

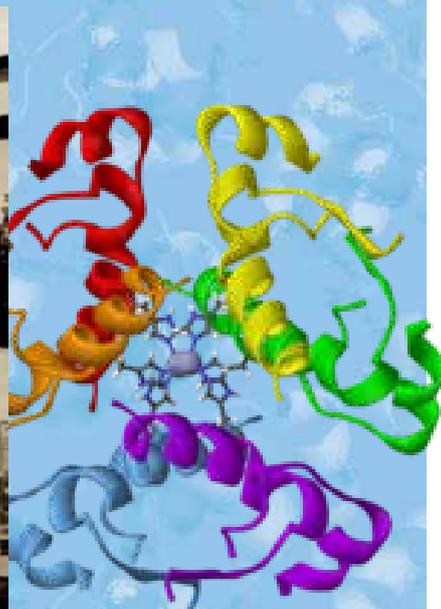
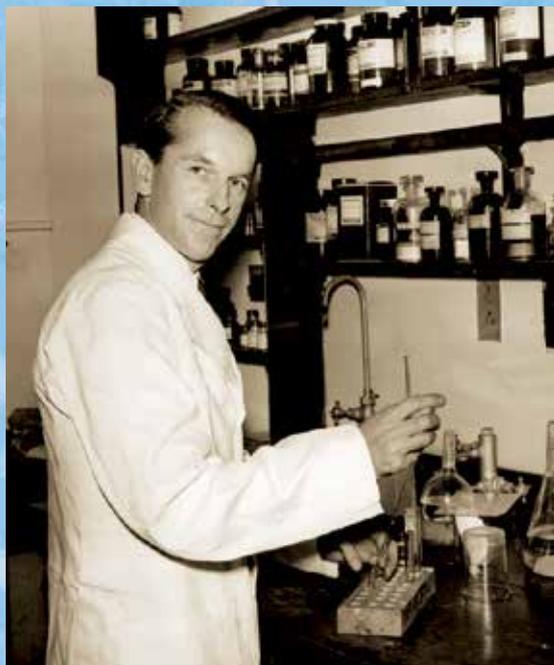
ВЕСТНИК

№1 (46)
ФЕВРАЛЬ 2020

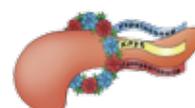
КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

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

ВІСНИК КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №1 (46) • ЛЮТИЙ 2020 • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
И ФАКТОРЫ РИСКА РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ПАНКРЕАТИТОМ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

А. А. Литвин, С. В. Корнев,
Е. Н. Колокольцева,
В. С. Денисюк, С. Б. Румовская

**БИОЛОГІЧНІ ДІАГНОСТИЧНІ
МАРКЕРИ І ФАКТОРИ РИЗИКУ
РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У
ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНК-
РЕАТИТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

А. А. Литвин, С. В. Корнев,
К. М. Колокольцева,
В. С. Денисюк, С. Б. Румовська

**ТАЙНЫ, ЗАГАДКИ И МИСТЕРИИ
МАКРОАМИЛАЗЕМИИ**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,
Г. М. Лукашевич, Т. Л. Можина

**ТАЄМНИЦІ, ЗАГАДКИ І МІСТЕРІЇ
МАКРОАМІЛАЗЕМІЇ**

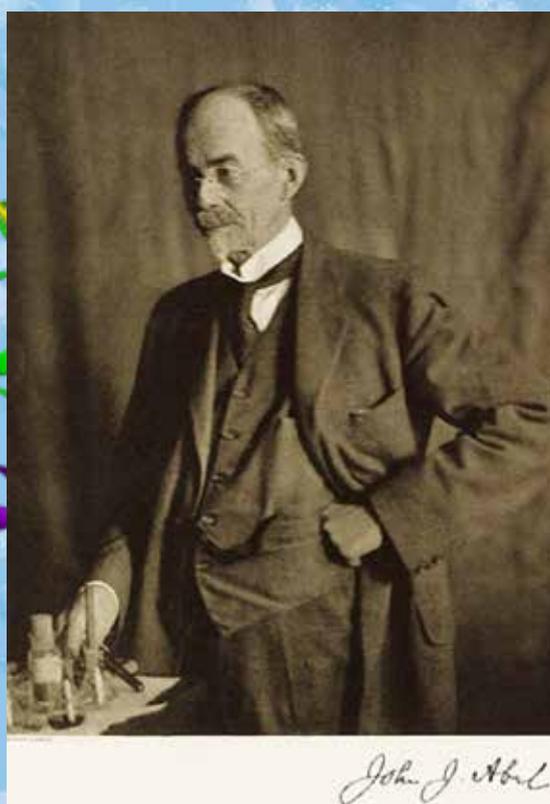
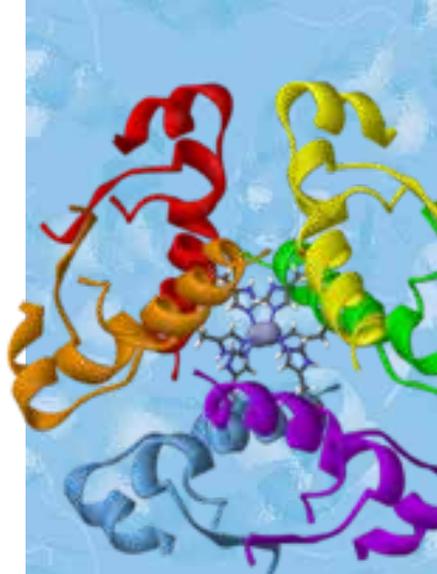
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва,
Г. М. Лукашевич, Т. Л. Можина

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ
В ЛАБОРАТОРНОЙ И ЛУЧЕВОЙ
ДИАГНОСТИКЕ**

Л. В. Винокурова, К. А. Лесько,
Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова,
Е. Ю. Тюляева, Г. Г. Варванина

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ: НОВІ ПІДХОДИ У
ЛАБОРАТОРНІЙ І ПРОМЕНЕВІЙ
ДІАГНОСТИЦІ**

Л. В. Винокурова, К. О. Лесько,
Д. С. Бордін, О. А. Дубцова,
О. Ю. Тюляєва, Г. Г. Варванина



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY



Українська гастроентерологічна асоціація серед препаратів першої лінії лікування СПК визначила*

олія м'яти перцевої

Капсумен®

4 ЕФЕКТИ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ РОБОТИ КИШЕЧНИКА



КИСЛОТО
СТІЙКА
КАПСУЛА



усунення
болю



усунення
спазму



усунення
надмірного
газоутворення



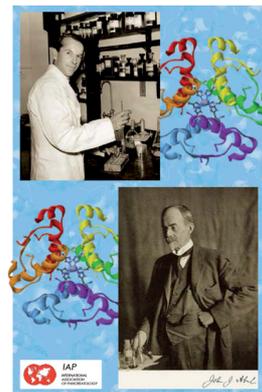
нормалізація
дефекації

НАТУРАЛЬНІ ЗАСОБИ З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ

*Ткач С.М., Дорофеев А.Е., Скрипник І.М., Харченко Н.В., Степанов Ю.М., Швець О.В. "Медицина зоздоров'я України", випуск №20 (465), жовтень 2019 р., стор. 14-15.
Добавка дієтична. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ», Україна, 02088, м. Київ, вул. Олександра Мишуги, 10, тел.: +38 (044) 377-51-15

OMNIFARMA

www.omnifarma.com.ua



John Abel (внизу) з Rhenish здобув освіту в Michigan, а потім присвятив ще 6 років (1884–1890) вивченню медицини в Німеччині. У 1888 р. він отримав ступінь доктора медицини в Strasbourg і в 1893 р. після повернення до США став професором фармакології в Університеті John Hopkins. Його інтелектуальні навички та науковий світогляд дозволили йому згодом стати лідером в області біохімії та фармакології в США. Як засновник «Journal of Experimental Medicine» (1896) і «Journal of Biological Chemistry» (1905) він зіграв значну роль в поширенні наукової інформації. У 1895–1905 рр. його наукові інтереси були зосереджені на виділенні фізіологічно активних речовин з мозкової речовини надниркових залоз. У 1897 р. Abel опублікував опис екстракту, «що підвищує артеріальний тиск», який він назвав «адреналін». Після цього він звернув свою увагу на вивчення амінокислот крові і в 1917–1924 рр. наполегливо працював над виділенням унітарного гормону гіпофіза з багатогранними фізіологічними характеристиками. Однак, розчарувавшись в результатах цього дослідження, він потім різко переключився на вивчення інсуліну, натхненний своїм другом А. А. Noyes. Його «перші кроки» в цьому напрямку привели до висновку про те, що кількість лабільної сірки у фракціях комерційного інсуліну може бути прямо пов'язана з її фізіологічною активністю. Цей висновок мав істотне значення, що дозволило Abel максимально очистити вихід найактивніших фракцій інсуліну. Таким чином, до кінця 1925 р. Abel вдалося отримати кристалічну речовину, яка за хімічними характеристиками (кристалізація, оптичні властивості, температура плавлення й ін.) була чистим інсуліном. Ці дані були опубліковані в 1926 р., але потім Abel був змушений протягом чотирьох років захищати своє відкриття і відповідь на численні заперечення, що стосуються розміру білка та відтворення його результатів іншими дослідниками. Робота Abel зіграла істотну роль як основа для досліджень **Frederick Sanger** (зверху), який працював на кафедрі біохімії Університету Cambridge. Sanger в 1955 р. визначив **структуру інсуліну**. Фактично, інсулін був першим білком, структура якого була повністю розшифрована. Sanger продемонстрував, що інсулін великої рогатої худоби (MW. 5734) складається з двох поліпептидних ланцюгів, а послідовність амінокислот у структурі інсуліну великої рогатої худоби, овечь і свиней ідентична, за винятком незначних видових відмінностей. В знак визнання заслуги у визначенні структури інсуліну Sanger в 1958 р. була присуджена Нобелівська премія з хімії.

