ролі та прогностичного значення ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18 у хворих молодого віку з поєднаним перебігом АІТ та ГЕРХ.

Матеріали та методи дослідження. До роботи було залучено 113 хворих з ГЕРХ, яка у 83 випадках перебігала в поєднанні з АІТ та у 30 — ізольовано. Вік хворих коливався від 18 до 25 років (середній вік — $(22,1 \pm 2,11)$ роки) з гендерними особливостями — переважали жінки: 61 особа (73,5%) — основна група та 22 (73,3%) — група порівняння. Тривалість ГЕРХ і АІТ була в межах від «вперше встановлено» до трьох років. Молодий вік хворих та короткий анамнез захворювання були результатом залучення до роботи студентської спільноти, представники якої навчалися в різних вузах міста.

Опитування і огляд пацієнтів проводили за загальноприйнятою стандартною методикою. При встановленні діагнозу ГЕРХ використовували рекомендації Монреальського консенсусу (2006). Форму захворювання з урахуванням візуальних змін (нерозивна чи ерозивна) оцінювали при проведенні фіброгастроуденоскопії (система «Fuginon»); при цьому опиралися на рекомендації Лос-Анджелеської класифікації. Взяття 3–4 шматочків біоптатів із слизової оболонки стравоходу дозволяло провести гістоморфологічне дослідження.

При встановленні діагнозу АІТ оцінювали пальпаторні та інструментальні зміни у ЩЗ, показники тесту на антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, її функцію — за результатами вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину (Т4) та вільного трийодтироніну (Т3). Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували за стандартною методикою.

Вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α визначали в периферійній крові методом імуноферментного аналізу при використанні комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно наданих методик.

Показники норми отримували при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку, статі та соціальної належності (студенти).

Від кожного пацієнта була отримана письмова згода на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавством України щодо охорони здоров'я та Гельсінською декларацією (2000), директиви ЄС 86/609 про участь людей у медично-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1. Оцінку статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах проводили шляхом аналізу розподілу досліджуваних показників за допомогою W-критерію Шапіро – Уїлка, а однорідність дисперсій – критерію Левена. Рівень статистичної значимості брався не нижче за 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. При оцінці скарг хворих було встановлено, що основною проявою ГЕРХ була печія різного ступеню виразності, тривалості та частоти появи (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика та частота зустрічальності основних клінічних симптомів ГЕРХ у хворих основної групи та групи порівняння

Клінічна ознака	Основна група (n=83)	Група порівняння (n=30)
Печія	83–100%	30–100%
Болі в епігастральній ділянці	9–10,8%	2–6,7%
Дисфагія	7–8,4%	2–6,7%
Нудота	11–13,3%	3–10,0%
Відрижка	41–49,4%	4–13,3%
Осиплість голосу	5–6%	1–3,3%

Щодо характеристики «інтенсивність печії» слід визначити, що у 32 випадках (38,6%) основної групи та 11 (36,7%) групи порівняння вона мала помірну інтенсивність; у 37 (44,6%) та 15 (50,0%) відповідно – слабку. Виражена печія була притаманна 14 (16,9%) та 4 (13,3%) пацієнтам досліджених груп. Поява печії не залежала від часу доби: у денні часи вона реєструвалася у 71,1% та 63,3% осіб відповідно; вночі на неї скаржилося 49,4% та 36,7% хворих відповідно. Щодо частоти появи основного симптому, то у 54,2% та 56,7% хворих відповідно вона спостерігалась кожного дня, в іншому разі – 2–3 рази на тиждень.

Проведена фіброгастродуоденоскопія дала змогу констатувати наявність двох основних форм ГЕРХ: ерозивної (22,9% в основній групі та 30,0% – в групі порівняння) та неерозивної (77,1% та 70,0% відповідно).

Кількість антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну було збільшено у понад 3 рази у всіх

пацієнтів з АІТ; однак рівні тиреотропного гормону, вільних Т3 та Т4 не перевищували норму. Тобто АІТ на етапі спостереження пацієнтів мав еутиреоїдний стан. На нашу думку, відсутність змін в показниках гормонів ЩЗ у означених хворих була результатом короткого анамнезу захворювання та нетривалого періоду загострення процесу.

Вміст окремих прозапальних цитокінів у сироватці крові було підвищено у всіх пацієнтів, однак їх коливання відрізнялися між групами (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень показників імунних індикаторів запалення у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та ізольованим ГЕРХ

Цитокін (пг/мл)	Основна група (n=83)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=20)
ФНП-α	7,6 (5,9; 9,8)	5,2 (4,2; 6,9)	1,7 (0,91; 2,4)
ІЛ-1β	29,8 (21,9; 35,4)	17,3 (15,9; 19,1)	4,5 (3,1; 6,3)
ІЛ-18	1761,5 (1451,7; 2876,9)	614,6 (521,9; 721,8)	229,4 (198,31; 269,37)

Тобто в активну стадію захворювання відбувалося збільшення рівня прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1β внаслідок персистування системного запального процесу в слизовій оболонці стравоходу. Вірогідне збільшення вмісту даних показників при приєднанні АІТ можна пояснити наявністю запального процесу в ЩЗ, навіть при латентному перебігу захворювання. В такому разі різниця між показниками прозапальних цитокінів є наслідком додаткової активації імунного ланцюга запального процесу, що виникає на тлі імунозалежної патології.

При ерозивній формі езофагіту вміст ФНП-α та ІЛ-1β перевищував середні показники по групах та становив 37,4 (30,7; 53,2) пг/мл та 21,4 (17,3; 25,1) пг/мл відповідно для ІЛ-1β та 8,9 (7,4; 9,8) пг/мл і 6,7 (5,9; 6,9) пг/мл відповідно для ФНП-α. Означені результати можна пояснити тим, що наявність ерозивного процесу в стравоході є результатом залучення не тільки слизової оболонки, але й підслизового шару стінки органу, тобто більшого утягування тканин до патологічного процесу. Окрім того, навколо ерозії відбувається формування запального валу, який складається з макрофагів та лейкоцитів; останні є продуцентами даних інтерлейкінів.

В той же час вміст ІЛ-1β та ФНП-α не залежав від кількості ерозій у слизовій оболонці.

ІЛ-1β та ФНП-α є основними медіаторами місцевих запальних реакцій та загальної гострофазової відповіді, які пов'язані з мікробною інвазією, імунним запаленням та ушкодженням тканин. Біологічна дія ІЛ-1β та ФНП-α забезпечена їх активним залученням до розвитку комплексу захисних реакцій організму, які спрямовані на обмеження інфекції, елімінацію мікроорганізмів, відновлювання цілісності ушкоджених тканин [1, 4]. Тобто виникає каскад

подій, який провокує піроптоз та запальну загибель клітин. В такому разі, з одного боку, підвищення вмісту даних цитокінів є неспецифічною захисною реакцією організму, тобто вони є основними медіаторами гострофазової відповіді; з іншого — при тканинному ушкодженні та неадекватності місцевих захисних механізмів приєднується їхня системна дія: вони стимулюють функцію лейкоцитів (Т- і В-лімфоцитів), посилюють синтез інших ІЛ, модулюють репаративні процеси [4, 22]. В такому разі підвищення вмісту ІЛ-1 β та ФНП- α у наших пацієнтів є як закономірною реакцією на запальний процес у слизовій оболонці стравоходу при ГЕРХ, так і результатом підвищення їх синтезу при імунному запаленні у ШЗ. З іншого боку, високу активність даних цитокінів можна пояснити молодим віком пацієнтів. Для цієї вікової категорії є характерним максимальні прояви всіх систем трикутника гомеостазу організму (гіперреактивна відповідь), тим самим запальний процес є не тільки високо активним, але й активно стимулює протизапальні механізми, тобто репарацію тканин.

Вміст ІЛ-18 у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ дорівнював 1761,5 (1451,7; 2876,9) пг/мл, що перевищувало показник норми майже у 8 разів ($p < 0,05$) та, на нашу думку, було результатом нашарування аутоімунного компонента запалення при АІТ. У хворих на ізольований ГЕРХ вміст ІЛ-18 також перевищував норму майже у 2,7 рази, що можна пояснити його прозапальними властивостями та участю імунної системи у відповіді. В той самий час вміст ІЛ-18 не залежав від форми ураження слизової оболонки стравоходу.

Показники ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18 не корелювали з віком, статтю та тривалістю захворювання.

Проведено вивчення залежності між рівнем ФНП- α в периферичній крові та вмістом тиреотропного гормону. Однак, на відміну від результатів інших науковців, нами така залежність не виявлена. Це, ймовірно, обумовлено відсутністю його коливань у наших пацієнтів (еутиреоїдний стан) через

короткий анамнез захворювання. В той же час можна очікувати, що прогресування АІТ на тлі хронічного перебігу ГЕРХ може сприяти порушенню синтезу гормонів, тим самим в подальшому призводити до формування гіпофункції органу. Тобто порушення функції ШЗ відбуватиметься не тільки за рахунок запального процесу в залозі, але й внаслідок запального процесу в стравоході, що супроводжується підвищенням рівня ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18. Ця теза потребує подальшого дослідження та контролю за активністю запального процесу як з боку слизової оболонки стравоходу, так і ШЗ.

Оскільки хронічне системне запалення є механізмом прогресування таких поєднаних нозологічних одиниць, то значення має і зниження або втрата толерантності імунної системи, що потребує подальшого вивчення.

Висновки. Перебіг ГЕРХ в осіб молодого віку супроводжується підвищеним синтезом ФНП- α та ІЛ-1 β внаслідок розвитку процесів системного запалення, показники яких достовірно збільшуються при приєднанні АІТ.

Підвищення вмісту прозапальних цитокінів та залежність їх вмісту від морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу у хворих молодого віку на ГЕРХ та АІТ є результатом розвитку загальної гострофазової відповіді та її місцевого посилення при формуванні ерозій.

У хворих на ізольовану ГЕРХ відбувається підвищення вмісту ІЛ-18 — цитокіну, який опосередковує системний запальний процес у слизовій оболонці стравоходу. При приєднанні АІТ рівень ІЛ-18 вірогідно збільшується, що обумовлено участю даного цитокіну в імунних реакціях, а саме в формуванні аутоімунної відповіді.

Перспективою подальших досліджень є поглиблення вивчення поєданого перебігу ГЕРХ та АІТ з подальшим прогнозуванням їх перебігу та впливом протеолітичної активації прозапальних цитокінів на клінічні та морфологічні прояви захворювання.

Література:

1. Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Кетлинский С. А. Туморнекротизирующий фактор-альфа в сыворотке крови и его связь с возрастными особенностями клинического течения болезни Грейвса. *Мед. иммунология*. 2000. Т. 2. № 3. С. 345–350.
2. Грязнова М. А., Хамнуева Л. Ю. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы (обзор В). *Здоровье и образование в XXI веке (Health And Education Millennium)*. 2017. Т. 19, № 7. С. 33–39.
3. Гусева Е. Ю. Иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2009. 14 с.
4. Здор В. В., Маркелова Е. В. Патогенетическая роль системы цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2013. Т. 9, № 4. С. 27–30.
5. Казаков С. П. Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2010. Т. 12, № 6. С. 559–564.
6. Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007. 226 с.
7. Кравченко В. І., Постол С. В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. Т. 35, № 3. С. 26–31.
8. Харинцев В. В., Серебрякова О. В., Серкин Д. М., Маложик Л. П., Харинцева С. В., Сизоненко В. А. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016. № 2. С. 33–40.

9. Ткаченко В. І., Максимець Я. А. Фактори ризику виникнення і прогресування аутоімунних захворювань щитовидної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-ліття. *Семейная медицина*. 2017. № 5 (73). С. 21–28.
10. Фролова А. В., Родионова Т. І. Роль цитокинів в розвитку ураження серцево-судинної системи при дифузному токсичному зобі. *Фундаментальні дослідження*. 2014. № 7, Ч. 2. С. 412–418.
11. Чекаліна Н. І., Казаков Ю. М., Петров Є. Є. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2012. № 4. С. 229–232.
12. Черенько С. А., Матвеева С. Л. Кореляції між клінічним теченням туберкульозу легких, функцією щитовидної залози і деякими цитокинами. *Український пульмонологічний журнал*. 2011. № 2. С. 3–5.
13. Чуклін С. Н., Переяслов А. А. Інтерлейкіни. Львів: Ліга-Пресс, 2005. 481 с.
14. Якушенко Е. В. Інтерлейкін 18: біологічні ефекти і перспективи клінічного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибірськ, 2012. 22 с.
15. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid auto antibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br. J. Biomed Sci.* 2007. Vol. 64, No 4. P. 164–167.
16. Brent G. A. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, No 24. P. 2594–2605.
17. Chen R. H., Chen W. C., Wang T. Y. Lack of association between pro-inflammatory cytokine (IL-6, IL-8 and TNF-alpha) gene polymorphisms and Graves' disease. *Int. J. Immunogenet.* 2015. Vol. 32, No 6. P. 343–347.
18. Merendino R. A., Di Pasquale G., Sturniolo G. C., Rullo A., Albanese V., Minciullo P. L., Di Mauro S., Gangemi S. Relationship between IL18 and sICAM1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations. *Immunol. Lett.* 2003. Vol. 85. P. 257–260.
19. Nakkuntod J., Wongsurawat T., Charoenwongse P. Association of TNF-alpha, TNF-beta, IFN-gamma and IL-1Ra gene polymorphisms with Graves' disease in the Thai population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 24, No 4. P. 207–211.
20. Sgarbi J. A., Maciel R. M. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arc. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. Vol. 53, No 1. P. 5–14.
21. Shiau M. Y., Huang C. N., Yang T. P. Cytokine promoter polymorphisms in Taiwanese patients with Graves' disease. *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40, No 3–4. P. 213–217.
22. Thomson A. W., Lotze M. T. *The Cytokine Handbook*. London; San Diego: Academic Press, 2009.