**Рекомендовано Вченою Радою
Донецького національного медичного університету МОЗ України,
Протокол №2 від 17.10.2019 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: 10.02.2020 р.

№ замовлення: 0102-253/2020

Ціна договірна

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

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.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергітц (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
(багато профільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинець (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)

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 №2 от 17.10.2019 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: 10.02.2020 г.
№ заказа: 0102-253/2020
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)

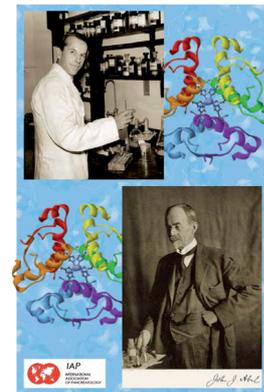
Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина
(Национальный институт рака МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Т. Н. Христоч (T. N. Khristich), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)
К.мед.н., доцент О. В. Швец (O. V. Shvets), Киев, Украина
(Государственный научно-исследовательский 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. Дороев (A. E. Dorofeev), 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. Surpun), 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



John Abel (снизу) из Rhenish получил образование в Michigan, а затем посвятил ещё 6 лет (1884–1890) на изучение медицины в Германии. В 1888 г. он получил степень доктора медицины в Strasbourg и в 1893 г. после возвращения в США стал профессором фармакологии в Университете John Hopkins. Его интеллектуальные навыки и научное мировоззрение позволили ему впоследствии стать лидером в области биохимии и фармакологии в США. Как основатель «Journal of Experimental Medicine» (1896) и «Journal of Biological Chemistry» (1905), он сыграл значительную роль в распространении научной информации. В 1895–1905 гг. его научные интересы были сосредоточены на выделении физиологически активных веществ из мозгового вещества надпочечников. В 1897 г. Abel опубликовал описание экстракта, «повышающего артериальное давление», который он назвал «эпинефрин». После этого он обратил свое внимание на изучение аминокислот крови и в 1917–1924 гг. упорно работал над выделением унитарного гормона гипофиза с многогранными физиологическими характеристиками. Однако, разочаровавшись в результатах этого исследования, он затем резко переключился на изучение инсулина, вдохновленный своим другом А. А. Noyes. Его первые шаги в этом направлении привели к заключению о том, что количество лабильной серы во фракциях коммерческого инсулина может быть напрямую связано с ее физиологической активностью. Этот вывод имел существенное значение, что позволило Abel максимально очистить выход наиболее активных фракций инсулина. Таким образом, к концу 1925 г. Abel удалось получить кристаллическое вещество, которое по химическим характеристикам (кристаллизация, оптические свойства, температура плавления и др.) являлось чистым инсулином. Эти данные были опубликованы в 1926 г., но затем Abel был вынужден в течение четырех лет защищать свое открытие в ответ на многочисленные возражения, касающиеся размера белка и воспроизведения его результатов другими исследователями. Работа Abel сыграла существенную роль как основа для исследований **Frederick Sanger** (сверху), работавшего на кафедре биохимии Университета Cambridge. Sanger в 1955 г. определил **структуру инсулина**. Фактически, инсулин был первым белком, структура которого была полностью расшифрована. Sanger продемонстрировал, что инсулин крупного рогатого скота (MW. 5734) состоит из двух полипептидных цепей, а последовательность аминокислот в структуре инсулина крупного рогатого скота, овец и свиней идентична, за исключением незначительных видовых различий. В знак признания заслуги в определении структуры инсулина Sanger в 1958 г. была присуждена Нобелевская премия по химии

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА

Abbott
A Promise for Life

OMNIFARMA

Содержание

Зміст

Contents

- 4** ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРЫ
- 6** Биологические диагностические маркеры и факторы риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом (обзор литературы)
A. A. Litvin, S. V. Korenev, E. N. Kolokoltseva, V. S. Denisjuk, S. B. Rumovskaya
- 12** Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии
H. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashovich, T. L. Mozhyzna
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 23** Факторы риска и оценка прогноза хронического панкреатита: общенациональное популяционное когортное исследование
Yen-Chih Lin, Chew-Teng Kor, Wei-Wen Su, Yu-Chun Hsu
- 36** Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике
L. V. Vinokurova, K. A. Lesko, D. S. Bordin, E. A. Dubtsova, E. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- 43** Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай)
N. S. Gavrilina, L. Yu. Ilchenko, I. G. Fedorov, I. G. Nikitin
- НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 49** Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение
Ya. S. Tsymmerman, L. G. Vologzhanina
- 56** Потребность в пилоропластике и ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки
V. I. Podoluzhnyi, A. B. Startsev, I. A. Radionov
- 60** Оценка риска развития патологических состояний, вызванных циркулирующими штаммами *H. pylori*
D. K. Karimova, G. N. Sobirova, M. M. Karimov
- 65** Роль эндоскопии в диагностике и лечении желчнокаменной болезни, осложненной патологией внепеченочных желчных путей (обзор литературы)
G. E. Samoilenko, R. P. Klimanskyi, S. O. Zharikov, V. V. Makhnik
- 72** Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko
- 81** Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных 2019 г.
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko
- ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРИ
- Біологічні діагностичні маркери і фактори ризику раку підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом (огляд літератури)
A. A. Litvin, S. V. Korenev, K. M. Kolokoltseva, V. S. Denisjuk, S. B. Rumovska
- Таємниці, загадки і містерії макроамілаземії
H. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashovich, T. L. Mozhyzna
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Фактори ризику і оцінка прогнозу хронічного панкреатиту: загальнонаціональне популяційне когортне дослідження
Yen-Chih Lin, Chew-Teng Kor, Wei-Wen Su, Yu-Chun Hsu
- Диференціальний діагноз захворювань підшлункової залози: нові підходи у лабораторній і променевої діагностиці
L. V. Vinokurova, K. O. Lesko, D. S. Bordin, O. A. Dubtsova, O. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina
- КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- Поєднання ожиріння і трофологічної недостатності у пацієнта з хронічним алкогольним панкреатитом (клінічний випадок)
N. S. Gavrilina, L. Yu. Ilchenko, I. G. Fedorov, I. G. Nikitin
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- Лікарські ураження печінки і ураження печінки при вагітності: патогенез, діагностика і лікування
Ya. S. Tsymmerman, L. G. Vologzhanina
- Потреба у пілоропластиці і ваготомії при перфоративній виразці дванадцятипалої кишки
V. I. Podoluzhnyi, A. B. Startsev, I. O. Radionov
- Оцінка ризику розвитку патологічних станів, викликаних циркулюючими штаммами *H. pylori*
D. K. Karimova, G. N. Sobirova, M. M. Karimov
- Роль ендоскопії у діагностиці та лікуванні жовчнокам'яної хвороби, ускладненої патологією позапечінкових жовчних шляхів (огляд літератури)
G. E. Samoilenko, R. P. Klimanskyi, S. O. Zharikov, V. V. Makhnik
- Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. Ye. Klochkov, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko
- Вплив урсодезоксихолевої кислоти на ліпідний обмін: крізь призму доказових даних 2019 р.
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko
- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
REVIEWS
- Biological diagnostic markers and pancreatic cancer risk factors in patients with chronic pancreatitis (literature review)
A. A. Litvin, S. V. Korenev, E. N. Kolokoltseva, V. S. Denisjuk, S. B. Rumovskaya
- Secrets, puzzles and mysteries of macroamylasemia
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashovich, T. L. Mozhyzna
- ORIGINAL RESEARCH
- Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study
Yen-Chih Lin, Chew-Teng Kor, Wei-Wen Su, Yu-Chun Hsu
- Differential diagnosis of pancreatic diseases: new approaches in laboratory and radiologic diagnosis
L. V. Vinokurova, K. A. Lesko, D. S. Bordin, E. A. Dubtsova, E. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina
- CLINICAL CASE
- Combination of obesity and malnutrition in a patient with chronic alcoholic pancreatitis (case report)
N. S. Gavrilina, L. Yu. Ilchenko, I. G. Fedorov, I. G. Nikitin
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Drug-induced liver injury and liver injury during pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment
Ya. S. Tsymmerman, L. G. Vologzhanina
- Need for pyloroplasty and vagotomy in case of perforated duodenal ulcer
V. I. Podoluzhnyi, A. B. Startsev, I. A. Radionov
- Risk assessment of pathological conditions caused by circulating *H. pylori* strains
D. K. Karimova, G. N. Sobirova, M. M. Karimov
- Role of endoscopy in diagnosis and treatment of gallstone disease complicated by the pathology of the extrahepatic biliary tract (literature review)
G. E. Samoilenko, R. P. Klimanskyi, S. O. Zharikov, V. V. Makhnik
- Drug-induced liver injury: from pathogenesis to treatment
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko
- Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism: through the prism of evidence from 2019
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, G. M. Lukashovich, P. G. Fomenko



Шановні колеги!

Вже через 2 роки в Києві відбудеться Зустріч Європейського Клубу панкреатологів. Це величезна честь і велика відповідальність. Ми вже почали підготовку: сформовано локальний і міжнародний оргкомітети, формується сайт конгресу, який найближчим часом стане доступним для всіх, хто цікавиться панкреатологією.

Ще більшу увагу ми будемо приділяти журналу нашого Клубу. Відкривається перший номер за 2020 рік детальним оглядом д-ра мед. наук А. А. Литвина про сучасні можливості ранньої діагностики раку підшлункової залози та фактори ризику цього, на жаль, все ще фатального захворювання. Друга стаття в рубриці «Огляди» — наша стаття про макроамілаземію. Ми вже публікували статті з цієї проблеми, але останніми роками з'явилися нові дані про патогенез цієї біохімічної особливості, поєднання її з іншими макроензимопатіями, зокрема з макроліпаземією. Діагностика макроамілаземії надзвичайно складна, а зустрічається вона на практиці нерідко. Це і спонукало нас «осучаснити» більш ранні огляди.

У розділі «Оригінальні дослідження» розміщено статтю про результати великого дослідження, проведеного в Тайвані. Автори проаналізували фактори ризику та прогноз хронічного панкреатиту, виділивши найбільш значущі аспекти. Великий інтерес представляють дані д-ра мед. наук

Л. В. Винокурової зі співавт., які висвітлили нові підходи до діагностики та диференціальної діагностики захворювань підшлункової залози.

Цікаве клінічне спостереження описали Н. С. Гавриліна зі співавт. Традиційні уявлення про те, що трофологічна недостатність завжди існує у пацієнтів зі зниженою масою тіла, повинні бути переглянуті. Ми також не раз переконувалися на практиці, що трофологічна недостатність і ожиріння сумісні.

Дві статті в розділі «Не тільки панкреатологія» присвячені лікарським ураженням печінки, що свідчить про актуальність проблеми. У статті проф. Я. С. Циммермана звернуто увагу на особливо складний аспект — лікарські ураження печінки у вагітних. Наша стаття стосується загальних питань і принципів підходів до лікування. У цьому ж розділі опубліковано дві статті хірургічного спрямування: про пілоропластику при перфоративній дуоденальній виразці (В. І. Подолужний зі співавт.) і про ендоскопічні підходи в діагностиці та лікуванні жовчнокам'яної хвороби (Г. Є. Самойленко зі співавт.). Нарешті, наші колеги з Узбекистану представили огляд літератури зі ще одного аспекту хелікобактеріозу.

Сподіваюся, новий номер нашого журналу буде цікавий і корисний не тільки членам Українського Клубу Панкреатологів, але і всім, хто прочитає цей випуск.

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

Уважаемые коллеги!

Уже через 2 года в Киеве состоится Встреча Европейского Клуба панкреатологов. Это огромная честь и большая ответственность. Мы уже начали подготовку: сформирован локальный и международный оргкомитет, формируется сайт конгресса, который в ближайшее время станет доступен для всех интересующихся панкреатологией.

Ещё большее внимание мы будем уделять журналу нашего Клуба. Открывается первый номер за 2020 год подробным обзором д-ра мед. наук А. А. Литвина о современных возможностях ранней диагностики рака поджелудочной железы и факторах риска этого, к сожалению, всё ещё фатального заболевания. Вторая статья в рубрике «Обзоры» — наша статья о макроамилаземии. Мы уже публиковали статьи по этой проблеме, но в последние годы появились новые данные о патогенезе этой биохимической особенности, сочетании её с другими макроэнзимопатиями, в частности с макролипаземией. Диагностика макроамилаземии чрезвычайно сложна, а встречается она на практике нередко. Это и побудило нас «осовременить» более ранние обзоры.

В разделе «Оригинальные исследования» помещена статья о результатах большого исследования, проведенного в Тайване. Авторы проанализировали факторы риска и прогноз хронического панкреатита, выделив наиболее значимые аспекты. Большой интерес представляют данные д-ра мед. наук Л. В. Винокуровой с соавт., которые

осветили новые подходы к диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы.

Интересное клиническое наблюдение описали Н. С. Гаврилина с соавт. Традиционные представления о том, что трофологическая недостаточность всегда имеет место у пациентов со сниженной массой тела, должны быть пересмотрены. Мы также не раз убеждались на практике, что трофологическая недостаточность и ожирение совместимы.

Две статьи в разделе «Не только панкреатология» посвящены лекарственным поражениям печени, что свидетельствует об актуальности проблемы. В статье проф. Я. С. Циммермана обращено внимание на особо сложный аспект — лекарственные поражения печени у беременных. Наша статья касается общих вопросов и принципиальных подходов к лечению. В этом же разделе опубликованы две статьи хирургической направленности: о пилоропластике при перфоративной дуоденальной язве (В. И. Подолужный с соавт.) и об эндоскопических подходах в диагностике и лечении желчнокаменной болезни (Г. Е. Самойленко с соавт.). Наконец, наши коллеги из Узбекистана представили обзор литературы о ещё одном аспекте хеликобактериоза.

Надеюсь, настоящий номер нашего журнала будет интересен и полезен не только членам Украинского Клуба Панкреатологов, но и всем, кто прочитает этот выпуск.

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

Биологические диагностические маркеры и факторы риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом (обзор литературы)

А. А. Литвин^{1,2}, С. В. Коренев¹, Е. Н. Колокольцева¹, В. С. Денисюк¹, С. Б. Румовская¹

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта

²Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, дифференциальная диагностика, опухолевые маркеры, диагностические биомаркеры, CA 19-9, K-RAS, miRNA

Введение

Статистика последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы (РПЖ) практически во всех индустриально развитых странах [15]. Отмечен также рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) [23]. РПЖ характеризуется весьма низкой резектабельностью и 5-летней выживаемостью. По сводным данным многих отечественных и зарубежных авторов, резектабельность РПЖ не превышает 25–30%, а 5-летняя выживаемость варьирует от 0 до 30% [15] и не превышает в среднем 1–3% [5]. Большинство пациентов после установления диагноза погибают в течение года [5]. Неудовлетворительные результаты лечения в основном объясняются поздней диагностикой РПЖ [18].

Несвоевременная диагностика РПЖ связана с особенностями клинической картины — длительным скрытым течением и поздним проявлением заболевания, сходством с клиникой ХП, незначительными изменениями общеклинических лабораторных показателей, малой информативностью общепринятых методов исследования на ранних стадиях заболевания и трудностью интерпретации начальных изменений в поджелудочной железе (ПЖ) [4].

Клинические, лабораторные, инструментальные, интраоперационные, в том числе и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения ПЖ [5]. Наибольшие трудности возникают в ситуациях, когда РПЖ и ХП сосуществуют одновременно у одного пациента, когда опухоль ПЖ развилась как осложнение длительно существующего ХП [4] или когда РПЖ сопровождается выраженным хроническим воспалением [5]. Именно поэтому

проблема дифференциальной диагностики РПЖ и ХП остается до сих пор не решенной и до настоящего времени крайне актуальной [4, 20], а своевременная и максимально достоверная диагностика этих заболеваний должна сыграть существенную роль в улучшении результатов лечения.

В последние годы особое внимание уделяется биомаркерам возможного опухолевого роста в ПЖ на фоне ХП [17]. РПЖ очень многогранное заболевание, в статье будут рассматриваться вопросы диагностики с помощью биомаркеров наиболее часто встречающейся опухоли ПЖ — протоковой аденокарциномы ПЖ.

Целью статьи явился обзор литературы, посвященной разрабатываемым в настоящее время и уже используемым в клинической практике биомаркерам, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику между ХП и РПЖ.

Обзор литературы был проведен по базе данных PubMed с использованием строки поиска: («biomarkers»[MeSH Terms] OR «biomarkers»[All Fields] AND «pancreatitis, chronic»[MeSH Terms] OR «chronic pancreatitis»[All Fields] AND versus [All Fields] AND («adenocarcinoma»[MeSH Terms] OR «adenocarcinoma»[All Fields]) AND («pancreas»[MeSH Terms]. «2019/02/04»[Pdat].

Биологический маркер — это характеристика (биологический признак), которая может использоваться в качестве индикатора физиологических и патофизиологических процессов, а также эффективности лечения заболевания [22]. Выделяют три вида биомаркеров: диагностические, прогностические и предиктивные (рис. 1) [22]. Биомаркер редко принадлежит только одной категории, и многие из них могут иметь несколько функций. Кроме этого, биомаркеры следует рассматривать вместе с факторами риска того или иного заболевания [17].



Рис. 1. Взаимосвязь между диагностическими, прогностическими, предиктивными маркерами и факторами риска опухолевого заболевания [22].

Диагностическим биомаркером называют такой биологический маркер, который позволяет диагностировать то или иное онкозаболевание [22]. В идеале диагностический маркер должен быть неинвазивным, дешевым и эффективным. Прогностический маркер дает информацию о вероятном течении заболевания. Предиктивный маркер позволяет предсказать клинический эффект терапии, продолжительность безрецидивного периода и выживаемость при раке той или иной локализации [22]. Для дифференциальной диагностики ХП и РПЖ используются диагностические биомаркеры. Вместе с факторами риска развития РПЖ именно диагностические биомаркеры РПЖ получили отражение в нашей статье.

Ненаследственные факторы риска РПЖ

При рассмотрении развития любого заболевания важное значение имеют факторы риска. РПЖ связан с несколькими факторами риска, как наследственными, так и не наследственными, и их характеристика может способствовать ранней диагностике и обнаружению новых биомаркеров.

Возникновение РПЖ сильно зависит от возраста. Современная тенденция к старению населения приводит к повышению частоты развития РПЖ [35].

Курение является главной предотвратимой причиной РПЖ и составляет 20% среди пациентов с РПЖ [2]. Риск РПЖ у курящих на 25% выше по сравнению с некурящими [25].

ХП увеличивает риск РПЖ. У пациентов после установления диагноза ХП в течение первых двух лет риск возникновения РПЖ в 16 раз выше, а после 5 лет — в 8 раз, чем у здорового населения. Даже после 9 лет наблюдения риск возникновения рака у этих пациентов выше в 3 раза [26].

В нескольких исследованиях была изучена специфическая роль инфекционных агентов в развитии РПЖ. Повышенный риск РПЖ отмечается при инфицировании *H. pylori*, вирусном гепатите В и пародонтозе [26].

Консорциум PANSCAN продемонстрировал, что ожирение связано с 20% риском развития РПЖ. Ожирение может играть роль не только как фактор риска, но также оказывает влияние на прогноз пациентов с РПЖ [27].