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3

doi: 10.33149/vkr.2019.04.07

UA **Діагностична цінність і прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу і прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку**

Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, аутоімунний тиреоїдит, патогенез, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 18

Цитокіни розглядають як «мікроендокринну систему» у зв'язку з тим, що вони володіють потрійним механізмом впливу. По-перше, впливають на клітину — продуцент (аутокринний вплив); по-друге, впливають на сусідні (прилеглі) до клітини — продуценту клітини (паракринний вплив); по-третє, впливають на віддалені клітини органів та тканин (ендокринний вплив). Більшість цитокинів має широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їх синтезом та секрецією різними типами клітин.

Метою роботи було визначення ролі та прогностичного значення фактору некрозу пухлин (ФНП) α , інтерлейкіну (ІЛ) 1 β та ІЛ-18 у хворих молодого віку з поєднаним перебігом аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали і методи. У роботі взяли участь 83 пацієнта — студенти із встановленою ГЕРХ і АІТ. Середній вік по групі становив (22,1 \pm 2,11) роки. Група порівняння була представлена 30 хворими аналогічного віку з ізольованою ГЕРХ. Методом імуноферментного аналізу досліджувався вміст ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18.

Результати. При оцінці скарг хворих було встановлено, що основною проявою ГЕРХ була печія різного ступеню вираженості, тривалості та частоти появи. Показано, що перебіг ГЕРХ відбувається на тлі розвитку системної запальної реакції (підвищення синтезу прозапальних цитокинів ІЛ-1 β і ФНП- α), а також залежить від форми езофагіту: більш виражене при ерозивному варіанті ураження слизової оболонки стравоходу. Одночасно відзначено збільшення синтезу ІЛ-18, яке при ізольованому ГЕРХ пов'язане із загальною запальною реакцією, а при приєднанні АІТ — включенням імунних механізмів. Проведено вивчення залежності між рівнем ФНП- α в периферичній крові та вмістом тиреотропного гормону. Однак, на відміну від результатів інших науковців, авторами така залежність не виявлена.

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3
doi: 10.33149/vkr.2019.04.07

RU **Диагностическая ценность и прогностическое значение иммунных индикаторов воспаления в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста**

Т. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет,
Украина

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, патогенез, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , интерлейкин 18

Цитокины рассматривают как «микроэндокринную систему» в связи с тем, что они обладают тройным механизмом воздействия. Во-первых, влияют на клетку — продуцент (аутокринное воздействие); во-вторых, влияют на соседние (прилегающие) к клетке — продуценту клетки (паракринное воздействие); в-третьих, влияют на отдаленные клетки органов и тканей (эндокринное воздействие). Большинство цитокинов имеют широкий спектр биологической активности, что связано с их синтезом и секрецией различными типами клеток.

Целью работы было определение роли и прогностического значения фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ-18 у больных молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. В работе приняли участие 83 пациента — студенты с установленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и АИТ. Средний возраст по группе составил ($22,1 \pm 2,11$) года. Группа сравнения была представлена 30 больными аналогичного возраста с изолированной ГЭРБ. Методом иммуноферментного анализа исследовалось содержание ФНО- α , ИЛ- 1β и ИЛ-18.

Результаты. При оценке жалоб больных было установлено, что основным проявлением ГЭРБ была изжога разной степени выраженности, продолжительности и частоты появления. Показано, что течение ГЭРБ происходит на фоне развития системной воспалительной реакции (повышение синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ- 1β и ФНО- α), а также зависит от формы эзофагита: более выражено при эрозивном варианте поражения слизистой оболочки пищевода. Одновременно отмечено увеличение синтеза ИЛ-18, которое при изолированном ГЭРБ связано с общей воспалительной реакцией, а при присоединении АИТ — с включением иммунных механизмов. Проведено изучение зависимости между

уровнем ФНО- α в периферической крови и содержанием тиреотропного гормона. Однако, в отличие от результатов других ученых, авторами такая зависимость не выявлена.

EN **Diagnostic and prognostic value of immune indicators of inflammation in the course and progression of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people**

T. M. Pasiieshvili

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, tumor necrosis factor α , interleukin 1β , interleukin 18

Cytokines are considered as “microendocrine system” due to the fact that they have a triple mechanism of action. First, they affect the cell-producer (autocrine effect); secondly, they influence neighboring (adjacent) cells (paracrine effect); thirdly, they affect the distant cells of organs and tissues (endocrine effect). Most cytokines have a wide range of biological activity, which is associated with their synthesis and secretion of various types of cells.

Aim of study was to determine the role and prognostic values of tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 1β and IL-18 in young patients with autoimmune thyroiditis (AIT) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. Study involved 83 patients (students) with GERD and AIT. The average age for the group was 22.1 ± 2.11 years. The comparison group was represented by 30 patients of similar age with isolated GERD. The enzyme immunoassay was used to study the content of TNF- α , IL- 1β and IL-18.

Results. Upon evaluating the complaints of patients, it was found that the main manifestation of GERD was heartburn of varying severity, duration and frequency of occurrence. It has been shown that the course of GERD occurs against the background of the development of a systemic inflammatory reaction (increased synthesis of proinflammatory cytokines IL- 1β and TNF- α), and also depends on the form of esophagitis: more pronounced in the erosive variant of the mucous membrane of the esophagus. At the same time, there was an increase in the synthesis of IL-18, which, with isolated GERD, is associated with a general inflammatory reaction, and with the addition of AIT, the inclusion of immune mechanisms. Relationship between the level of TNF- α in peripheral blood and the content of thyroid-stimulating hormone was studied. However, unlike the results of other scientists, the authors have not identified such a relationship.

Сроки разрешения механической желтухи после антеградных и ретроградных декомпрессивных операций при механической желтухе разного генеза

В. И. Подолужный¹, Н. В. Заруцкая², К. А. Краснов²

¹Кемеровский государственный медицинский университет;

²Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: механическая желтуха, микрохолецистостома, чрескожная холангиостома, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, транспапиллярный дренаж

Введение

Механическая желтуха — частая хирургическая патология [13]. Основной причиной ее развития являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злокачественные опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые встречаются с частотой 9–10 на 100 000 населения и составляют около 15% всех опухолей желудочно-кишечного тракта [4, 5, 9, 21, 24]. Отмечается рост числа больных раком поджелудочной железы [20, 22], при этом в 60–80% опухоль локализуется в головке [10].

При механической желтухе большинство авторов предпочитают двухэтапное лечение [7, 10, 17, 18, 23]. На первом этапе целесообразна малоинвазивная декомпрессивная операция (чрескожная или ретроградная) и на втором — радикальное вмешательство [1, 2, 11, 14]. Среди малоинвазивных операций широко применяют как ретроградные, так и антеградные (холангио- или холецистостомию) вмешательства, включая стентирование [24]. В последние годы появляется много сообщений о наложении чрескожных чреспеченочных холангиостом (ЧЧХС) [3, 6, 11, 12, 25], причем холангиостомы дополняют стентированием общего желчного протока [1]. Рекомендуется раннее чрескожное стентирование гепатикохоледоха после наложения ЧЧХС [8]. При невозможности выполнения эффективного ретроградного вмешательства по отведению желчи в двенадцатиперстную кишку используют малотравматичные антеградные способы наружного отведения желчи. Причем ряд авторов не видят разницы, а другие отмечают ее существование относительно сроков разрешения печеночной недостаточности

при разных декомпрессиях [6, 8, 15, 16]. Необходимо при ретроградном и перкутанном эндобилиарном вмешательстве определиться с наиболее оптимальным способом разрешения механической желтухи и печеночной недостаточности.

Цель исследования — определить в сравнительном аспекте эффективность различных малоинвазивных декомпрессивных операций при механической желтухе разного генеза.

Материалы и методы

У 135 больных с механической желтухой на почве опухоли головки поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования выполнено наложение ЧЧХС — 65 человек и микрохолецистостомы (МХС) — 70 человек.

У 643 больных с механической желтухой на фоне ЖКБ выполнена эндоскопическая ретроградная декомпрессия (493 человек) и чрескожное дренирование билиарного тракта под контролем ультразвукового исследования (150 человек). При перкутанных вмешательствах у 97 пациентов сформирована МХС и у 53 — холангиостома. При ретроградном вмешательстве на фоне ЖКБ выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) (246 человек) и ЭПСТ с транспапиллярным дренированием (247 человек). При ЖКБ оценивались сроки разрешения желтухи и темп среднесуточной нормализации показателей билирубина сыворотки крови у пациентов с опухолью головки поджелудочной железы. В исследовании использованы методы описательной статистики: объем выборки (n), средняя (M), ошибка среднего (m). Для проверки гипотез о статистической достоверности различий средних значений

в независимых выборках использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS STATISTICA.V.24.

Результаты и обсуждение

При использовании ретроградных декомпрессий на фоне ЖКБ нормализация уровня билирубина сыворотки крови у больных с механической желтухой средней степени тяжести выявлена через 10–16 суток и при желче­стазе тяжелой степени наступала к 25–32-м суткам. Сочетание ЭПСТ с транспапиллярным дренированием разрешало желтуху на 6–7 суток раньше по сравнению с изолированной ЭПСТ. При желче­стазе легкой степени таких различий не выявлено, после ретроградных вмешательств желтуха у этой группы больных разрешалась в течение 3–4 суток как без дренажа, так и с транспапиллярным дренированием

Чрескожные декомпрессивные вмешательства показали, что при желче­стазе средней и тяжелой степени на фоне ЖКБ разрешение желтухи продолжалось 18–29 суток, при этом оно было быстрее на 7–10 суток после наложения холангиостом. Так, при исходном уровне билирубина 100–200 мкмоль/л после холецистостомии нормализация уровня билирубина сыворотки крови наступала к (28,3±1,03) суток, а после холангиостомии к (18,3±1,16) суток (p<0,05). У пациентов с желтухой легкой степени таких различий не выявлено, нормализация показателей билирубина сыворотки крови в обеих группах наблюдалась в течение 8–11 суток.

Наилучший декомпрессивный эффект после ЭПСТ с транспапиллярным дренированием связан, видимо, с сохранением перистальтической активности гепатикохоле­доха и присасывающим действием двенадцатиперстной кишки, поэтому антеградные декомпрессии менее эффективны у большинства обследованных. Холангиостомы при ЖКБ приближаются по эффективности к ретроградной декомпрессии только при механической желтухе тяжелой степени, что, видимо, связано с воспалительными (холангитическими) изменениями в стенках билиарного дерева и снижением перистальтической активности желчных протоков. Холецистостомы наименее эффективны из-за холецистолитиаза и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря.

При перкутанных декомпрессивных вмешательствах у больных с опухолью головки поджелудочной железы и легкой степенью желче­стаза не выявлено различий в скорости нормализации показателей после МХС и ЧЧХС. У пациентов с желтухой средней и тяжелой степени больший темп нормализации показателей наблюдался в первую послеоперационную неделю после МХС. В течение второй недели это преимущество сохранялось при исходном уровне билирубина 101–200 мкмоль/л (табл. 1, 2).

Таблица 1

Средняя скорость снижения уровня билирубина сыворотки крови за сутки в первую неделю декомпрессии при разном исходном уровне желче­стаза после наложения МХС и холангиостомы

Исходный уровень билирубина сыворотки крови, мкмоль/л	МХС, М±м	ЧЧХС, М±м	р
До 100	4,9±1,8 (n=7)	5,1±1,8 (n=3)	0,660
101–200	18,2±8,7 (n=29)	6,7±4,6 (n=14)	0,001
201–300	21,8±4,1 (n=25)	8,5±4,7 (n=36)	0,0001
Более 300	49,2±13,1 (n=9)	21,8±13,2 (n=12)	0,004

Примечание. р – достигнутый уровень значимости.

Таблица 2

Средняя скорость снижения уровня билирубина сыворотки крови за сутки во вторую неделю декомпрессии при разном исходном уровне желче­стаза после наложения МХС и холангиостомы

Исходный уровень билирубина сыворотки крови, мкмоль/л	МХС, М±м	ЧЧХС, М±м	р
До 100	3,28±1,20 (n=5)	5,1±2,68 (n=9)	0,203
101–200	13,9±8,6 (n=7)	5,1±2,76 (n=34)	0,017
201–300	10,10±7,90 (n=8)	18,87±7,54 (n=9)	0,100

Примечание. р – достигнутый уровень значимости.

Большой темп снижения уровня билирубина сыворотки крови после наложения холецистостомы также связываем с естественной перистальтической активностью желчных протоков в дистальном направлении и поздним присоединением холангита на фоне опухолевой обтурации.