Недавнее начало сахарного диабета также может быть ранним симптомом РПЖ и наблюдается примерно у 30% всех пациентов [3]. Проводились исследования [24], которые показали, что пациенты с сахарным диабетом, которые использовали метформин, имели пониженный риск РПЖ, а пациенты, использующие инсулиновую терапию или стимуляторы секреции инсулина, имели повышенный риск РПЖ.

Значительные различия в частоте РПЖ существуют между расами. В частности, темнокожие популяции показывают более высокий процент развития РПЖ по сравнению со всеми другими расами [7].

Наследственные факторы риска РПЖ

Приблизительно 5–10% людей с РПЖ имеют семейный анамнез заболевания [32]. Было обнаружено много потенциальных генов, таких как *PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*, *APC*, *UGT1A7*3*, *STK11/LKB1*, *CDKN2A* и которые могут участвовать в патогенезе РПЖ [6].

Наследственный панкреатит является редким генетическим заболеванием с мутациями в гене катионного трипсиногена (*PRSS1*) [36] при аутосомно-доминантной форме наследования и мутациями в гене ингибитора сериновой протеазы (*SPINK1*) [34] при аутосомно-рецессивной форме наследования [37]. Лица с наследственным панкреатитом имеют примерно в 53 раза выше риск для развития РПЖ. Вероятность развития аденокарциномы ПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом к 70 годам в общей сложности достигает 30–40% [24].

Семейный аденоматозный полипоз является аутосомно-доминантным наследственным заболеванием и характеризуется развитием от сотен до тысяч аденоматозных полипов толстой кишки в раннем возрасте. Пациенты с семейным аденоматозным полипозом могут иметь в 4 раза выше риск развития РПЖ [12]. Известно, что синдром Пейтца — Егерса связан с различными видами рака. Унаследованные мутации в гене *STK11/LKB1* отвечают за 80% случаев РПЖ. Пациенты с синдромом Пейтца — Егерса имеют в 132 раза больше риск развития РПЖ [11].

Хотя вышеупомянутые факторы могут служить потенциальными прогностическими маркерами для РПЖ, для установления информативности каждого из приведенных факторов риска необходимы дальнейшие исследования.

Диагностические маркеры

В настоящее время СА 19-9 является единственным достоверным серологическим маркером для РПЖ. Но существуют известные ограничения. Во-первых, около 10–15% индивидуумов не выделяют СА 19-9 из-за их статуса отрицательного антигена Льюиса. Во-вторых, этот маркер не специфичен для РПЖ и также повышен при доброкачественных изменениях (например панкреатите, холангите, циррозе). В-третьих, обычно СА 19-9 находится в пределах нормы у пациентов с РПЖ на ранней стадии. Поэтому необходимо разработать систему скрининга с новым маркером РПЖ с большей чувствительностью и специфичностью [33].

В исследовании генов, измененных при РПЖ, зарегистрировано почти 1100 молекул, включая S100P, MMP7, MUC4, FSCN1 и MUC5AC, что указывает на существование многих потенциальных биомаркеров. Многие из них встречаются и при ХП, и при РПЖ, например EPH-рецептор A3 и фибриллин 1. Существуют молекулы, выделяемые при ХП, но не при РПЖ — CCL3 и CCL4. В то же время есть молекулы, выявляемые при раке, но не при ХП — аннексин A2 и IGFBP2. Недавние исследования показали, что CEACAM1 и MUC1 действительно обладают более высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики РПЖ, чем текущий золотой стандарт — СА 19-9 [14].

SPARC является белком, участвующим во взаимодействиях клеток, заживлении ран и миграции клеток, в том числе ингибирует рост рака. SPARC подвергается эпигенетическому молчанию («молчащий ген») при раке. SPARC, продуцируемый стромальными клетками, связан с худшим прогнозом для пациентов, при этом наличие SPARC в раковых клетках не влияло на прогноз [16]. РПЖ характеризуется обширной стромой, строма играет решающую роль в поддержке роста, ангиогенеза и лекарственной устойчивости опухоли. Галектин 1 и CRISP-3 относятся к числу молекул, которые сверхэкспрессируются только в строме [30].

Особое внимание сейчас уделяется исследованию звездчатых клеток ПЖ (HPSCs) [8]. В проведенных исследованиях доказано, что эти клетки ускоряют пролиферацию, прогрессию, метастазирование опухолевых клеток и ухудшают ответ на лучевую и химиотерапию. Другое исследование [30] продемонстрировало, что коллаген IV типа, который секретируется главным образом звездчатыми клетками, может стимулировать клетки РПЖ для пролиферации и миграции. Кроме того, он может ингибировать апоптоз через аутокринный цикл, поддерживая собственный рост опухоли и резистентность к лекарственным средствам. Совсем недавно была опубликована возможность комбинирования обычных и стромальных маркеров в диагностике РПЖ. Такая комбинация может повысить чувствительность СА 19-9 [10].

Чувствительность моноклонального антитела РАМ4 для обнаружения РПЖ составила 82%, при ложноположительном уровне 5% для здоровой контрольной группы. Пациенты с поздней стадией имели значительно более высокий уровень антигена, чем пациенты с ранней стадией ($p < 0,01$), с диагностической чувствительностью 91%, 86% и 62% для стадий 3–4, стадии 2 и стадии 1, соответственно. Это говорит о том, что РАМ4 можно рассматривать как потенциальный биомаркер скрининга РПЖ. Однако необходимо подтверждение на большем клиническом материале [13].

Другим потенциальным маркером является МІС-1, который сравнивался с СА 19-9 для раннего обнаружения РПЖ. Исследование показало, что МІС-1 был значительно лучше СА 19-9 для дифференцировки пациентов с РПЖ от здоровой контрольной группы, но не для дифференциации РПЖ от ХП [21].

Недавние разработки в области протеомики представили новые методы для обнаружения биомаркеров РПЖ [29]. Было проведено исследование [38] возможности применения miRNA, полученного из стула пациента, как потенциального биомаркера для скрининга РПЖ. Экспрессия miR-21, miR-155 и miR-216 в тканях ПЖ, панкреатическом соке и стуле продемонстрировала возможность использования miRNAs стула в качестве неинвазивных методов исследования для скрининга РПЖ. Более того, комбинация двух или трех miRNAs стула (miR-21, miR-155 и miR-216) может повысить эффективность исследования [38].

С помощью транскриптома белка слюны, используя метод микрочипов ДНК, было установлено, что комбинация из четырех биомаркеров РНК (KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1) может существенно повысить точность дифференцировки онкологических больных от здоровых пациентов с относительно высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (95%) [39].

Результаты исследования фекального K-RAS дали широкий диапазон положительных результатов: от 20% до 90%; кроме того, изменения также обнаруживаются в 55% случаев доброкачественных образований ПЖ (воспаление, гиперплазия), при отсутствии заболеваний (10–13%) и других заболеваниях, не связанных с ПЖ (колоректальный рак — 60–80% случаев). Это устанавливает фекальный K-RAS неспецифическим тестом [31]. Различные комбинации маркеров повышают чувствительность и специфичность, например K-RAS с СА 19-9 или СА-242. Проводится поиск новых маркеров РПЖ, выявляемых в стуле. Например, метилированный BMP3 был обнаружен в более высоких концентрациях при РПЖ, чем в контрольных образцах [19].

Другие маркеры включают CEACAM-1, OPN, REG-4, растворимый iC3b (siC3b) и TPS-антиген. CEACAM-1, также называемый билиарным гликопротеином 1, принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. CEACAM1 был экспрессирован в сыворотке крови у 91% пациентов с РПЖ, 24% здоровых пациентов и 66% пациентов с ХП, по чувствительности и специфичности превосходя СА 19-9 [1].

OPN представляет собой гликофосфопротеин, который обычно продуцируется и секретируется в большинстве жидкостей организма остеобластами, макрофагами, артериальными гладкомышечными клетками, различными эпителиями и активированными Т-клетками. Усиление активности OPN было связано с уменьшением выживаемости у онкологических больных [1].

Семейство REG включает секретируемые белки, действующие как трофические или противоапоптотические факторы в регуляции роста рака. Его повышенная чувствительность к выявлению РПЖ по сравнению с СА 19-9, способность отличать РПЖ от неизменной ПЖ позволяет рекомендовать его в качестве достаточно точного диагностического биомаркера. Однако для подтверждения возможности использования в клинической практике нужны дополнительные исследования [33].

SiC3b представляє собою комплементний білок, який утворюється при взаємодії опухольових кліток з протипухольовими антитілами. SiC3b ідеально підходить для післяопераційного спостереження і виявлення раннього рецидива пухли [28].

В 2018 році було проведено дослідження значення антиплазміноген-зв'язуючого пептида, антикарбоангідрازی II, IgG4 і других серологічних маркерів для диференціальної діагностики аутоімунного панкреатиту, РПЖ. В результаті дослідження виявлено, що IgG4 є найкращим із вивчених серологічних маркерів для диференціальної діагностики аутоімунного ХП і РПЖ [9].