Заключение

Сравнение ретроградных и антеградных декомпрессивных операций показывает, что при всех степенях тяжести механической желтухи на фоне ЖКБ скорость разрешения желче­стаза наивысшая после ЭПСТ с транспапиллярным дренажом, при тяжелой желче­стазе к этим показателям приближается чрескожная холангиостомия. У пациентов с желтухой опухолевого генеза при сравнении холангио- и холецистостомий более высокий темп снижения уровня билирубина сыворотки крови наблюдается после перкутанных вмешательств с наложением холецистостом.

Литература:

1. Авдосьев Ю. В., Бойко В. В., Гришина Т. А., Лаврентьева О. Ю. Рентгенохирургические вмешательства в комплексном лечении больных с механической желтухой опухолевого генеза. *Наука и здравоохранение*. 2015. № 5. С. 26–35.
2. Альянов А. Л., Мамошин А. В., Борсуков А. В., Аболмасов А. В., Мурадян В. Ф., Рубаник Д. С. Минимально-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2016. № 3. С. 43.
3. Альянов А. Л., Мамошин А. В., Борсуков А. В., Мурадян В. Ф. Эффективность применения минимально инвазивных технологий в лечении больных с синдромом механической желтухи. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2015. № 4. С. 280–284.
4. Бахтин В. А., Янченко В. А., Аракелян С. М. Хирургическая тактика лечения больных со злокачественными опухолями внепеченочных желчных протоков, осложненными механической желтухой. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2007. Т. 12, № 3–4. С. 77–78.
5. Герасимов А. В., Розен В. В., Давыдова О. В. Результаты применения чрескожных чреспеченочных вмешательств у больных механической желтухой и холангитом. *Бюл. мед. интернет-конференций*. 2013. Т. 3, № 3. С. 505–506.
6. Загайнов В. Е., Дуданов И. П., Гагуа А. К., Кравцов В. В., Серегин А. А., Зайцев А. И. Ретроградные рентгеноэндоскопические и антеградные чрескожные интервенционные вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой. *Медицинский академический журнал*. 2011. Т. 11, № 4. С. 92–96.
7. Кадыров Д. М., Восиев А. С. Чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование в лечении больных механической желтухой. *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. 2014. № 2 (186). С. 63–70.
8. Калаханова Б. Х., Чеченин Г. М., Лебедев С. С., Баринин Ю. В., Серегин А. А., Мелконян Г. Г., Мумладзе Р. Б. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза. *Современные технологии в медицине*. 2014. Т. 6, № 4. С. 97–101.
9. Малярчук В. И., Климов А. Е., Пауткин Ю. Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. Москва: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2009. 444 с.
10. Ратчик В. М., Пролом Н. В., Орловский Д. В., Буренко А. Н. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии. *Гастроэнтерология*. 2014. Т. 54, № 4. С. 81–87.
11. Соловьев И. А., Сувор Д. А., Рухляда Н. В., Дымников Д. А., Лычев А. Б., Савченков Д. К. Значение антеградных эндобилиарных вмешательств в лечении механической желтухи опухолевого генеза. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2016. Т. 11. № 2. С. 44–48.
12. Стручков Ю. В., Курманбаев А. Г. Применение антеградного дренирования желчевыводящих путей у пациентов с нерезектабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23, № 5. С. 570–576.
13. Стяжкина С. Н., Истеева А. Р., Короткова К. А., Сахабутдинова Д. Р., Хасанова Г. Ф. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 7–3. С. 427–430.
14. Тибилев А. М., Байматов М. С., Тавитова А. Г., Ревазова Ф. Г., Бизикоев А. Ю. Чрескожные эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи, обусловленной раком проксимальных отделов желчных протоков. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2013. № 3. С. 71.
15. Шабунин А. В., Тавобилев М. М. Выбор способа декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2016. № 1. С. 68–74.
16. Шабунин А. В., Тавобилев М. М. Сравнительный анализ способов декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза. *Медицина в Кузбассе*. 2014. № 2. С. 40–45.
17. Шестопалов С. С., Михайлова С. А., Абрамов Е. И. Тактика хирурга у больных с механической желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня билирубинемии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013. Т. 14, № 1 (73). С. 63–65.
18. Шуматов В. Б., Макаров В. И., Перерва О. В., Гончарук Р. А., Таранков А. С., Попова С. Г. Минимально-инвазивные вмешательства в комплексном лечении механической желтухи. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011. № 4. С. 47–48.
19. Chandrashekhara S. H., Gamanagatti S., Singh A., Bhatnagar S. Current status of percutaneous transhepatic biliary drainage in palliation of malignant obstructive jaundice: a review. *Indian J. Palliat. Care*. 2016. Vol. 22, No 4. P. 378–387.
20. Harding J., Mortimer A., Kelly M., Loveday E. Interval biliary stent placement via percutaneous ultrasound guided cholecystostomy: another approach to palliative treatment in malignant biliary tract obstruction. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2010. Vol. 33, No 6. P. 1262–1265.
21. Itoi T., Neuhaus H., Chen Y. K. Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2009. Vol. 19, No 4. P. 557–566.
22. Jeong Y. W., Shin K. D., Kim S. H., Kim I. H., Kim S. W., Lee K. A. The safety assessment of percutaneous transhepatic transpapillary stent insertion in malignant obstructive jaundice: regarding the risk of pancreatitis and the effect of preliminary endoscopic sphincterotomy. *Korean J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 54, No 6. P. 390–394.
23. Moole H., Bechtold M., Puli S. R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant

obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14, No 1. P. 182.

24. Rasmussen I. C., Dahlstrand U., Sandblom G., Eriksson L. G., Nyman R. Fractures of self-expanding metallic stents in periampullary malignant biliary

obstruction. *Acta Radiol.* 2009. Vol.50, No 7. P. 730–737.

25. Yarmohammadi H., Covey A. M. Percutaneous biliary interventions and complications in malignant bile duct obstruction. *Chin. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 5, No 5. P. 68.

УДК [616.36-008.5+616.366-003.7+616.37]-089

doi: 10.33149/vkr.2019.04.08

RU **Сроки разрешения механической желтухи после антеградных и ретроградных декомпрессионных операций при механической желтухе разного генеза**

В. И. Подолужный¹, Н. В. Заруцкая², К. А. Краснов²

¹Кемеровский государственный медицинский университет

²Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: механическая желтуха, микрохолецистостома, чрескожная холангиостома, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, транспапиллярный дренаж

Цель: определить в сравнительном аспекте эффективность различных малоинвазивных декомпрессионных операций при механической желтухе разного генеза.

Материалы и методы. У 135 больных с механической желтухой на почве опухоли головки поджелудочной железы исследован темп разрешения желчестазы после холецистостомии и чрескожной холангиостомии. У 643 больных с обтурационным желчестазом при желчнокаменной болезни (ЖКБ) изучены сроки разрешения желтухи после малоинвазивных ретроградных (эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) и ЭПСТ с транспапиллярным дренажом) и чрескожных антеградных (холецистостомия и холангиостомия) декомпрессионных операций.

Результаты. При ЖКБ и гипербилирубинемии менее 100 мкмоль/л желтуха разрешается после обоих вариантов ретроградных декомпрессий в течение 3–5 суток, антеградные вмешательства увеличивают эти сроки вдвое. Сравнение ретроградных и антеградных декомпрессионных операций при механической желтухе средней и тяжелой степени на фоне ЖКБ показывает, что скорость разрешения желчестазы наивысшая после ЭПСТ с транспапиллярным дренажом. Изолированная ЭПСТ и чрескожная холангиостома при желчестазе средней степени тяжести увеличивают сроки разрешения желтухи в среднем на неделю. При гипербилирубинемии более 200 мкмоль/л холангиостомия не уступает транспапиллярному дренированию. Наибольшие сроки ликвидации обтурационной желтухи (28–30 суток) наблюдаются после наложения микрохолецистостомы. У пациентов с желтухой легкой степени опухолевого генеза различий результатов после обоих вариантов

чрескожных декомпрессий не выявлено. На фоне гипербилирубинемии выше 100 мкмоль/л при сравнении холангио- и холецистостомий более высокий темп снижения уровня билирубина сыворотки крови наблюдался после перкутанных вмешательств с наложением холецистостомы.

Заключение. При всех степенях тяжести механической желтухи на почве ЖКБ наиболее оптимальным способом декомпрессии является эндоскопическая папиллотомия с транспапиллярным дренажом. При обтурационном желчестазе на почве опухоли головки поджелудочной железы наилучший декомпрессионный эффект отмечается после холецистостомии.

УДК [616.36-008.5+616.366-003.7+616.37]-089

doi: 10.33149/vkr.2019.04.08

UA **Термін розв'язання механічної жовтяниці після антеградних і ретроградних декомпресивних операцій при механічній жовтяниці різного генезу**

В. І. Подолужний¹, Н. В. Заруцька², К. А. Краснов²

¹Кемеровський державний медичний університет

²Обласна клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ім. М. А. Підгорбунського, Кемерово, Росія

Ключові слова: механічна жовтяниця, мікрохолецистостома, черезшкірна холангіостома, ендоскопічна папілосфінктеротомія, транспапілярний дренаж

Мета: визначити у порівняльному аспекті ефективність різних малоінвазивних декомпресивних операцій при механічній жовтяниці різного генезу.

Матеріали і методи. У 135 хворих із механічною жовтяницею на тлі пухлини головки підшлункової залози досліджений темп ліквідації жовчостазу після холецистостомії і черезшкірної холангіостомії. У 643 хворих із обтураційним жовчостазом при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ) вивчені строки ліквідації жовтяниці після малоінвазивних ретроградних (ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) і ЕПСТ з транспапілярним дренажем) і черезшкірних антеградних (холецистостомія і холангіостомія) декомпресивних операцій.

Результати. При ЖКХ і гіпербілірубінемії менш 100 мкмоль/л жовтяниця зникає після обох варіантів ретроградних декомпресій упродовж 3–5 діб, антеградні втручання збільшують ці терміни вдвічі. Порівняння ретроградних і антеградних декомпресивних операцій при механічній жовтяниці середнього та тяжкого ступеня на тлі ЖКХ показує, що швидкість розв'язання жовчостазу найвища після ЕПСТ з транспапілярним дренажем. Ізольована ЕПСТ і черезшкірна

холангіостома при жовчостазі середнього ступеня тяжкості збільшують термін розв'язання жовтяниці у середньому на тиждень. При гіпербілірубінемії понад 200 мкмоль/л холангіостомія не поступається транспапільярному дренажу. Найбільші терміни ліквідації обтураційної жовтяниці (28–30 діб) спостерігаються після накладення мікрохолецистостоми. У пацієнтів із жовтяницею легкого ступеня пухлинного генезу відмінностей результатів після обох варіантів черезшкірної декомпресії не виявлено. На тлі гіпербілірубінемії вище 100 мкмоль/л при порівнянні холангіо- і холецистостоми вищий темп зниження рівня білірубіну сироватки крові спостерігався після перкутанних втручань з накладенням холецистостоми.

Висновок. При всіх ступенях тяжкості механічної жовтяниці на тлі ЖКХ найбільш оптимальним способом декомпресії є ендоскопічна папілотомія із транспапільярним дренажем. При обтураційному жовчостазі на тлі пухлини головки підшлункової залози найкращий декомпресивний ефект відзначається після холецистостоми.

EN Timing of the termination of mechanical jaundice after antegrade and retrograde decompressive surgeries in mechanical jaundice of various genesis

V. I. Podoluzhny¹, K. A. Krasnov², N. V. Zarutskaja²

¹Kemerovo State Medical University

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Service
n. a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

Key words: mechanical jaundice, microcholecystostoma, percutaneous cholangiostoma, endoscopic papillosphincterotomy, transpapillary drainage

Aim: to determine in a comparative aspect the effectiveness of various minimally invasive decompressive operations in mechanical jaundice of different genesis.

Materials and methods. In 135 patients with mechanical jaundice, the rate of bile duct resolution after cholecystostomy and percutaneous cholangiostomy was studied on the background of pancreatic head tumor. In 643 patients with obstructive bile duct disease in cholelithiasis, timing of the termination of jaundice after minimally invasive retrograde (endoscopic papillosphincterotomy (EPT) and EPT with transpapillary drainage) and percutaneous antegrade (cholecystostomy and cholangiostomy) of decompressive operations was studied.

Result. Upon cholelithiasis and hyperbilirubinemia less than 100 $\mu\text{mol/l}$, jaundice is terminated after both variants of retrograde decompression within 3–5 days, antegrade interventions increase these terms by half. Comparison of retrograde and antegrade decompressive surgeries in mechanical jaundice of medium and severe degree on the background of cholelithiasis indicates that the rate of termination of bile stasis is the highest after EPT with transpapillary drainage. Isolated EPT and percutaneous cholangiostoma with medium-grade gallstones increase the duration of jaundice termination by an average of one week. Upon hyperbilirubinemia more than 200 $\mu\text{mol/l}$, cholangiostomy is not worse than transpapillary drainage. The longest termination period of obstructive jaundice (28–30 days) is observed after superimposition of microcholecystostoma. In patients with jaundice of a mild degree of tumor genesis, no differences in the results were revealed after both variants of percutaneous decompression. Upon hyperbilirubinemia above 100 $\mu\text{mol/l}$, when cholangio- and cholecystostomy were compared, a higher rate of decrease in serum bilirubin was observed after percutaneous interventions with a cholecystostomy.