Литература:

1. Ballehaninna U. K., Chamberlain R. S. Biomarkers for PDAC: promising new markers and options beyond CA 19-9. *Tumour Biology*. 2013. Vol. 34. P. 3279–3292.
2. Blackford A., Parmigiani G., Kensler T. W., Wolfgang C., Jones S., Zhang X. Genetic mutations associated with cigarette smoking in PDAC. *Cancer Research*. 2009. Vol. 69. P. 3681–3688.
3. Chari S. T., Leibson C. L., Rabe K. G., Timmons L. J., Ransom J., de Andrade M. PDAC-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134. P. 95–101.
4. Chiaro M. D., Segersvärd R., Löhr M., Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it possible today? *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 34. P. 12118–12131.
5. Chu L. C., Goggins M. G., Fishman E. K. Diagnosis and detection of pancreatic cancer. *Cancer J.* 2017. Vol. 23, No 6. P. 333–342.
6. Couch F. J., Johnson M. R., Rabe K. G., Brune K., de Andrade M., Goggins M. The prevalence of BRCA2 mutations in familial PDAC. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2007. Vol. 16. P. 342–346.
7. Curado M. P., Edwards B., Shin H. R., Storm H., Ferlay J., Heanue M. Cancer incidence in five continents, Vol. IX. Lyon: IARC, 2007.
8. Cyriac J., Mahadevan P., Augustine P., Ramesh H., Koshy A. Stellate cell activation in tropical calcific pancreatitis compared to alcoholic pancreatitis, adenocarcinoma of pancreas and normal pancreas. *JOP*. 2012. Vol. 13, No 4. P. 376–386.
9. Detlefsen S., de Vos J. D., Tanassi J. T., Heegaard N. H., Fristrup C., Schaffalitzky de Muckadell O. B. Value of anti-plasminogen binding peptide, anti-carbonic anhydrase II, immunoglobulin G4, and other serological markers for the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Medicine*. 2018. Vol. 97, No 31. P. e11641.
10. Franklin O., Ohlund D., Lundin C., Öman M., Naredi P., Wang W. Combining conventional and stroma-derived tumor markers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biomarkers*. 2015. Vol. 15. P. 1–10.
11. Giardiello F. M., Brensinger J. D., Tersmette A. C., Goodman S. N., Petersen G. M., Booker S. V. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1447–1153.
12. Giardiello F. M., Offerhaus G. J., Lee D. H., Krush A. J., Tersmette A. C., Booker S. V. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 1993. Vol. 34. P. 1394–1396.
13. Gold D. V., Goggins M., Modrak D. E., Newsome G., Liu M., Shi C. Detection of early-stage pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2010. Vol. 19. P. 2786–2794.
14. Harsha H. C., Kandasamy K., Ranganathan P., Rani S., Ramabadran S., Gollapudi S. A compendium of potential biomarkers of PDAC. *PLoS Medicine*. 2009. Vol. 6, No 4. P. e1000046.
15. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 44. P. 9694–9705.
16. Infante J. R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A. P., Riall T. A. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. P. 319–325.
17. Jenkinson C., Earl J., Ghaneh P., Halloran C., Carrato A., Greenhalf W. Biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2014. Vol. 9, No 3. P. 1–11.
18. Kanno A., Masamune A., Hanada K., Kikuyama M., Kitano M. Advances in early detection of pancreatic cancer. *Diagnostics*. 2019. Vol. 9, No 1. P. E18.
19. Kisiel J. B., Yab T. C., Taylor W. R., Chari S. T., Petersen G. M., Mahoney D. W. Stool DNA testing for the detection of PDAC: assessment of methylation marker candidates. *Cancer*. 2012. Vol. 118. P. 2623–2631.
20. Klöppel G., Adsay V. N. Chronic pancreatitis and the differential diagnosis versus pancreatic cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2009. Vol. 133, No 3. P. 382–387.
21. Koopmann J., Rosenzweig C. N., Zhang Z., Canto M. I., Brown D. A., Hunter M. Serum markers in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: macrophage inhibitory cytokine 1 versus CA 19-9. *Clinical Cancer Research*. 2006. Vol. 12. P. 442–446.
22. Le N., Sund M., Vinci A. GEMS collaborating group of Pancreas 2000. Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48, No 3. P. 223–230.

23. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.
24. Li D., Yeung S. C., Hassan M. M., Konopleva M., Abbruzzese J. L. Antidiabetic therapies affect risk of PDAC. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. P. 482–488.
25. Lin Y., Tamakoshi A., Kawamura T., Inaba Y., Kikuchi S., Motohashi Y. A prospective cohort study of cigarette smoking and PDAC in Japan. *Cancer Causes and Control*. 2002. Vol. 13. P. 259–354.
26. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R. Pancreatitis and the risk of PDAC. International pancreatitis study group. *New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
27. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Epidemiology of PDAC: an update. *Digestive Diseases*. 2010. Vol. 28. P. 645–656.
28. Marten A., Buchler M. W., Werft W., Wente M. N., Kirschfink M., Schmidt J. Soluble iC3b as an early marker for pancreatic adenocarcinoma is superior to CA 19-9 and radiology. *Journal of Immunotherapy*. 2010. Vol. 32. P. 219–224.
29. Narayanan R. Phenome-genome association studies of PDAC: new targets for therapy and diagnosis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2015. Vol. 12. P. 9–19.
30. Öhlund D., Franklin O., Lundberg E., Lundin C., Sund M. Type IV collagen stimulates PDAC cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop. *BMC Cancer*. 2013. Vol. 13. P. 154.
31. Queneau P. E., Adessi G. L., Thibault P., Cléau D., Heyd B., Manton G. Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice. *J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96, No 3. P. 700–704.
32. Shi C., Hruban R. H., Klein A. P. Familial PDAC. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2009. Vol. 133. P. 365–374.
33. Takehara A., Eguchi H., Ohigashi H., Ishikawa O., Kasugai T., Hosokawa M. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable PDAC and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Science*. 2006. Vol. 97. P. 1191–1197.
34. Teich N., Schulz H. U., Witt H., Böhmig M., Keim V. N34S, a pancreatitis associated SPINK1 mutation, is not associated with sporadic pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3, No 1. P. 67–68.
35. Wahi M. M., Shah N., Schrock C. E., Rosemurgy A. S. 2nd, Goldin S. B. Reproductive factors and risk of PDAC in women: a review of the literature. *Annals of Epidemiology*. 2009. Vol. 19. P. 103–111.
36. Whitcomb D. C. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, No 2. P. G315–319.
37. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A., Lass U. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics*. 2000. Vol. 25. P. 213–216.
38. Yang J. Y., Sun Y. W., Liu D. J., Zhang J. F., Li J., Hua R. MicroRNAs in stool samples as potential screening biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma cancer. *American Journal of Cancer Research*. 2014. Vol. 4. P. 663–673.
39. Zhang L., Farrell J. J., Zhou H., Elashoff D., Akin D., Park N. H. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable PDAC. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 949–957.

УДК 616.37-006

doi: 10.33149/vkp.2020.01.01

RU Биологические диагностические маркеры и факторы риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом (обзор литературы)

А. А. Литвин^{1,2}, С. В. Корнев¹, Е. Н. Колокольцева¹, В. С. Денисюк¹, С. Б. Румовская¹

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта

²Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, Россия

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, хронический панкреатит, дифференциальная диагностика, опухолевые маркеры, диагностические биомаркеры, СА 19-9, K-RAS, miRNA

На протяжении нескольких лет отмечается неуклонный рост распространенности рака поджелудочной железы (РПЖ), его несвоевременная диагностика обусловлена длительным бессимптомным течением, незначительными изменениями рутинных лабораторных показателей, недостаточной информативностью

стандартных визуализирующих исследований. В связи этим большое значение уделяется определению факторов риска возникновения опухоли в поджелудочной железе (ПЖ) и установлению биомаркеров (диагностических, прогностических, предиктивных) неопластической трансформации ПЖ на фоне хронического панкреатита.

К ненаследственным факторам риска РПЖ относят пожилой возраст, курение, сопутствующий хронический панкреатит, инфицирование *Helicobacter pylori*/вирусом гепатита В, ожирение, сахарный диабет. Среди наследственных факторов риска доминируютотяженный семейный анамнез по РПЖ, семейному аденomatозному полипозу, носительство мутантных генов (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*). Биомаркеры могут использоваться не только для ранней неинвазивной диагностики опухоли ПЖ, но и для проведения дифференциального диагноза между хроническим панкреатитом и РПЖ. В статье проанализированы чувствительность и специфичность различных сывороточных маркеров РПЖ: СА 19-9, PAM4, MIC-1. Отличить РПЖ от аутоиммунного панкреатита можно посредством определения сывороточной концентрации IgG4. Помимо

сыворотки крови для определения потенциальных маркеров РПЖ могут использоваться каловые массы (K-RAS, BMP3) и слюна (KRAS, MBD3L2, ACRV1 и DPM1). Представлены новые данные о возможности определения фекальных miRNA в качестве биомаркеров РПЖ: miR-21, miR-155 и miR-216. Большинство биомаркеров РПЖ еще не внедрены в широкую клиническую практику, продолжают исследования по изучению их информативности.

УДК 616.37-006

doi: 10.33149/vkr.2020.01.01

UA Біологічні діагностичні маркери і фактори ризику раку підшлункової залози у пацієнтів із хронічним панкреатитом (огляд літератури)

А. А. Литвин^{1,2}, С. В. Коренев¹, К. М. Колокольцева¹, В. С. Денисюк¹, С. Б. Румовська¹

¹Балтійський федеральний університет ім. І. Канта

²Обласна клінічна лікарня Калінінградської області, Калінінград, Росія

Ключові слова: рак підшлункової залози, хронічний панкреатит, диференціальна діагностика, пухлинні маркери, діагностичні біомаркери, CA 19-9, K-RAS, miRNA

Упродовж останніх років відзначається неухильне зростання поширеності раку підшлункової залози (РПЖ), його несвоєчасна діагностика обумовлена тривалим латентним перебігом, незначними змінами рутинних лабораторних показників, недостатньою інформативністю стандартних візуалізуючих досліджень. У зв'язку з цим велика увага приділяється визначенню чинників ризику виникнення пухлини у підшлунковій залозі (ПЗ) та встановленню біомаркерів (діагностичних, прогностичних, предиктивних) неопластичної трансформації ПЗ на тлі хронічного панкреатиту.

До неспадкових факторів ризику РПЖ відносять похилий вік, куріння, супутній хронічний панкреатит, інфікування *Helicobacter pylori*/вірусом гепатиту В, ожиріння, цукровий діабет. Серед спадкових факторів ризику домінують обтяжений сімейний анамнез по РПЖ, родинному аденоматозному поліпозу, носійство мутантних генів (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*). Біомаркери можуть використовуватись не тільки для ранньої неінвазивної діагностики пухлини ПЗ, а також для проведення диференціального діагнозу між хронічним панкреатитом та РПЖ. У статті проаналізовано чутливість та специфічність різних сироваткових маркерів РПЖ: CA 19-9, PAM4, MIC-1. Відрізнити РПЖ від аутоімунного панкреатиту можна за допомогою визначення сироваткової концентрації IgG4. Крім сироватки

крові для визначення потенційних маркерів РПЖ використовують калові маси (KRAS, BMP3) і слину (KRAS, MBD3L2, ACRV1 і DPM1). Наведені нові дані про можливість визначення фекальних miRNA у якості біомаркерів РПЖ: miR-21, miR-155 і miR-216. Більшість біомаркерів РПЖ ще не впроваджені у загальну клінічну практику, тривають дослідження з визначення їх інформативності.

EN Biological diagnostic markers and pancreatic cancer risk factors in patients with chronic pancreatitis (literature review)

A. A. Litvin^{1,2}, S. V. Korenev¹, E. N. Kolokol'tseva¹, V. S. Denisuk¹, S. B. Rumovskaya¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University

²Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

Key words: pancreatic cancer, chronic pancreatitis, differential diagnosis, tumor markers, diagnostic biomarkers, CA 19-9, K-RAS, miRNA

Pancreatic cancer (PC) prevalence has steadily increased in recent years. It is untimely diagnosed due to prolonged asymptomatic course, minor changes in routine laboratory indices, lack of informative value of standard visualizing techniques. In this regard, attention is paid to determination of PC risk factors and establishment of biomarkers (diagnostic, prognostic, predictive) for pancreatic neoplastic transformation on the background of chronic pancreatitis.

Non-inherited PC risk factors include old age, smoking, chronic pancreatitis, *Helicobacter pylori*/hepatitis B virus infection, obesity, diabetes mellitus. PC family history, family adenomatous polyposis, carriage of mutant genes (*PRSS1*, *SPINK1*, *BRCA2*) dominate among hereditary risk factors. Biomarkers can be used not only for early non-invasive diagnosis of PC, but also for differential diagnosis between chronic pancreatitis and PC. Sensitivity and specificity of various PC serum markers, such as CA 19-9, PAM4, MIC-1, are analyzed in the article. It is possible to distinguish PC from autoimmune pancreatitis by determining the serum concentration of IgG4. In addition to blood serum, fecal masses (K-RAS, BMP3) and saliva (KRAS, MBD3L2, ACRV1 and DPM1) can be used to determine the potential markers of PC. New data of determination the fecal miRNAs as PC cancer biomarkers are presented, namely miR-21, miR-155 and miR-216. Majority of PC biomarkers have not been introduced into a routine clinical practice yet, and research on their informative value is ongoing.

Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹, Т. Л. Можина²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Центр здорового сердца, Украина

Ключевые слова: макроамилаза, макроамилаземия, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика

*Большое искусство — не давать до конца узнать себя,
вечно оставаться тайной
Кристиан Фридрих Геббель*

На протяжении последних десятилетий определение уровня основных панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина) прочно вошло в практику гастроэнтерологов и терапевтов. Скрининговый анализ энзимов поджелудочной железы (ПЖ) привел к увеличению случаев диагностики панкреатической гиперферментемии, порой бессимптомной, при которой проведение стандартных объективных и визуализирующих методов исследований не приводит к выявлению какой-либо значимой патологии, способной объяснить резкое отклонение лабораторных показателей от нормативных значений.

Наиболее часто практикующие врачи сталкиваются с возрастанием уровня амилазы, которое в одних случаях называют гиперамилаземией, а в некоторых ситуациях ошибочно применяют термин «макроамилаземия» (МАЕ), не зная точно его значение. Несмотря на то, что изучение МАЕ началось в 60–70 гг. XX века, до сих пор точно не известны эпидемиологические аспекты и патогенетические механизмы ее формирования, не определены факторы, ускоряющие ее развитие. МАЕ продолжает бережно хранить свои тайны и секреты. В целом ряде публикаций, подготовленных нами, мы объясняли дефиницию МАЕ, характеризовали диагностические подходы и тактику ведения пациентов с подобными аномалиями, описывали разнообразные клинические случаи [1–3]. На протяжении последних нескольких лет опубликовано много исследований, выявивших новые аспекты МАЕ, которые мы хотим представить медицинской общественности. Однако прежде чем преступить к изложению этих данных, необходимо разобрать основные физиологические аспекты синтеза и экскреции амилазы.

От физиологических особенностей к дефинициям

Амилаза представляет собой гидролитический фермент, который катализирует (ускоряет) гидролиз (процесс разложения исходного вещества на

составляющие молекулы) полисахаридов, преимущественно крахмала и гликогена, до простых моно- и дисахаридов (мальтоза, глюкоза). Основными органами, способными продуцировать α -амилазу, являются слюнные железы (здесь синтезируется особая S-форма α -амилазы, получившая свое название от места ее образования — *glandulae salivariae*) и ПЖ (в которой образуется панкреатическая или P-форма фермента — *pancreas*). Однако не стоит забывать и про неосновные источники амилазы: яичники, фаллопиевы трубы, тонкая и толстая кишка, печень также обладают способностью продуцировать данный фермент. Безусловно, их секреторная активность в норме значительно уступает таковой ПЖ, слюнных желез, но при некоторых заболеваниях эти органы могут стать причиной значительного повышения сывороточной концентрации амилазы.

Еще один нюанс, требующий пристального внимания, — это почечная экскреция амилазы. С мочой организм человека покидают P- и S-форма α -амилазы, однако 65% амилазной активности мочи обусловлено панкреатической изоформой. Поэтому сложилось мнение, что рост уровня уроамилазы свидетельствует о функциональном состоянии ПЖ. Однако данный постулат неточен, ведь амилаза обладает способностью соединяться с иммуноглобулинами или другими белками плазмы крови, образуя настолько крупные комплексы, что они утрачивают способность проходить через почечные клубочки. В таких случаях содержание амилазы в моче будет либо снижаться, либо оставаться в пределах нормативных значений, тогда как в сыворотке крови концентрация фермента значительно возрастет. Причем увеличение активности амилазы в сыворотке крови может носить устойчивый и чрезвычайно длительный характер. Именно такой механизм формирования МАЕ описали J. E. Berk [6, 7] и P. Wilding [54]; впоследствии его классифицировали как МАЕ 1-го типа (табл. 1).

Таблица 1

Формы МАЕ (по L. Fridhandler et al., 1978) [12]

Параметр	МАЕ 1-го типа	МАЕ 2-го типа	МАЕ 3-го типа
Амилаза крови	Уровень повышен	Уровень повышен	Соответствует норме
Макроамилаза	Высокая концентрация	Высокая концентрация	Незначительно повышена
Соотношение макроамилазы к общей амилазе крови	Резко повышено	Увеличено, но в значительной меньшей степени по сравнению с 1-м типом	Низкое соотношение
Уроамилаза	Значительно снижена	Нормальное содержание или незначительное снижение	Соответствует норме

Подробное изучение феномена, описанного J. Berk и P. Wilding, позволило установить, что макроамилаза — это чрезвычайно крупная молекула амилазы: если молекулярный вес «обычной» амилазы составляет всего 50 000–55 000 Да, то вес макроамилазы варьирует в пределах 150 000–2 000 000 Да [33, 34]. Высказывались предположения, что макроамилаза может представлять собой полимер обычной амилазы, аномальную форму фермента, комплекс нормальной сывороточной амилазы с белком либо соединение неизменной амилазы сыворотки крови с небелковым веществом (углеводом).

Результаты научных исследований подтверждают возможность существования при МАЕ комплекса нормальной амилазы с белками или углеводами. Подтверждений существования полимеров нормальной амилазы и аномальных вариантов амилазы не найдено [57]. Чаще всего веществами, с которыми связывается амилаза крови при МАЕ, являются белки с высоким молекулярным весом: иммуноглобулины А либо иммуноглобулины G [42]. В состав макроамилазы могут входить не только иммуноглобулины, но и другие белки, например α -антитрипсин [40], а также полисахариды или гликопротеин [46]. Еще одной значимой особенностью макроамилазы является электрофоретическая подвижность ее молекул, что позволяет использовать данное свойство для обнаружения данной изоформы амилазы при проведении хроматографии, изоэлектрическом фокусировании, ультрацентрифугировании [11, 57].

Исходя из вышесказанного, становятся понятны дефиниции гиперамилаземии и МАЕ: под гиперамилаземией понимают повышение уровня амилазы крови, тогда как МАЕ является только одним из ее вариантов — рост сывороточной концентрации амилазы может быть обусловлен появлением крупных молекул макроамилазы наряду с наличием неизменных молекул этого фермента. В ряде случаев, когда технические возможности лаборатории не позволяют провести точное определение МАЕ, тем самым помогая ей сохранить свое инкогнито, клиницисты вынуждены ограничиться формулировкой «гиперамилаземия».