Conclusion. At all severity levels of mechanical jaundice on the background of cholelithiasis, the best way of decompression is endoscopic papillotomy with transpapillary drainage. In obturation bile stasis upon the pancreatic head tumor, the best decompressive effect is observed after percutaneous cholecystostomy.

Хронический гастрит и вопросы канцерогенеза

М. М. Каримов¹, Г. Н. Собирова¹, У. К. Абдулмаева²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

²Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, интерлейкин

Хронический гастрит (ХГ) и язвенная болезнь широко распространены среди неопухолевых заболеваний желудка [3]. ХГ свидетельствует о наличии хронического патологического процесса, который морфологически характеризуется воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ) с симптомами нарушения клеточного обновления, прогрессирующей атрофии, функциональной и структурной перестройки с различными клиническими признаками.

Независимый диагноз ХГ не имеет большого прямого клинического значения. Согласно концепции классификации, концепция ХГ включает чисто морфологический подход, и ни одна из четырех современных классификаций (Sydney 1990; Houston 1994, модифицированная система Sydney 1990; классификация OLGA-2008 и классификация OLGIM-2010) не содержит раздела об оценке клинических проявлений. Отчасти это связано с часто бессимптомным течением ХГ, и, если какие-либо клинические проявления все же имеют место, они обычно связаны с сопутствующими функциональными, прежде всего дискинетическими, гастродуоденальными расстройствами.

Концептуальный взгляд в зарубежной гастроэнтерологии на ХГ с морфологической точки зрения обусловлен необходимостью раннего скрининга дисрегенераторно-дистрофических процессов и выраженности прогрессирования структурных изменений в СОЖ с определенным неблагоприятным прогнозом. В частности, атрофия и кишечная метаплазия, общие патологические изменения составляют фон, на котором развиваются эпителиальная дисплазия и аденокарцинома желудка кишечного типа [1–3]. Таким образом, хронический атрофический гастрит (ХАГ), особенно при развитии кишечной метаплазии [11, 12], считается предраковым состоянием, коррелирующим со степенью и топографией трофических/метапластических изменений.

Многие новые идеи о патогенезе ХГ, а также о его связи с развитием язвенной болезни двенадцатиперстной кишки/желудка и некардиального рака

желудка были обусловлены в 1982 г. бактериями *H. pylori*. Сегодня нет никаких сомнений в связи между *H. pylori* и раком желудка. Еще в 1994 г. Международное агентство по исследованию рака (IARC) признало эту инфекцию канцерогеном 1-го порядка из-за его эпидемиологической связи с аденокарциномой желудка и MALT-лимфомой желудка [1, 10]. Формируются т. н. фенотипы ХГ, ассоциированного с *H. pylori* [5].

Особый интерес представляет хронический «фенотип гастрита», мультифокальный ХАГ, который встречается в странах с высокой заболеваемостью раком желудка и является морфологическим фенотипом, и приводит (за некоторыми исключениями) к длительной инфекции *H. pylori* более чем в половине случаев [1, 8]. Лишь менее чем 5–10% случаев ХАГ происходят при аутоиммунном заболевании (тип А, диффузный желудок), связанном с В₁₂-дефицитной анемией. Учитывая и тот факт, что атрофия СОЖ может встречаться в 1–5% случаев у лиц моложе 30 лет [5, 7], ХАГ в настоящее время является важной медикосоциальной проблемой. В Финляндии хронический и тяжелый атрофический гастрит диагностируется почти у 10% людей без клинических симптомов или у пациентов с диспепсией старше 50 лет [22]. В то же время, несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от этой патологии, особенно в экономически развитых странах, в последние 15–20 лет наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком желудка (кишечная форма) у молодых людей [9, 11, 12].

Таким образом, выявление и мониторинг пациентов с предшествующими предопухолевыми состояниями/поражениями (предраковыми изменениями), своевременный скрининг *H. pylori* могут привести к ранней диагностике рака желудка. Тем не менее, нет четких рекомендаций по единому подходу к управлению данными пациентами. В то же время стандартизация ведения пациентов с предраковыми состояниями позволит идентифицировать пациентов с наибольшим риском. Кроме того,

необходимо проаналізувати як основні розділи європейських клінічних керівництв по веденню пацієнтів з предраковими станами і пошкодженнями шлунка (MAPS 2012), так і нові дані об іммунопатогенезі гострого гастрита і ХГ.

Предракові стани. Считается, что аденокарцинома желудка развивается в патологически измененной СОЖ. В этом случае ХГ всегда рассматривается как обязательная начальная предпосылка. Японскими специалистами и комитетом Всемирной организации здравоохранения предложено различать предраковые состояния и предраковые изменения СОЖ [13, 15]. Первое представляет собой клиническую концепцию, связанную с повышенным риском развития рака желудка, вторая — это микроскопическая патология (морфологические изменения тканей) области, где рак развивается чаще, чем в нормальных тканях. Таким образом, предраковые состояния — это заболевания, которые могут привести к раку.

Если все предраковые состояния располагать в порядке возрастания риска развития рака, то на первое место следует поместить аденоматозные полипы желудка (полипы, представляющие собой доброкачественные опухоли желез — аденомы). Такие полипы становятся злокачественными в 60–70% случаев. Другой вариант желудочных полипов, т. н. гиперпластические полипы, напротив, крайне редко превращаются в рак — вероятность злокачественности этих полипов невелика (0,5% случаев). ХАГ должен занимать второе место. В связи с широкой распространенностью этого заболевания ХГ занимает одно из ведущих мест в структуре предраковых состояний.

Последующие предраковые состояния включают в себя:

- рак оперированного желудка (у пациентов, ранее перенесших операцию на желудке, частота рака желудка увеличивается в 3–4 раза);
- болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия) (трансформация в рак желудка наблюдается в 15% случаев);
- V_{12} -дефицитная анемия (злокачественная опухоль в 1–10% случаев);
- язва желудка (малигнизация хронических язв наблюдается только в 0,6–1% случаев).

Особое внимание следует уделить группе пациентов с «зажившими язвами» желудка, поскольку возможна морфологическая верификация рака при «заживших язвах». Очевидных эндоскопических признаков злокачественности не определено. На месте такой язвы может образоваться нормальная грануляционная ткань и СОЖ, в которую снова вырастет опухоль, что создаст имитацию обострения язвенной болезни. На самом деле речь идет о первичном язвенном раке и тенденции к эпителизации, заживлению (на ранних стадиях опухоли).

Предраковые изменения — это гистологически доказанные диспластические изменения СОЖ, свидетельствующие о прогрессировании процесса в сторону злокачественного роста, но недостаточные для установления рака в настоящий момент.

В настоящее время развитие рака желудка (преимущественно «кишечного типа») рассматривается как многостадийный процесс, включающий в себя последовательность изменений СОЖ: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. По данным R. Corréa, в течение 30 лет у 50% инфицированных *H. pylori* развивается атрофия СОЖ, у 40% — кишечная метаплазия, у 8% — дисплазия, у 12% — аденокарцинома желудка.

Атрофия — это потеря желудочных желез с заменой их метапластическим эпителием или фиброзной тканью. Известно, что 25–75% всех видов рака желудка возникает на фоне ХАГ, занимающего одно из ведущих мест в структуре предраковых состояний. Около 10% пациентов с ХАГ заболевают раком желудка в течение 15 лет. Риск развития рака желудка увеличивается в 18 раз у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела желудка.

Как фактор риска развития рака желудка, атрофический гастрит антрального отдела и тела независим при мультифокальном атрофическом гастрите (атрофический гастрит в обоих отделах). Общий риск возрастает до крайней степени [9, 16]. Среди пациентов, страдающих раком желудка, нормальная СОЖ встречается крайне редко. Устойчивое прогрессирование атрофии СОЖ у лиц с ХГ само по себе не приводит к ухудшению общего состояния пациента, но может быть фоном для развития других, более серьезных заболеваний. Развитие кишечной метаплазии и последующей дисплазии является ключевым моментом в развитии раковых и лимфо-пролиферативных процессов в желудке.

Метаплазия — это неопухоловое изменение клеточного фенотипа тканей СОЖ. В целом, метаплазия означает преобразование одного типа ткани в другой, морфологически и функционально отличающийся от первого, при сохранении его основных видов. В настоящее время внутрижелудочное распределение и степень кишечной метаплазии также определены как факторы риска развития рака желудка. Если атрофический гастрит, как правило, диффузный, то кишечная метаплазия обычно мультифокальна [17, 18]. В то же время риск развития рака желудка увеличивается у пациентов с обширными поражениями желудка. Наличие кишечной метаплазии увеличивает риск рака желудка в среднем в 10 раз [19].

В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную. При полной (тонкокишечная, или тип I) выявляются бокаловидные и абсорбирующие клетки, отмечается снижение экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. При неполной (тонко-толстокишечная, или тип IIА/II, и толстокишечная, или тип IIВ/III), выявляются бокаловидные и цилиндрические неабсорбирующие клетки, при которой желудочные муцины (MUC1, MUC5AC и MUC6) экспримируются одновременно с MUC2.

В настоящее время используемые классификации также учитывают наличие клеток Панета (полная метаплазия) или изменения архитектуры

в форме полумесяца, дедифференцировку и отсутствие клеток Панета (неполная метаплазия), а также характер и тип муцинов. Описана другая картина метаплазии, называемая «метаплазия с экспрессией спазмолитического пептида» — MESP. Она характеризуется экспрессией спазмолитического полипептида TFF2, который связан с атрофией кислотообразующей зоны. MESP образуется в теле и нижней части желудка естественным путем. И он, вероятно, имеет некоторые общие характеристики с псевдопилорической метаплазией и сильную связь с хронической инфекцией *H. pylori* и аденокарциномой желудка [20, 21].

Желудочная дисплазия — предпоследняя стадия последовательности желудочного канцерогенеза/не прогрессирующих изменений, определяется как гистологически недвусмысленно опухолевый эпителий без признаков инвазии и, следовательно, является непосредственно предраковым опухолевым поражением [14, 26]. Правильный диагноз и степень дисплазии имеют решающее значение, поскольку они определяют как риск злокачественной трансформации, так и риск метахронного рака желудка. Указанные показатели прогрессирования рака желудка от дисплазии варьируют от 0 до 73% в год [22, 23, 25].

«Кишечная» аденокарцинома желудка является кульминацией последовательности «воспаление — атрофия — метаплазия — дисплазия — рак». Этот многоэтапный каскад канцерогенеза желудка может быть процессом, который развивается от нормальной СОЖ через хронический неатрофический гастрит, атрофический гастрит и кишечную метаплазию до дисплазии и рака желудка [24].

Патофизиология желудка и секреция соляной кислоты при ХАГ. Атрофия, естественно, предполагает нарушение секреторной функции и физиологии СОЖ. Она приводит к снижению секреции соляной кислоты, в то время как атрофические изменения в антральном отделе желудка ведут к нарушению секреции G-клетками гастрин 17 (G-17). При ХАГ нарушение регуляции секреции кислоты и пепсиногена (PG) и, следовательно, механизма обратной связи, приводит к различным степеням гипохлоргидрии или даже ахлоргидрии и гипо- или гипергастринемии в зависимости от того, имеется ли атрофия в антральном отделе желудка или нет. Степень гистологических изменений при ХАГ имеет ярко выраженную отрицательную корреляцию с выделением соляной кислоты, а также с уровнем PG-1 или PG-1/PG-2 в сыворотке/плазме крови. При тяжелом атрофическом гастрите тела желудка и нормальной слизистой оболочке антрального отдела желудка снижается внутрижелудочная кислотность, секреция G-клеток антрального отдела не ингибируется механизмом обратной связи, что приводит к гипергастринемии в сыворотке крови (в отдельных случаях он может подняться до нескольких сотен пмоль/л).

Атрофия сопровождается появлением метаплазии желез в атрофически измененной СОЖ (т. е. псевдопилорической метаплазии, кишечной метаплазии или без нее). Метапластические железы

не выделяют соляную кислоту или G-17, но в той или иной степени приобретают свойства желез слизистой оболочки тонкой или толстой кишки. По мере прогрессирования атрофии метапластические железы и эпителий могут становиться все более незрелыми, что отражает переход от кишечной метаплазии полного типа (тонкокишечного типа) к кишечной метаплазии незрелого или неполного типа (толстой кишки). Считается, что этот переход отражает повышенный риск развития рака желудка при ХАГ. Состояния гипохлоргидрии или ахлоргидрии в желудке создают условия для колонизации других бактерий, помимо *H. pylori*, некоторые из них могут продуцировать мутагенные и канцерогенные вещества.

Помимо уменьшения выделения соляной кислоты, ХАГ в теле желудка приводит к нарушению секреции кислотообразующими клетками внутреннего фактора, необходимого для нормального поглощения витамина B₁₂ в тонкой кишке. Впоследствии все люди, страдающие умеренным ХАГ или ХАГ в теле желудка, подвергаются риску дефицита витамина B₁₂, который часто связан с гипергомоцистеинемией. Витамин B₁₂ является необходимым ко-фактором для синтеза метионина, который, в свою очередь, играет ключевую роль в метилировании гомоцистеина до метионина во всех клетках, особенно в клетках головного мозга.