Гиперлипаземия и макролипаземия

Изолированное повышение уровня липазы в сыворотке крови встречается достаточно редко. Как правило, гиперлипаземия сочетается

с панкреатической гиперамилаземией, иногда — с гипертрипсинемией. Такое сочетание, как правило, является результатом повреждения ткани ПЖ, т. е. панкреатита. Однако в некоторых случаях регистрируют длительно существующую бессимптомную гиперферментемию. В таких случаях говорят о хронической бессимптомной панкреатической гиперферментемии (ХБПГ), известной также как по имени профессора, впервые описавшего данную аномалию, — синдром Гулло. Первоначально L. Gullo описал серию случаев повышения активности панкреатических ферментов с изолированным или комбинированным 2–15-кратным ростом активности основных панкреатических ферментов. Проведя тщательное физикальное, лабораторно-инструментальное обследование (ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (РХПГ)), L. Gullo не нашел признаков какой-либо органической патологии, которая могла бы объяснить повышение активности ферментов ПЖ. Этиология ХБПГ остается окончательно не изученной, однако наиболее вероятный патогенетический механизм этого симптомокомплекса обусловлен дефектом базолатеральной поверхности ацинарных клеток, секретирующих ферменты, что может привести к возрастанию пассажа энзимов в кровотоки [19, 20]. Высказывается мнение о связи изменений с дефектами вирсунгианова протока [14]. Заподозрить этот синдром можно на основании отягощенного семейного анамнеза ХБПГ, приема лекарственных препаратов (парацетамол, стероиды, эфедрин, химиотерапия). Несмотря на чрезвычайно редкую распространенность изолированной гиперлипаземии, в литературе есть сообщения о доброкачественном течении этой биохимической аномалии у детей [35], взрослых [48, 56], при воспалительных заболеваниях кишечника [27].

Однако спустя некоторое время после первого описания гиперлипаземии в рамках синдрома Гулло были отмечены случаи макролипаземии: исследователи зафиксировали способность липазы образовывать крупные молекулярные комплексы с иммуноглобулинами А, G [58]. Подобно макроамилазе, большой молекулярный вес макролипазы (более 300 кДа) не позволяет ей пройти через клубочки почек, способствуя тем самым увеличению концентрации макролипазы в крови с последующим развитием макролипаземии [17, 58]. Причины

формирования макролипаземии подобны таковой при МАЕ: различные воспалительные, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания, протекающие с повышением уровня иммуноглобулинов, могут способствовать связыванию липазы с белками и повышению концентрации макролипазы в крови [17]. В связи со сходными причинами и патогенезом МАЕ и макролипаземии они могут сочетаться друг с другом [17, 43, 58]. Стандарт диагностики макролипаземии еще пока не разработан, но в научных исследованиях макролипазу обнаруживают посредством реакции иммунопреципитации с использованием человеческих антител к IgA1 и IgA2 [17, 43], хроматографии, твердофазного иммуноферментного анализа [44, 58]. Подобно МАЕ, выявление макролипаземии не является признаком поражения ткани ПЖ и, соответственно, остроого или хронического панкреатита, хотя может сопутствовать патологии ПЖ. Зафиксированы случаи выявления макролипаземии у больных системной красной волчанкой [17], целиакией [15, 43, 58], болезнью Крона [44], а также у относительно здоровых лиц [28]. По причине относительно небольшой изученности, клиническая и прогностическая значимость макролипаземии точно не ясна. Высказываются мнения, что макролипаземия, подобно МАЕ, может иметь доброкачественное течение и не нуждается в специфической терапии [28, 58]. Однако, учитывая воспалительно-аутоиммунный фон ее возникновения, возможно, что по мере появления новых доказательных данных, макролипаземия может стать одним из прогностических маркеров подобных заболеваний.

Распространенность и факторы риска МАЕ

Несмотря на то, что распространенность МАЕ точно не известна по причине отсутствия специальных исследований, имеющиеся литературные данные не подтверждают «экзотичность» МАЕ, свидетельствуя о высокой распространенности этой биохимической аномалии [12]. Согласно фундаментальной монографии J. E. Berk, опубликованной в 1995 г. и посвященной МАЕ [7], распространенность гиперамилаземии в общей популяции составляет 8,4%, среди больных сахарным диабетом она встречается с частотой 1,7%, у относительно здоровых лиц – 0–0,4%. У МАЕ нет географических и расовых «предпочтений». Ее несколько чаще диагностируют у мужчин (60,0% случаев), чем у женщин (40,0% случаев) [6, 7]. Как правило, МАЕ выявляют у лиц старше 50 лет; данные, подтверждающий наследственный характер МАЕ, отсутствуют [30].

По данным E. Galassi et al., на протяжении 5 лет наблюдавших за пациентами с доброкачественной панкреатической гиперферментемией (n=183), у 74,9% участников констатировали одновременное повышение уровня всех трех панкреатических ферментов (амилазы, липазы, изоамилазы), тогда как МАЕ диагностировали у 4,3% пациентов [13].

Относительно недавно опубликованы результаты исследования W. Gonoj et al., в котором

анализировались условия возникновения МАЕ [14]. Осуществляя плановый медицинский осмотр за кортой относительно здоровых лиц (n=554), исследователи выявили 14 пациентов с идиопатической панкреатической гиперамилаземией или гиперлипаземией. Всем участникам с высоким уровнем амилазы выполнили магнитно-резонансную холангио-панкреатографию. Проанализировав полученные данные, специалисты констатировали, что обнаружение МАЕ, гиперлипаземии достоверно чаще сопровождается наличием анатомических аномалий со стороны протока ПЖ по сравнению со здоровыми лицами: у них выявляли pancreas divisum (21,4% vs 2,7%), извилистость основного панкреатического протока (21,4% vs 4,1%), вирсунгоцеле (14,3% vs 1,1%), дилатацию основного протока ПЖ (14,3% vs 2,3%). Воспользовавшись статистической обработкой данных, W. Gonoj et al. определили независимые факторы возникновения хронической бессимптомной МАЕ, гиперлипаземии; ими оказались: пожилой возраст (≥ 65 лет; отношение шансов (ОШ) 8,76), наличие pancreas divisum (ОШ 13,2), извилистость основного панкреатического протока (ОШ 8,95), вирсунгоцеле (ОШ 17,6).

Патогенетические механизмы

Точный патогенез развития бессимптомной и вторичной МАЕ еще не определен. С момента разработки первых гипотез, объясняющих механизмы ее возникновения, прошло уже достаточно много времени, но это практически не повлияло на них: основные постулаты не претерпели значимых изменений. Согласно господствующей теории, МАЕ развивается вследствие воспалительных процессов различной этиологии, ведь воспаление сопровождается повышением уровня иммуноглобулинов, которые являются одним из основных составляющих компонентов макроамилазы [24]. Появлению МАЕ может способствовать любой воспалительный процесс, как инфекционного, так и аутоиммунного генеза. Известны случаи возникновения МАЕ у больных туберкулезом [39], целиакией [47, 57], системной красной волчанкой [23], ревматоидном артрите [5], а также СПИДом [18].

Другая теория связывает повышение уровня МАЕ с нарушением всасывания в кишечнике: изменения абсорбции питательных веществ на фоне воспалительной патологии тонкой кишки могут провоцировать связывание амилазы с иммуноглобулинами, способствуя образованию макроамилазного комплекса и поступлению его в кровоток [30, 57]. Эту теорию подтверждают сведения о нивелировании МАЕ из сыворотки больных целиакией после назначения им аглютенной диеты [25, 51], демонстрируя тем самым зависимость между образованием макроамилазы и атрофией, другими изменениями слизистой оболочки на фоне мальабсорбции.

Некоторые авторы связывают появление МАЕ с приемом некоторых лекарственных средств, способных провоцировать образование макроамилазного комплекса. Например, введение гидроксипрокси-этилкрахмала с целью увеличения объема крови

сопровождалось возникновением МАЕ [32]. МАЕ может также возникнуть в результате воздействия мерказолила [41], антипсихотиков [9, 10]. М. Е. Ceylan et al. зафиксировали МАЕ у больного 35 лет, принимавшего сертралин в стандартной дозе (25–50 мг/сут) на протяжении двух лет по поводу депрессии [9]. Пациент не злоупотреблял алкоголем, не страдал желчнокаменной болезнью, не имел каких-либо клинических проявлений панкреатита. После постепенного уменьшения дозы сертралина с последующей его заменой другим антипсихотиком уровень амилазы начал постепенно снижаться и спустя 20 дней достиг верхней границы нормативных значений [9].

Диагностика

Разработано несколько методов выявления макроамилазы в крови. Все они основаны на том или ином отличии молекулы макроамилазы от молекул обычной амилазы. Некоторые из этих методов являются прямыми, поскольку с их помощью устанавливают присутствие в крови амилазного комплекса, имеющего гораздо более высокий молекулярный вес, чем молекула нормальной амилазы, на основе разделения белков сыворотки по молекулярному весу. Другие же методы являются непрямими, так как они подтверждают наличие макроамилазы в крови не путем выявления самого амилазного комплекса, а основаны на выявлении какого-либо из его свойств. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение и влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок.

Для диагностики МАЕ используют колоночную, ускоренную жидкостную, тонкослойную хроматографии, ультрацентрифугирование, электрофорез, изоэлектрическое фокусирование, осаждение полиэтиленгликолем, оценку тепловой чувствительности амилазы, иммунологические методы (реакция с моноклональными антителами, использование антисыворотки к иммуноглобулинам — компонентам макроамилазного комплекса). Из перечисленных методов наиболее простыми и быстрыми являются электрофорез и тест с полиэтиленгликолем.

К сожалению, в большинстве лабораторий ни один из перечисленных выше тестов не выполняется. Вероятно, с аналогичной проблемой сталкиваются не только отечественные, но и зарубежные клиницисты. Поэтому в практической деятельности большое распространение получило определение МАЕ, основанное на неспособности макроамилазного комплекса проходить через гломерулярный фильтр, посредством расчета соотношения клиренсов амилазы и креатинина [33, 34]. Напомним, что этот показатель вычисляют по формуле:

$$\frac{\text{КлиренсА}}{\text{КлиренсК}} = \frac{\text{Амочи}}{\text{Акрови}} \times \frac{\text{Ккрови}}{\text{Кмочи}} \times 100\%,$$

где *КлиренсА* — клиренс амилазы; *КлиренсК* — клиренс креатинина; *Амочи* — амилаза мочи; *Акрови* — амилаза крови; *Кмочи* — креатинин мочи; *Ккрови* — креатинин крови.