Роль генетической восприимчивости организма к заражению *H. pylori*. В настоящее время различия в канцерогенном потенциале штаммов *H. pylori* считаются доказанными. Сочетание вирулентности микроорганизма и генетической восприимчивости хозяина приводит к более тяжелому хроническому воспалению и более быстрому прогрессированию рака желудка, по крайней мере для кишечного типа [24, 26]. Тем не менее, нет исследований клинической значимости генотипирования штаммов *H. pylori* с точки зрения диагностики и мониторинга предраковых состояний/поражений желудка. Вопрос о генах и генетических изменениях, а также их последствиях для канцерогенеза желудка неоднократно рассматривался, хотя их роль не всегда была ясна. Хотя 50% населения планеты инфицировано *H. pylori*, только у небольшой доли, менее 2%, развивается рак желудка [20]. При трофическом гастрите, связанном с *H. pylori*, гиперпластические полипы часто встречаются — в 25% случаев, однако их злокачественная трансформация наблюдается редко — менее чем в 3% случаев [24].

Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, со временем приводит к потере нормальной архитектоники СОЖ, разрушению желудочных желез, замене их фиброзной тканью и кишечным эпителием. Эти процессы наблюдаются у половины *H. pylori*-позитивных пациентов и локализируются в зонах наибольшего воспаления. Риск атрофии зависит от активности и распространенности хронического воспаления. У пациентов со сниженной выработкой кислоты (гипохлоргидрия) наблюдается быстрая колонизация всей поверхности желудка.

Выдающимся наблюдением было выявление рака желудка у пациентов с язвой желудка в анамнезе

в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Была подтверждена гипотеза о том, что у пациентов с язвой желудка, в отличие от пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, имеет место снижение секреции соляной кислоты, пангастрит и кишечная метаплазия. Количество участков с потерей желудочных желез и кишечной метаплазией увеличивается со временем и, хотя процесс протекает бессимптомно в 90% случаев, значительно увеличивается риск развития рака желудка.

Основной детерминантой выраженной степени воспаления является содержание фактора вирулентности *Cag A*. В частности, значительная часть штаммов *H. pylori* содержит ген *Cag A*, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого *Cag A*-белка. Метаанализ 16 исследований по принципу «случай – контроль» показал, что среди инфицированных *H. pylori* пациентов инфицирование *Cag A*-позитивными (*Cag A*+) штаммами в 1,64 раза увеличивает риск возникновения рака желудка [25]. Такие бактериальные факторы вирулентности, как *Cag A*-формы с множественными EPIYA-C сегментами и штаммы с harbor Vac A сигнальной областью типа s1 и mid-region m1 также связаны с повышенным риском рака желудка [25].

Остальные патогенетические островки (PAI) генов, связанных с цитотоксином (*Cag*), являются факторами вирулентности, которые также включают токсин вакуолизации (*VacA*), антигенсвязывающий адгезин группы крови (*BbA*) и внешний воспалительный белок (*OipA*). Эти белки кодируются 40-килобазным сегментом ДНК, который включает группу из примерно 30 генов, в т. ч. компоненты системы секреции типа IV. Канцерогенез обусловлен не только генетическими аномалиями (изменениями в последовательности ДНК), но и эпигенетическими изменениями (нарушение метилирования ДНК часто наблюдается в эпителиальных клетках желудка при ХАГ).

Роль генетического полиморфизма интерлейкинов. В последние годы широко изучена роль генетического полиморфизма интерлейкинов (IL) в патогенезе желудочного канцерогенеза. Прежде всего описаны IL- β , антагонист рецептора IL-1 (IL1RA), IL8, IL10 и TNF- α , играющие важную роль в воспалительной реакции на инфекцию *H. pylori* и воспаление СОЖ, что приводит к атрофии слизистой оболочки и прогрессированию рака желудка. Подтверждена ассоциация риска развития рака желудка с генотипами IL-1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T) и генотипом *2/*2 антагониста рецептора IL-1 с отношением шансов 2,5; 2,6 и 3,7 для развития рака желудка у гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с носителями [18, 24]. Обнаружена связь IL-1 β и IL-1RN*2 с риском возникновения рака желудка у представителей европеоидной расы, но не у жителей Азии [10, 13, 15]. L. Gutierrez-Gonzalez, N. A. Wright [12] показали нулевую ассоциацию в обеих группах. K. Nozaki, N. Shimizu, Y. Ikehara [15] установили повышенный риск рака желудка для носителей IL-RN*2, специфичный для неазиатского населения и дистального рака. Что касается азиатского населения, снижение риска наблюдалось у носителей IL-1 β -31C. Представители европеоидной расы, которые являются носителями TNF- α -308A, имеют повышенный риск развития рака желудка [5].

Также доказано, что функциональные полиморфизмы Toll-подобных рецепторов 4-го типа (TLR4), участвующие в распознавании *H. pylori*, лежат в основе избыточного иммунного ответа от хозяина и связаны с повреждением СОЖ у людей, инфицированных *H. pylori*. В частности, носители полиморфизма TLR4+896A>G имеют более выраженную атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск развития некардиального рака желудка [11].

Литература:

1. Амиева М. Р., Эль-Омар Е. М. Хозяевно-бактериальные взаимодействия при хеликобактере. *Гастроэнтерология*. 2008. Вып. 134, № 1. С. 306–332.
2. Прохоров А. В. Рак желудка у пациентов моложе 30 лет. *Евразийский онколог. журнал*. 2014. № 2. С. 64–68.
3. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году. Москва, 2012. 260 с.
4. Bernini M. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*. 2006. Vol. 9, No 1. P. 9–13.
5. Buffart T. E. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *J. Pathol*. 2007. Vol. 211. P. 45–51.
6. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *ARC Sci. Publ*. 2004. Vol. 157. P. 301–310.
7. Dinis-Ribeiro M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J. Med. Screen*. 2004. Vol. 11. P. 141–147.
8. Ferlay J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe – estimates. *European Journal of Cancer*. 2013. Vol. 49. P. 1374–1403.
9. Fuccio L. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Annals of internal medicine*. 2009. Vol. 151, No 2. P. 121–128.
10. Fuccio L. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007. Vol. 25. No. 2. P. 133–141.
11. Guindi M., Riddell R. H. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2001. Vol. 15. P. 191–210.
12. Gutierrez-Gonzalez L., Wright N. A. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig. Liver Dis*. 2008. Vol. 40. P. 510–522.
13. Maruta F., Sugiyama A., Ishizone S. Eradication of Helicobacter pylori decreases mucosal alterations

- linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40. P. 104–105.
14. Mera R., Fontham E. T., Bravo L. E. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 1536–1540.
 15. Nozaki K., Shimizu N., Ikehara Y. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 235–239.
 16. Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 109. P. 138–143.
 17. Pharoah P. D., Lee P. G. International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gut.* 2013. Vol. 62. No 5. P. 676–682.
 18. Pimanov S. I., Makarenko E. V., Voropaeva A. V. Helicobacter pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. P. 1666–671.
 19. Rokkas T., Pistoras D., Sechopoulos P. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007. Vol. 12, No 2. P. 32–38.
 20. Shah M. A., Kelsen D. P. Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010. Vol. 8. P. 437–447.
 21. Shimizu N., Ikehara Y., Inada K. Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 1512–1514.
 22. Take S., Mizuno M., Ishiki K. The effect of eradicating Helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1037–1042.
 23. Take S., Mizuno M., Ishiki K. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46. P. 318–324.
 24. Wang J., Xu L., Shi R. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011. Vol. 83. P. 253–260.
 25. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S. A. Family history and the risk of gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 102. P. 237–242.
 26. Yamaji Y., Watabe H., Yoshida H. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter.* 2009. Vol. 14. P. 81–86.

УДК 616.33–002.44–022:579.835.12]–092:612.017.1

doi: 10.33149/vkrp.2019.04.09

RU Хронический гастрит и вопросы канцерогенеза

М. М. Каримов¹, Г. Н. Собирова¹, У. К. Абдулаева²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

²Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, интерлейкин

Проанализированы факторы риска, способствующие трансформации хронического атрофического гастрита в рак желудка. Выявление и мониторинг пациентов с предшествующими предопухолевыми состояниями/поражениями (предраковыми изменениями), своевременный скрининг *H. pylori* позволяют провести раннюю диагностику рака желудка. Дана характеристика предраковых состояний в порядке увеличения риска развития рака желудка. На первом месте

находятся аденоматозные полипы желудка. Последующие предраковые состояния включают в себя рак оперированного желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическую гастропатию), V_{12} -дефицитную анемию, язву желудка. В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную, с учетом снижения экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. В настоящее время развитие рака желудка (преимущественно «кишечного типа») рассматривается как многостадийный процесс, включающий в себя последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. Проанализирована роль генетической восприимчивости организма к инфицированности *H. pylori*, факторы патогенности, способствующие метаплазии эпителия. Также установлена роль Toll-like рецепторов 4-го типа (TLR4), участвующих в распознавании *H. pylori*. Именно с рецепторами этого типа связано развитие избыточного иммунного ответа хозяина, приводящее к повреждению слизистой оболочки у инфицированных *H. pylori* лиц. В частности, носители TLR4+896A>G полиморфизма имеют более тяжелую атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск некардиального рака желудка.

UA Хронічний гастрит і питання канцерогенезу

М. М. Карімов¹, Г. Н. Собірова¹, У. К. Абдуллаєва²

¹Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан

²Бухарський державний медичний інститут, Бухара, Узбекистан

Ключові слова: хронічний гастрит, слизова оболонка шлунка, рак шлунка, кишкова метаплазія, атрофія, *H. pylori*, гастрин, пепсиноген, інтерлейкін

Проаналізовано фактори ризику, що сприяють трансформації хронічного атрофічного гастриту у рак шлунка. Виявлення та моніторинг пацієнтів із попередніми передпухлинними станами/ураженнями (передраковими змінами), своєчасний скринінг *H. pylori* дозволяють провести ранню діагностику раку шлунка. Надана характеристика передракових станів у порядку збільшення ризику розвитку раку шлунка. На першому місці знаходяться аденоматозні поліпи шлунка. Наступні передракові стани включають в себе рак оперованого шлунка, хворобу Менетріє (гіпертрофічну гастропатію), В₁₂-дефіцитну анемію, виразку шлунка. Як фактор ризику раку шлунка запропоновано визначення підтипів кишкової метаплазії, розділяючи її на повну і неповну, з урахуванням зниження експресії шлункових муцинів MUC1, MUC5AC і MUC6. Наразі розвиток раку шлунка (переважно «кишкового типу») розглядається як багатостадійний процес, що включає в себе послідовність змін слизової оболонки: хронічне запалення, атрофія, кишкова метаплазія, дисплазія і аденокарцинома. Проаналізовано роль генетичної сприйнятливості організму до інфікованості *H. pylori*, фактори патогенності, що сприяють метаплазії епітелію. Також встановлена роль Toll-like рецепторів 4-го типу (TLR4), що беруть участь у розпізнаванні *H. pylori*. Саме з рецепторами цього типу пов'язаний розвиток надлишкової імунної відповіді хазяїна, що призводить до пошкодження слизової оболонки в інфікованих *H. pylori* осіб. Зокрема, носії TLR4+896A>G поліморфізму мають більш тяжку атрофію шлунка і ступінь запалення, а також підвищений ризик некардіального раку шлунка.

EN Chronic gastritis and carcinogenesis issues

M. M. Karimov¹, G. N. Sobirova¹, U. K. Abdullayeva²

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

²Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Key words: chronic gastritis, gastric mucosa, gastric cancer, intestinal metaplasia, atrophy, *H. pylori*, gastrin, pepsinogen, interleukin

Risk factors contributing to the transformation of chronic atrophic gastritis into gastric cancer are analyzed. Detection and monitoring of patients with precancerous conditions/lesions (precancerous changes), proper screening of *H. pylori* make early diagnosis of gastric cancer real. Features of precancerous conditions are given in order of increasing risk of developing gastric cancer. Adenomatous polyps of the stomach take the first place. Subsequent precancerous conditions include: cancer of the operated stomach, Menetria disease (hypertrophic gastropathy), B₁₂-deficient anemia, and gastric ulcer. A definition of intestinal metaplasia subtypes is proposed as a risk factor for gastric cancer, dividing into complete and incomplete one, taking into account reduction in the expression of gastric mucins MUC1, MUC5AC and MUC6. Currently, the development of gastric cancer (mainly of the "intestinal type") is considered as a multistage process involving the sequence of mucosal change, such as chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma. Role of the organism's genetic susceptibility to *H. pylori* infection, factors of pathogenicity contributing to epithelial metaplasia, are analyzed. Role of Toll-like type 4 receptors (TLR4) involved in the recognition of *H. pylori* is clarified. It is with this type of receptors that the development of an excessive immune response of the host is associated, resulting in damage to the mucous membrane in *H. pylori*-infected individuals. In particular, carriers of TLR4+896A>G polymorphism have a more severe atrophy of the stomach and degree of inflammation, as well as an increased risk of non-cardiac gastric cancer.

Дискинезии желчевыводящих путей: традиционные и современные представления

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева, Е. Н. Коваль
Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: функции желчи, дисфункции желчного пузыря и билиарных сфинктеров, гипокинетическая и гиперкинетическая дисфункции желчного пузыря, Римский консенсус IV, лечение, урсодезоксихолевая кислота

*Желчный пузырь
Всегда на кого-то он зол и сердит,
Желчью своей до краев он налит —
Жидкостью горькой такую особой,
Она нам нужна, переваривать чтобы
Суп и котлету, и винегрет.
Словом, все то, что съедим на обед!*
Н. Кнушевицкая

Эпиграф, хотя и имеет шуточный (ненаучный) оттенок, но, безусловно, отражает важную роль желчи в процессе пищеварения.

Основные функции желчи в пищеварительном тракте состоят в следующем.

1. Участие в процессах пищеварения:

- расщепление и усвоение нейтрального жира;
- стимуляция функции поджелудочной железы (за счет желчных кислот).

2. Активизация моторной функции кишечника (перистальтики):

- прямой эффект желчных кислот на моторику кишки;
- опосредованный эффект: повышение тока жидкости в просвет кишки и повышение внутрипросветного объема и давления.

3. Предупреждение избыточного бактериального роста в кишечнике:

- прямой бактерицидный эффект желчных кислот.

4. Всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К).

Дискинезии (дисфункции, функциональные расстройства) желчевыводящих путей (билиарного тракта) — заболевания функциональной природы, обусловленные нарушениями моторики (развитие спазма билиарных сфинктеров и преходящего нарушения оттока желчи) и повышением висцеральной чувствительности, т. е. чувствительности стенок желчных путей. При этом структурной (органической) патологии, например холецистита, желчных камней, не выявляется [3].

Выделяют дискинезию желчного пузыря (ЖП) и дискинезию сфинктера Одди (СО). Последнюю,

в свою очередь, разделяют на дискинезию СО билиарного типа и дискинезию СО панкреатического типа. В первом случае преобладают симптомы со стороны желчных путей, во втором — со стороны поджелудочной железы (см. ниже). Своевременные диагностика и лечение функциональных билиарных расстройств важны как с точки зрения улучшения самочувствия пациентов, так и с точки зрения того, что функциональные заболевания могут служить исходной позицией и базисом для дальнейшего прогрессирования заболеваний желчных путей вплоть до желчнокаменной болезни (рис. 1).



Рис. 1. Прогрессирование патологии желчных путей от функциональных нарушений до структурной (органической) патологии

Дискинезии ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей нередко диагностируют уже в детском возрасте. С помощью ретроспективного анализа удалось выяснить, что многие из этих детей воспитывались в неполных семьях (без отца) или жили с отчимом, в обстановке частых семейных конфликтов и ссор. В связи с этим они росли замкнутыми,

необщительными детьми, обделенными родительской лаской, нередко испытывали обиды от сверстников, ощущали себя одинокими, заброшенными. Следствием этих психотравмирующих воздействий явилось развитие детских психогений. Вероятнее всего, именно детские психогении и невротизация личности стали одной из причин развития у них дискинезий ЖП и желчных путей, с чем ранее связывали формирование такого типа характера — холерик (от греческого «холе» — желчь). Не зря Пьер Буаст говорил: «Желчь — это чернила дурного сердца». А. С. Пушкин в письме к Наталье Николаевне 29 мая 1834 г. писал: «У меня желчь, так извини мои сердитые письма. Целую вас и благословляю».

Помимо психогенных причин, в происхождении дискинезий имеют значение генетические факторы; гормональные влияния (например, начало менструаций у девочек); систематическое нарушение режима питания; несбалансированное питание и грубые диетические погрешности; различные интоксикации и инфекции, особенно вирусной природы, паразитарные заболевания; вегетативные дистонии; аллергические реакции (пищевая и лекарственная аллергия); нарушение продукции холецистокинина-панкреозимина (ХЦК-ПЗ) и др.

Развитие дискинезии СО у пациентов, перенесших холецистэктомию, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и СО. При холецистэктомии возможно повреждение нервных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие ХЦК-ПЗ на СО подавлено. В экспериментах на животных после холецистэктомии выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции (спазма). Патологический спазм СО вызывает преходящую обструкцию желчного и/или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных и/или панкреатических ферментов в крови.

Немаловажную роль в развитии дискинезий ЖП и СО отводят литогенной желчи, т. е. желчи с повышенным содержанием холестерина, что приводит к высокому риску формирования желчных камней. У пациентов возможно формирование билиарного сладжа — осадка в полости ЖП, состоящего из кристаллов холестерина и гелеобразной слизи, которая продуцируется слизистой оболочкой желчевыводящих путей. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от рецепторов, которые стимулирует ХЦК-ПЗ. Кроме того, прохождение кристаллов холестерина может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления [1].

Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире можно объяснить «эпидемией» ожирения и связанной с ней склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции в ЖП. Как точно и образно

отметил Игорь Губерман: «От желчи мир изнемогает, планета печенью больна...»

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10–20% пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяснить влиянием женских половых гормонов (эстрогенов) на литогенный потенциал желчи (склонность к камнеобразованию) и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью.

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования литогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а также появлением высокоточных методов обследования [3].

Диагностические критерии билиарной боли, связанной с дисфункцией желчевыводящих путей, определены в Европейском консенсусе, принятом в Риме в 2016 г. [6].

Эти критерии включают наличие эпизодов болей в эпигастральной области и/или в правом верхнем квадранте живота в сочетании со всеми нижеследующими признаками:

- длительность боли 30 минут и более;
- постоянный уровень болей во время приступа;
- рецидивирование симптомов с различными интервалами (необязательно ежедневно);
- боли умеренные или сильные, достаточно интенсивные, способные нарушить повседневную активность или привести в отделение неотложной помощи;
- боли не уменьшаются после стула;
- боли не уменьшаются после приема антацидов или ингибиторов протонной помпы.

Подтверждающие (необязательные) критерии билиарной боли.

Боли могут сочетаться с одним или более из нижеследующих симптомов:

- тошнота или рвота;
- иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область;
- возникновение в ночные часы.

Диагностические критерии функционального расстройства ЖП [6]:

- наличие билиарной боли;
- отсутствие камней или других структурных изменений ЖП.

Подтверждающие (необязательные) критерии:

- нормальные уровни печеночных ферментов, связанной фракции билирубина и ферментов поджелудочной железы (амилазы/липазы) в крови;
- низкая фракция выброса ЖП (доля эвакуированной желчи из ЖП при его сокращении) при гепатобилиарной сцинтиграфии.

Хотя в Римских критериях IV не разделяют дисфункцию ЖП по гипер- и гипокинетическому типу, но в традициях отечественной медицины такое разделение по-прежнему применяется, т. к. его выявление влияет на тактику лечения.

Особенности клинических проявлений дисфункции ЖП по гиперкинетическому типу:

- приступы напоминают желчную колику (острые, кратковременные);
- возникают после волнений, реже — после пищевой провокации и физической нагрузки;
- боли не такие интенсивные и не такие длительные, как при желчнокаменной болезни;
- проходят самостоятельно, от прикладывания тепла на область правого подреберья или после приема спазмолитиков;
- редко бывает иррадиация (если есть, то в правую лопатку);
- боли не сопровождаются рвотой (но возможна тошнота), желтухой, лихорадкой;
- более чем у половины больных возникают неприятные ощущения в области сердца, тахикардия или брадикардия;
- больные эмоционально лабильны, иногда определяется вегетативная дисфункция (потливость, легко краснеют, неустойчивое артериальное давление), часть пациентов — холерики;
- реакции со стороны печени (реактивного гепатита, т. е. ее увеличения, болезненности) не бывает;
- при пальпации на высоте приступа определяется болезненность (но не резистентность) в проекции ЖП, объективные симптомы холецистита отрицательны.

Особенности клинических проявлений дисфункции ЖП по гипокинетическому типу:

- боли не имеют характера приступов;
- боли тупые, ноющие, разлитые, неинтенсивные;
- боли могут быть постоянными с периодическим усилением или периодическими, длящимися от 30 минут до нескольких часов;
- боли возникают ночью, при длительных перерывах между приемами пищи;
- боли облегчаются после еды, «слепых» зондирований, приемов холекинетики (например, сульфата магния, сорбита, ксилита и др.);
- иррадиация в правое плечо или лопатку отмечается менее чем в 10% случаев;
- часто бывает тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, неустойчивый стул (запоры с периодической диареей после приема жирной пищи), вздутие живота;
- больные обычно излишне спокойны, даже флегматичны, имеют избыточную массу тела, ведут малоподвижный образ жизни;
- симптомы воспаления (лихорадка, лейкоцитоз) отсутствуют;
- реактивного гепатита не бывает;
- возможна пальпаторная болезненность в проекции ЖП, но объективные симптомы холецистита не определяются.

Диагностические критерии функционального расстройства СО билиарного типа [6]:

- наличие билиарной боли;
- повышение уровня печеночных ферментов (трансаминаз), щелочной фосфатазы более 2 норм, связанное по времени по крайней мере с двумя эпизодами болей, или расширение общего желчного протока, но не оба признака вместе;
- отсутствие камней или структурных изменений в общем желчном протоке.

Подтверждающие (необязательные) критерии:

- нормальные показатели ферментов поджелудочной железы (амилазы/липазы);
- изменение показателей манометрии СО — предиктор хорошего ответа на сфинктеротомию;
- патологические результаты гепатобилиарной сцинтиграфии.

Диагностические критерии функционального расстройства СО панкреатического типа [6]:

- документально подтвержденные повторяющиеся эпизоды острого панкреатита с повышением активности амилазы/липазы более 3 норм и/или инструментальные доказательства острого панкреатита (при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и др.);
- исключение другой этиологии панкреатита;
- отсутствие органической патологии при эндоскопическом УЗИ;
- патологические результаты при манометрии СО.

Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта делятся на первичные (скрининговые) и уточняющие.

Скрининговые:

- функциональные пробы печени, панкреатические ферменты в крови и моче;
- УЗИ (важно убедиться в отсутствии камней в ЖП, холецистита; наличие перегибов и перетяжек в ЖП в подавляющей части случаев клинического значения не имеет);
- фиброэзофагогастродуоденоскопия с детальным осмотром зоны большого дуоденального соска.

Уточняющие:

- УЗИ с оценкой функции ЖП и СО (т. н. динамическое УЗИ — определяют объем ЖП натощак, а затем через определенные промежутки времени после приема желчегонного «завтрака», например яичных желтков, что позволяет оценить сократимость ЖП и наличие спазма СО) (рис. 2);
- эндоскопическое УЗИ ЖП и желчных путей;
- гепатобилисцинтиграфия;
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография;
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с манометрией СО.

В период обострения дискинезии целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, а также защищать слизистую оболочку верхних отделов

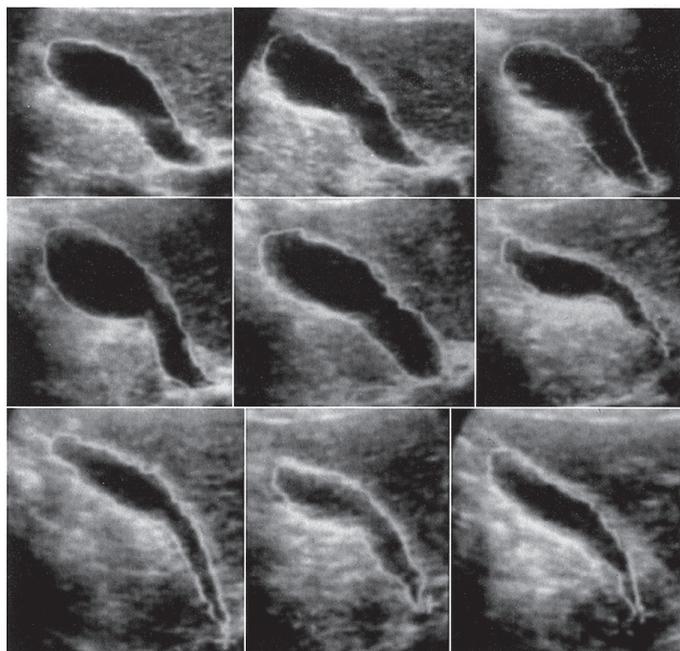


Рис. 2. Динамическая сонография ЖП — определяется гипотонически-гипокинетическая дисфункция ЖП (по Р. А. Иванченковой, 2006 [2])

желудочно-кишечного тракта от механического, термического и химического воздействий. Характер питания может быть приближен к диете № 5 по М. И. Певзнеру: пищу нужно принимать каждые 3 часа, отказаться от длительных перерывов в приеме пищи, желателно ограничить потребление животных жиров, пищи в жареном виде, экстрактивных веществ (крепкие мясные и рыбные бульоны, копчености и консервы), пряностей, приправ и специй (лук, чеснок, перец, горчица), маринадов, газированной фруктовой воды, пива, белого сухого вина, шампанского, кофе, цитрусовых. Пищу целесообразно готовить преимущественно путем варки, тушения, запекания, на пару. В течение 1,5–2,0 часов после приема пищи следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения. Полезны кисломолочные продукты (творог, кефир, йогурт невысокой жирности), каши (овсяная, гречневая) на воде или молоке низкой жирности, бананы, печеные яблоки, картофельное пюре, овощные супы, отварное мясо (нежирная говядина, куриная грудка). Также полезен прием негазированной минеральной воды в подогретом виде по ½ стакана 4 раза в день за полчаса до еды. Вне периода обострения диету расширяют и при хорошей переносимости питание организуют по обычным рациональным принципам. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша [3].

Следует обратить внимание на нормализацию ритма сна, режима дня, обеспечение достаточного отдыха. При наличии нарушений настроения, психоэмоционального состояния целесообразна консультация психотерапевта [1].

Для лечения билиарных дисфункций показаны следующие группы препаратов: спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), анальгетики, при необходимости прокинетики, антидепрессанты.

Спазмолитики назначают практически во всех случаях, в т. ч. при гипокинетической дискинезии ЖП, т. к. она в 80% случаев связана с гипертонусом СО. Рекомендуются те спазмолитики, которые влияют на желчные пути, в т. ч. СО: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, пинаверия бромид), нитраты (нитроглицерин, нитросорбид), блокаторы М-холинорецепторов (гиосцина бутилбромид), блокаторы натриевых каналов (мебеверин), препараты, влияющие на опиоидные рецепторы пищеварительного тракта (тримебутин), препараты со спазмолитическими и желчегонными свойствами (гимекромон), миотропные спазмолитики (дротаверин) и др.

Применение препаратов УДХК при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на слизистую оболочку и мышечный слой желчных путей (снижает активность циклооксигеназы 2 и перекисного окисления липидов), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть данные о том, что УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к ХЦК-ПЗ. Уровень доказательности эффективности УДХК при лечении билиарных дисфункций — В. УДХК принципиально важна в профилактике желчнокаменной болезни, ведь билиарные дисфункции являются первым этапом формирования желчных конкрементов. На фоне терапии УДХК у больных с микрохолелитиазом выявлено ускорение опорожнения ЖП, замедление времени нуклеации холестерина кристаллов, снижение индекса насыщения желчи холестерином, причем выявлена корреляция между скоростью опорожнения ЖП и составом желчи. Кристаллы в желчи ассоциированы не только с билиарным сладжем, но и с бескаменным холециститом, идиопатическим панкреатитом, билиарными болями, дисфункцией СО, постхолецистэктомическим синдромом, что объясняют миотоксическим действием холестерина желчи [3]. УДХК является одним из первых средств лечения идиопатического панкреатита, достоверно снижает частоту панкреатических атак.

УДХК при гипокинетической дисфункции ЖП, особенно при наличии билиарного сладжа и факторов риска желчнокаменной болезни, обычно назначают в виде курсового лечения в дозе 10–15 мг, а при гиперкинетической дисфункции — в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в 2 приема после еды в течение от 2 недель до 2 месяцев. Курсы терапии можно повторять.

Побочные эффекты при лечении УДХК: в редких случаях возможно послабление стула, но оно через несколько дней проходит. Прекращать прием препарата не следует.

Ниже приведены некоторые особенности лечения гипер- и гипокинетической дисфункций ЖП.

При гиперкинетической дисфункции ЖП важно обратить внимание на следующие особенности:

- необходим частый дробный прием пищи (регулярное опорожнение ЖП);
- важно исключить продукты, провоцирующие спазм СО (жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь, газированные и холодные напитки);

- показаны продукты, богатые магнием (гречневая каша, пшено, пшеничные отруби, белокочанная капуста);
- необходимо назначение спазмолитиков;
- показаны желчегонные препараты: холеретики (препараты, которые увеличивают продукцию желчи, в т. ч. растительные — бессмертник, куркума, артишок и др.);
- важным компонентом терапии является назначение препаратов УДХК;
- комплексное лечение также включает физиотерапию (электрофорез со спазмолитиками, парафин, озокерит и др.) и рефлексотерапию.

Лечение гипокинетической дисфункции ЖП имеет следующие отличительные черты:

- частое дробное питание (регулярное опорожнение ЖП);
- исключение продуктов, провоцирующих спазм СО (см. выше);
- показаны некрепкие мясные бульоны, сливки и сметана с минимальной жирностью, яйца всмятку, растительные масла (по 1 чайной ложке 2–3 раза в день за 30 минут до еды в течение до 3 недель);
- увеличение двигательной активности — бег, плавание;
- лечение запоров;
- «слепые» зондирования;
- рекомендованы спазмолитики;
- показаны холекинетики (куркума и др.);
- здесь также, как и при гиперкинетической дисфункции, показаны препараты УДХК;
- в комплекс лечения входят физиотерапия (синусоидальные модулированные токи,

ультразвук низкой интенсивности, импульсный ток низкой частоты) и рефлексотерапия.

Учитывая, что билиарные дисфункции часто имеют смешанный характер (гипотонически-гиперкинетические или гипертонически-гипокинетические) целесообразен выбор желчегонных препаратов, оказывающих и холеретическое, и гипокинетическое действие. Прекрасным примером является препарат Энгилен — комбинированный гепатопротектор, в состав которого входят куркума, артишок и силимарин. Последний обладает выраженным гепатопротекторным эффектом.

При неэффективности консервативного лечения и результатах обследования, подтверждающих структурные изменения (стеноз) в области конечной части общего желчного и/или панкреатического протока, может быть принято решение об эндоскопическом лечении, например о папиллосфинктеротомии.

Важное место в реабилитации после периода обострений и в профилактике занимают лечебная физкультура, дозированная ходьба, плавание, санаторно-курортное лечение в санаториях Трускавца, Моршина и др., употребление минеральных вод малой и средней минерализации (сульфатные, сульфатно-хлоридные с различным катионным составом — Боржом, Ессентуки № 4, Арзни, Смирновская, Славяновская). Эффективны водолечение (термальные и высокотермальные воды), физиотерапевтические процедуры, оказывающие спазмолитическое и противовоспалительное действие.

Закончить хотелось бы высказыванием Д. Писарева «Где нет желчи и смеха, там нет и надежды на обновление».

Литература:

1. Бугаев А. О. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей. Москва, 2015. 144 с.
2. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва, 2006. 416 с.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шутько Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Клинические

рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. № 3. С. 6–80.

4. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.

УДК 616.361-009.2:001.53
doi: 10.33149/vkr.2019.04.10

RU Дискинезии желчевыводящих путей: традиционные и современные представления

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

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: функции желчи, дисфункции желчного пузыря и билиарных сфинктеров, гипокинетическая и гиперкинетическая дисфункции желчного пузыря, Римский консенсус IV, лечение, урсодезоксихолевая кислота

В статье проанализированы традиционные и современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении дисфункций желчного пузыря и билиарных сфинктеров. Выделены функции желчи и ее роль в процессе пищеварения. Подробно описаны диагностические критерии билиарных дисфункций в соответствии с Римским консенсусом IV (обязательные и подтверждающие), но приведены и клинико-диагностические критерии классических вариантов дискинезий желчевыводящих путей, а именно гипо- и гиперкинетической дискинезий желчного пузыря. Описано лечение билиарных дисфункций согласно Римскому консенсусу IV, а также с учетом типа дискинезии. Целесообразно соблюдать основные принципы диетического питания при заболеваниях желчных путей, а также защищать слизистую оболочку верхних отделов

желудочно-кишечного тракта от механического, термического и химического воздействий. Важно принимать пищу в спокойной обстановке, не спеша. Перечислены спазмолитики, которые применяют при билиарных дисфункциях: М-холинолитики, миотропные спазмолитики, блокаторы кальциевых и натриевых каналов и др. Особо подчеркнута значимость урсодезоксихолевой кислоты в лечении функциональных заболеваний желчных путей. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на слизистую оболочку и мышечный слой желчных путей, что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Выделены преимущества комбинированного препарата Энгилен, состоящего из расторопши, артишока и куркумы. При неэффективности консервативного лечения и результатах обследования, подтверждающих структурные изменения (стеноз) в области конечной части общего желчного и/или панкреатического протока, может быть принято решение об эндоскопическом лечении.

УДК 616.361-009.2:001.53
doi: 10.33149/vkr.2019.04.10

UA Дискінезії жовчовивідних шляхів: традиційні та сучасні уявлення

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва, О. М. Коваль

Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: функції жовчі, дисфункції жовчного міхура і біліарних сфінктерів, гіпокінетична і гіперкінетична дисфункції жовчного міхура, Римський консенсус IV, лікування, урсодезоксихолева кислота

У статті проаналізовано традиційні та сучасні уявлення про патогенез, клінічні прояви, діагностику та лікування дисфункцій жовчного міхура і біліарних сфінктерів. Виокремлено функції жовчі та її роль у процесі травлення. Докладно описані діагностичні критерії біліарних дисфункцій відповідно до Римського консенсусу IV (обов'язкові і підтверджуючі), до того ж наведені і клініко-діагностичні критерії класичних варіантів дискинезій жовчовивідних шляхів, а саме гіпо- та гіперкінетичної дискинезій жовчного міхура. Описано лікування біліарних дисфункцій згідно з Римським консенсусом IV, а також з урахуванням типу дискинезії. Доцільно дотримуватися основних принципів дієтичного харчування при захворюваннях жовчних шляхів, а також захищати слизову оболонку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту від механічного, термічного і хімічного впливу. Важливо приймати їжу у спокійній атмосфері, не поспішаючи. Перераховано спазмолітики, які застосовують при біліарних дисфункціях: М-холінолітики, міотропні спазмолітики, блокатори кальцієвих і натрієвих каналів та ін. Особливо підкреслено значення урсодезоксихолевої кислоти у лікуванні функціональних захворювань жовчних шляхів. Застосування препаратів урсодезоксихолевої

кислоти при дискинезії жовчних шляхів обґрунтовується її здатністю знижувати літогенність жовчі, а також справляти протизапальну дію на слизову оболонку і м'язовий шар жовчних шляхів, що побічно сприяє нормалізації порушеної моторики і секреції. Виділено переваги комбінованого препарату Енгилен, що складається з расторопші, артишоку і куркуми. При неефективності консервативного лікування і результатах обстеження, що підтверджують структурні зміни (стеноз) в ділянці кінцевої частини загальної жовчної і/або панкреатичної протоки, може бути прийнято рішення про ендоскопічне лікування.

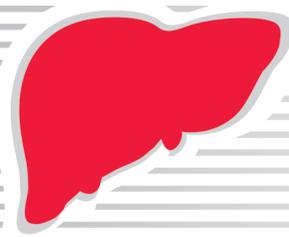
EN Biliary dyskinesia: traditional and modern views

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, A. V. Yuryeva, E. N. Koval

Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: bile functions, gallbladder and biliary sphincters dysfunctions, hypokinetic and hyperkinetic dysfunctions of gallbladder, Rome Consensus IV, treatment, ursodeoxycholic acid

Traditional and modern views on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the gallbladder and biliary sphincters dysfunctions are analyzed in the article. Functions of bile and its role in the process of digestion are highlighted. Diagnostic criteria for biliary dysfunctions are described in detail in accordance with the Rome Consensus IV (mandatory and confirmatory); clinical and diagnostic criteria for the classical variants of biliary dyskinesia, namely hypo- and hyperkinetic dyskinesia of the gallbladder, are being presented. Treatment of biliary dysfunctions is described according to the Rome Consensus IV, taking into account the type of dyskinesia. It is reasonable to follow the basic principles of dietary nutrition in diseases of the biliary tract, as well as to protect the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract from mechanical, thermal and chemical effects. It is important to eat in a relaxed atmosphere, not in a hurry. The antispasmodics that are used for biliary dysfunctions are listed: M-cholinolytics, myotropic antispasmodics, calcium and sodium channel blockers, etc. Importance of ursodeoxycholic acid in treatment of functional biliary diseases is emphasized. The use of ursodeoxycholic acid preparations in biliary dyskinesia is based on its ability to reduce the lithogenicity of bile, as well as exert an anti-inflammatory effect on the mucous and muscular layer of the biliary tract, which indirectly contributes to the normalization of impaired motility and secretion. Advantages of the combined drug Engilen consisting of milk thistle, artichoke and turmeric are highlighted. With the ineffectiveness of conservative treatment and the results of the examination, confirming structural changes (stenosis) in the ending area of common bile and/or pancreatic duct, decision on endoscopic treatment can be made.



Холудексан

урсодезоксихолева кислота¹

1 капсула / 300 мг



Патогенетично
обґрунтований
гепатопротектор
з доведеною клінічною
ефективністю¹

- ▲ Діє на різні ланки патогенезу гепато-біліарного тракту (УДХК)¹
- ▲ Доведена клінічна ефективність УДХК в багатьох клінічних дослідженнях (рівні доказовості А і В)¹

¹Губергриц Н.Б. Гепатопротектори: от теории к практике, 2012.

ХОЛУДЕКСАН. Склад: 1 капсула містить 300 мг урсодезоксихолевої кислоти; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; склад капсули: заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. **Показання.** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчичних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на наявність у ньому жовчного(-их) каменя(-ів); лікування гастриту з рефлексом жовчі; симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання.** Печерчутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу; гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків; непрохідність жовчних протоків (закрутка загальної жовчної протоки або протоки міхура); не призначають хворим з жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями, порушеною скоротністю жовчного міхура або такими, що мають часті жовчні коліки; невадий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Діти.** Призначення обмежене для застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти дітям немає, але капсули не слід застосовувати дітям з масою тіла менше 47 кг. **Побічні реакції.** Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. При лікуванні УДХК повідомлялося про випадки пастоподібного випорожнення або діареї. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІАЧ САН. БЕ ТІДЖ. А.Ш. Туреччина. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України 29.12.2014 р. №1019. РП № UA/14162/01/01. Зміни внесено Наказ МОЗ України 08.11.2017 р. №1385.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

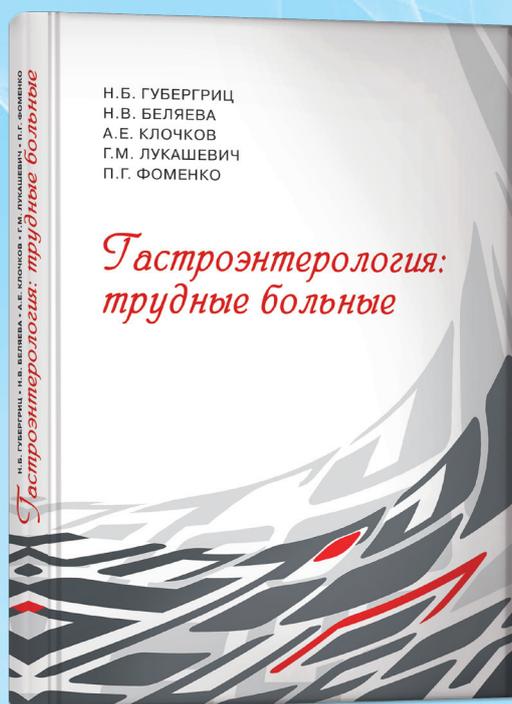


WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Уважаемые коллеги, читатели
журнала «Вестник Клуба Панкреатологов»!



Издательство «РедБиз»
предлагает вашему вниманию книжную новинку:

«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ»

авторов Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,
А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,
под общей редакцией профессора, доктора
медицинских наук **Н. Б. Губергриц**

Год выпуска — 2019.
496 с.

Рецензентами данной книги выступили:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации и Пермской медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера, действительный член Нью-Йоркской академии наук, лауреат Строгановской премии в номинации «За выдающиеся научные достижения», лауреат врачебной премии им. доктора Ф. Х. Граля, лауреат научной премии 1-й степени им. профессора П. А. Ясницкого, лауреат премии РАМН по терапии и гастроэнтерологии им. акад. В. Х. Василенко, почетный гражданин г. Перми **Яков Саулович Циммерман,**

а также доктор медицинских наук, профессор, в 1988–2005 гг. зав. кафедрой внутренних болезней № 1, в 2005–2013 гг. — профессор кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Украина) **Юрий Владимирович Линевский**

В монографии проанализирована часть сложных клинических случаев заболеваний органов пищеварения (пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки), которые встречались в клинической практике преподавателей, научных работников и врачей Донецкой школы гастроэнтерологов. Подробно изложены результаты непосредственного и дополнительного исследования пациентов, а также логика клинического мышления от симптомов до предварительного диагноза, дифференциальной диагностики, окончательного диагноза и лечения. Представлены этиология, патогенез, классификация, диагностика и лечение заболеваний в соответствии с современными международными рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины. Книга предназначена для гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов, эндоскопистов, врачей-радиологов, морфологов, врачей-интернов.

**По вопросам приобретения обращайтесь в редакцию по телефону: 050 500 67 03,
пишите на почту redmed.dm@gmail.com. Стоимость 500 грн.
Отправка по Украине «Новой почтой».
Звоните, заказывайте!**

Рецензия

на монографию Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляевой, А. Е. Клочкова,
Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроэнтерология: трудные больные»
(Киев, 2019)

В рецензируемой монографии представлен всесторонний анализ конкретных клинических случаев (больных), их историй болезней, начиная с анамнеза, результатов объективного обследования, дифференциальной диагностики, этиологии и патогенеза заболевания, результатов лабораторной и инструментальной диагностики и кончая обоснованием диагноза и лечением. Завершает каждую главу список использованной литературы.

В книге приводятся клинические разборы сложных для диагностики и лечения больных, охватывающие все разделы гастроэнтерологии: болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; заболевания печени, желчевыводящих путей и селезенки; поджелудочной железы и кишечника, — в целом, 24 клинических случая, которые, с точки зрения авторов, представляют собой наиболее поучительные и полезные для врачей примеры клинической диагностики и лечения, требующие клинического мышления непосредственно у постели больного.

Авторы монографии являются учениками и последователями научной школы выдающегося клинициста-гастроэнтеролога и ученого — заслуженного деятеля науки профессора Александра Яковлевича Губергрица (1912–1989).

Работая над книгой, авторы следовали заветам известного врача, одного из основателей русской терапевтической школы Матвея Яковлевича Мудрова (1776–1831), который рассматривал свой архив историй болезней, насчитывающий 40 томов, как свое богатство, которое для него было дороже всей его медицинской библиотеки.

В монографии нашли отражение неординарные больные, страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ее медикаментозное и хирургическое лечение, особенно в связи с такими осложнениями, как эрозивно-язвенные поражения пищевода и кардиального отдела желудка, пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит.

Описаны поражения желудка при СПИДе и сифилисе, при аденокарциноме двенадцатиперстной кишки и др.

Из болезней печени и желчевыводящих путей в монографии нашли отражение хронический бескаменный холецистит, первичный склерозирующий холангит, хронический гепатит с исходом в цирроз печени (аутоиммунный и лекарственный); с ложноположительной реакцией Вассермана на сифилис и антифосфолипидным синдромом;

сублейкемический миелоз с нецирротической подпеченочной портальной гипертензией и др.

Большой интерес представляет глава, в которой описаны многочисленные клинические «маски» холелитиаза (холецисто-кардиальная, психоэмоциональная, вегетативной дисфункции и др.).

Безусловно заслуживает внимания глава, посвященная трудно диагностируемым заболеваниям поджелудочной железы, в диагностике и лечении которых профессор Н. Б. Губергриц имеет огромный опыт и всеобъемлющие знания. Так, описан редкий случай декомпенсированного стеноза нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки за счет врожденной аномалии развития поджелудочной железы (pancreas annulare) на фоне холелитиаза и хронического холецистита; хронический наследственный кальцифицирующий панкреатит в сочетании с мочекаменной болезнью обеих почек; поражение поджелудочной железы при иммуноглобулинемии G4 в сыворотке крови (аутоиммунный панкреатит); злокачественный серотонинпродуцирующий карциноид поджелудочной железы и др.

Из заболеваний кишечника представлены клинические примеры первичной (идиопатической) кишечной лимфоангиоэктазии (болезни Вальдмана) с выраженным отечным синдромом; ангиодисплазии пищеварительного тракта с преимущественным поражением желудка и тощей (подвздошной) кишки; нервной анорексии, возникшей на фоне тревожно-депрессивной реакции, обусловленной расстройством адаптации, и др.

Можно сожалеть, что в монографии не нашлось места для примеров многообразного течения язвенного колита и болезни Крона.

В целом, монография «Гастроэнтерология: трудные больные» заслуживает высокой оценки. Она, безусловно, окажется полезной практически врачам (и не только) и позволит им повысить свой клинический опыт, освоить принципы дифференциальной диагностики и индивидуализированного (персонализированного) лечения, улучшить клиническое мышление.

Монография прекрасно издана, оснащена многочисленными иллюстрациями и схемами, облегчающими усвоение весьма сложного материала книги.

Я. С. Циммерман,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки
Российской Федерации

Умови публікації

- Статті публікують українською, російською та англійською мовами.
- Авторський оригінал в електронному вигляді повинен бути спрямований головному редактору (profnbg@ukr.net) і складатися з:
 - тексту — шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження — до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття — до 15 сторінок; коротка інформація — до 5 сторінок, опис клінічного спостереження — до 7 сторінок);
 - таблиць, рисунків, графіків, фотографій;
 - списку цитованої літератури, оформленого згідно з ДСТУ 8302:2015 (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них повинні бути не менше ніж п'ятирічної давнини);
 - резюме українською, російською та англійською мовами, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більше 1800 знаків, включно з ключовими словами, з пробілами і всіма розділами статті (для авторів, які проживають за межами України, реферат на українську мову буде переведений в редакції);
 - ідентифікатор DOI (Digital Object Identifier);
 - індекс УДК.
- Структура основного тексту статті повинна відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, в тому числі дисертаційних, повинні складатися з наступних розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Статті повинні включати такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними задачами; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на яке спирається виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячено зазначену статтю; формулювання цілей статті, невирішених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки цього дослідження в даному напрямку, перспективи дослідження.
- На 1-й сторінці тексту поміщають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну; 4) ключові слова — від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. На останній сторінці тексту поміщають прізвище, ім'я, по батькові, поштову адресу, номери телефонів (службовий, домашній), e-mail автора, з яким може спілкуватися редакція.
- Рисунки приймають у форматі TIFF (не менше 300 dpi); графіки і схеми — в форматі EPS або AI.
- Всі одиниці наводять в Міжнародній системі одиниць (СИ).
- Список літератури оформляють на окремих сторінках. Джерела цитують в алфавітному порядку (іноземні джерела окремо). Посилання в тексті зазначають цифрами в квадратних дужках.
- Процедура рецензування: при надходженні статті в редакцію її перевіряють на відповідність технічним умовам, наявність плагіату, а потім направляють на рецензування одному з членів редакційної ради або редакційної колегії. При позитивному рішенні статтю публікують в порядку черговості надходження. У разі зауважень статтю відправляють автору для доопрацювання.
- Протидія плагіату. Редакція повідомляє авторам, вони несуть повну персональну відповідальність за достовірність змісту статей. Щоб уникнути некоректних запозичень або використання результатів дослідження третіх осіб, просимо авторів дотримуватися етики наукового цитування. З метою протидії плагіату редакція здійснює наступні кроки:
 - за рішенням відповідального редактора статтю за допомогою комп'ютерної програми перевіряють на наявність запозичень з робіт третіх осіб без відповідних посилань на джерело;
 - рецензент під час рецензування статті робить висновок про відсутність або наявність плагіату у статті.

Условия публикации

- Статьи публикуются на украинском, русском и английском языках.
- Авторский оригинал в электронном виде должен быть направлен главному редактору (profnbg@ukr.net) и состоит из:
 - текста — шрифт Times New Roman, 12 пунктов, через 1,5 интервала (статья по результатам оригинального исследования — до 12 страниц; обзор, лекция, проблемная статья — до 15 страниц; короткая информация — до 5 страниц; описание клинического наблюдения — до 7 страниц);
 - таблиц, рисунков, графиков, фотографий;
 - списка цитированной литературы, оформленного в соответствии с ДСТУ 8302:2015 (общее количество не должно превышать 50, при этом 50% из них должны быть не менее чем пятилетней давности);
 - резюме на украинском, русском и на английском языках, которое должно содержать название статьи, фамилии и инициалы авторов, текст объемом не больше 1800 знаков, включая ключевые слова, с пробелами и всеми разделами статьи (для авторов, проживающих за пределами Украины, реферат на украинский язык будет переведен в редакции);
 - идентификатор DOI (Digital Object Identifier);
 - индекс УДК.
- Структура основного текста статьи должна соответствовать общепринятой структуре для научных статей. Так, статьи, содержащие результаты оригинальных исследований, в том числе диссертационных, состоят из следующих разделов: «Вступление», «Цель работы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы». Статьи должны включать следующие необходимые элементы: постановка проблемы в общем виде и ее связь с важными научными и или практическими задачами; анализ последних исследований и публикаций, в которых положено начало решению данной проблемы и на которое опирается выделение нерешенных прежде частей общей проблемы, которым посвящается указанная статья; формулирование целей статьи, нерешенных проблем; изложение основного материала исследования с полным обоснованием полученных научных результатов; выводы этого исследования в данном направлении, перспективы исследования.
- На 1-й странице текста помещают: 1) название статьи; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) учреждение, где работают авторы, город, страну; 4) ключевые слова — от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице текста помещают фамилию, имя, отчество, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний), e-mail автора, с которым может общаться редакция.
- Рисунки принимаются в формате TIFF (не меньше 300 dpi); графики и схемы — в формате EPS или AI.
- Все единицы приводятся в Международной системе единиц (СИ).
- Список литературы оформляется на отдельных страницах. Источники цитируются в алфавитном порядке (иностраные источники отдельно). Ссылки в тексте отмечаются цифрами в квадратных скобках.
- Процедура рецензирования: при поступлении статьи в редакцию она проверяется на соответствие техническим условиям, наличие плагата, а затем направляется на рецензирование одному из членов редакционного совета или редакционной коллегии. При положительном решении статья публикуется в порядке очередности поступления. В случае замечаний статья отправляется автору для доработки.
- Противодействие плагату. Редакция сообщает авторам, они несут полную персональную ответственность за подлинность содержания статей. Во избежание некорректных заимствований или использования результатов исследования третьих лиц просим авторов придерживаться этики научного цитирования. С целью противодействия плагату редакция осуществляет следующие шаги:
 - по решению ответственного редактора статья с помощью компьютерной программы проверяется на наличие заимствований из работ третьих лиц без соответствующих ссылок на источник;
 - рецензент во время рецензирования статьи делает вывод об отсутствии или наличии плагата в статье.



54TH MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

**KYIV, UKRAINE,
22-25 JUNE
2022**



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 ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны бессрочно.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастроинтестинальных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастроинтестинальными гранулами.

Код АТХ: А09А А02. 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, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 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 во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целиком (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) Це може бути яблучное пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной ее потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грамм потребленного жира.

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 25000 до 80000 ед. ЕФ 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. О диарее и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были 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 препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 22.02.2019 г.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data – IMS Health Analytics Link MAT09 2018. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности 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 pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21. - R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000. * Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.06.2019.

UAACRE190222

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

 **Abbott**