В норме амилазокреатининовый клиренс составляет 1–2,5% (по нашим данным). Некоторые авторы указывают более высокую границу нормы — 4%. При заболеваниях ПЖ (в частности при панкреатитах) соотношение клиренсов повышается, причём увеличение показателя возможно даже при отсутствии гиперамилаземии, и удерживается дольше неё. Такое разнонаправленное изменение соотношения клиренсов при МАЕ (снижение) и панкреатитах (повышение), простота, доступность и низкая стоимость исследования позволяют рекомендовать его и для диагностики МАЕ, и для её дифференциальной диагностики в практическом здравоохранении.

Клиническая значимость

Главный клинический интерес к МАЕ при существующем у нас уровне знаний заключается в необходимости научиться отличать ее от других состояний, сопровождающихся гиперамилаземией и требующих специального лечения (табл. 2). Обнаружение МАЕ не позволяет исключить алкогольный или другой банальный панкреатит. Существование МАЕ и патологии ПЖ вряд ли будет бессимптомным, и ее появление следует ожидать при наличии выраженной «панкреатической» симптоматики. МАЕ, как правило, не сопровождается появлением какой-либо значимой клинической картины. Несмотря на то, что абдоминально-болевой синдром характерен для МАЕ 1-го и 2-го типов, четкой причинно-следственной связи между возникновением боли и появлением гиперамилаземии не установлено. Боли в животе, как правило, являются лишь поводом для углубленного обследования больного, иногда приводящего к выявлению МАЕ. Боли в животе, на которые так часто жалуются больные с МАЕ 1-го и 2-го типов, в некоторых случаях можно объяснить сопутствующими заболеваниями, включая хронический панкреатит. Однако чаще всего причина таких болей остается неясной.

Достаточно часто развитие МАЕ связывают с проведением диагностических и лечебных оперативных вмешательств на органах брюшной полости, которые могут сопровождаться непосредственным или косвенным повреждением ПЖ. Вероятность появления изолированной МАЕ после выполнения оперативных вмешательств подтверждено результатами различных исследований и описанием отдельных клинических случаев [4]. Причем некоторые исследователи подчеркивают, что повышение уровня амилазы можно ожидать не только при абдоминальных вмешательствах, но и при выполнении кардиологических операций [4, 45]. Так, осуществляя аортокоронарное шунтирование с использованием аппарата экстракорпорального кровоснабжения, ученые зафиксировали возникновение бессимптомной доброкачественной МАЕ у 88% пациентов. Причем уровень амилазы начинал возрастать с 20-й минуты после остановки сердца (5% случаев) и продолжал расти еще на протяжении суток: спустя 6 и 24 ч пребывания в отделении интенсивной терапии рост уровня амилазы зафиксировали у 26% и 30% пациентов, соответственно. Причем ни у одного пациента

Таблица 2

Заболевания, сопровождающиеся МАЕ (по M. Crook et al., 2014, с изменениями) [10]

Группа нозологий	Заболевания и провоцирующие факторы
Патология ПЖ (при этом МАЕ не является симптомом патологии ПЖ, а лишь сопутствующим феноменом)	Острый панкреатит/обострение хронического панкреатита, хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, обструкция протока ПЖ, острый холецистит
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Вирусные гепатиты, цирроз печени, перфорация язвы желудка, кишечная непроходимость, перитонит, мезентериальный тромбоз, обструкция приводящей петли кишечника после гастрэктомии, воспалительные заболевания кишечника, периаппулярные дивертикулы, травма живота, пищевая аллергия, целиакия
Оперативные и диагностические вмешательства	Диагностические процедуры и операции на органах брюшной полости и малого таза, кардиохирургические вмешательства, трансплантация печени
Гинекологическая патология	Сальпингит, внематочная беременность, кисты и злокачественные опухоли яичников
Злокачественные новообразования	Рак легких, щитовидной железы, предстательной железы, почек, молочных желез, гемобласты
Полиорганная патология	ВИЧ/СПИД, острая порфирия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, диабетический кетоацидоз
Заболевания слюнных желез	Паротит, камни протоков или опухоли слюнных желез, болезнь Шегрена
Прием лекарственных препаратов	Парацетамол, кортикостероиды, мерказолил, сертралин, азатиоприн, рокситромицин

резкое развитие МАЕ не сопровождалось появлением клиники острого панкреатита.

Описаны случаи бессимптомной МАЕ после выполнения хирургического вмешательства на позвоночнике [31], вторичной инфильтрации ПЖ на фоне острой лимфобластной анемии [22], пероральной баллонной энтероскопии [50]. Пересадка аутологических гемопоэтических стволовых клеток при прогрессирующей нейробластоме может сопровождаться развитием МАЕ [55].

Несмотря на вышеприведенные данные, некоторые специалисты смогли доказать безопасность выполнения хирургических манипуляций на ПЖ именно благодаря отсутствию роста МАЕ. Так, S. Liu et al. подчеркивают безопасность проведения РХПГ на основании отсутствия взаимосвязи между распространенностью тяжелого постэндоскопического РХПГ-ассоциированного панкреатита среди пациентов, перенесших эндоскопическую баллонную дилатацию большого дуоденального сосочка или эндоскопическую сфинктеротомию в сочетании с баллонной дилатацией этого анатомического образования (2,6% vs 0%; $p=0,257$) [37]. Исследователи не выявили статистически значимой взаимосвязи между выполнением указанного лечебно-диагностического вмешательства и развитием МАЕ (4,4% vs 5,6%; $p=0,954$), признав эндоскопическую баллонную дилатацию большого дуоденального сосочка безопасным методом лечения холедохолитиаза [37].

Значимое повышение уровня амилазы в крови происходит при пищевой аллергии. К такому выводу пришли японские исследователи, исследовав содержание амилазы в крови пациентов, страдавших IgE-опосредованной пищевой аллергией немедленного типа ($n=120$), после проведения перорального провокационного теста [29]. В подгруппе

больных с положительными результатами провокационного теста у 33,3% пациентов зафиксировали значимое повышение уровня амилазы >100 Ед/л (медиана — 642 Ед/л). В 5 случаях рост уровня амилазы крови сопровождался увеличением сывроточной концентрации липазы. Получив такие данные, M. Kimura et al. предположили, что обнаружение МАЕ при пищевой аллергии может свидетельствовать о вовлечении ПЖ в патологический процесс: «ПЖ является органом-мишенью при пищевой аллергии немедленного типа» [29].

Недавно опубликован метаанализ, в котором анализировалась клиническая значимость выявления ХБПГ [52]. Проанализировав результаты 8 исследований, в рамках которых всем пациентам с ХБПГ проводили магнитно-резонансную холангиопанкреатографию с/без секретина или проводили эндоскопическое ультразвуковое исследование ($n=521$), исследователи установили, что вероятность получения нормальных результатов визуализирующих исследований можно ожидать всего лишь в 56,6% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) 41,9–70,2). У некоторых участников с ХБПГ выявили признаки неопластического поражения ПЖ (2,2%; 95% ДИ 1,2–4,1), хронического панкреатита (16,2%; 95% ДИ 10,2–24,8), обнаружили кисты (12,8%; 95% ДИ 8,2–19,3) или доброкачественные образования (17,2%; 95% ДИ 11,9–24,2) в ткани ПЖ [52]. Несмотря на выявление лабораторных и инструментальных признаков поражения ПЖ, прогноз почти у $1/3$ обследованных пациентов остался неясным. Принимая во внимание, что в ряде случаев изолированная МАЕ может предшествовать повышению уровня других панкреатических ферментов и ХБПГ, при обследовании таких больных в 50% случаев следует ожидать обнаружения анатомических аномалий и/или признаков структурной патологии ПЖ.

МАЕ как прогностический маркер

В отличие от бессимптомной МАЕ и относительно доброкачественного ее течения при кардио-васкулярных операциях, возникновение МАЕ после оперативного вмешательства на органах брюшной полости, особенно на ПЖ, желчном пузыре, двенадцатиперстной кишке не является благоприятным прогностическим признаком. Значительное повышение уровня амилазы после выполнения панкреатодуоденэктомии признано прогностическим маркером осложненного течения постоперационного периода: возникновение МАЕ может свидетельствовать о развитии желудочно-кишечного кровотечения (8,8% vs 2,5%; $p < 0,01$), формировании фистулы ПЖ (15,1% vs 2,5%; $p < 0,01$), возникновении инфекционного осложнения (9,2% vs 3,3%; $p = 0,04$) по сравнению с больными, у которых постоперационный период протекал без МАЕ [53].

D. Spector et al. предложили контролировать уровень амилазы у пациентов, перенесших шунтирование желудка с гастроэноанастомозом по Ру, для прогнозирования развития постоперационной тонкокишечной непроходимости [49].

МАЕ — ранний предиктор смертности при остром отравлении паракватом (быстро действующим пестицидом, широко употребляющимся в развивающихся странах для уничтожения сорняков). Наблюдая за пациентами, отравившимися паракватом, S. Liu et al. констатировали, что острое отравление этим гербицидом в 33,3% случаев сопровождается МАЕ [36]. При этом наибольший уровень МАЕ регистрировали при сопутствующей острой почечной недостаточности по сравнению с больными без признаков острой почечной недостаточности ($p < 0,001$). Ученые установили, что МАЕ является независимым предиктором смертельного исхода в течение ближайших 90 дней (ОШ 3,644; 95% ДИ 1,684–7,881; $p = 0,001$).

МАЕ и неопластическая патология

Первый случай вторичной МАЕ, обусловленной карциномой яичника, был описан в 1976 г., с того времени в медицинской литературе подобные клинические случаи рассматриваются неоднократно. Несмотря на частое выявление МАЕ при злокачественном перерождении ткани яичника, механизм значительного повышения уровня амилазы в крови еще точно не изучен. Предполагается, что он может быть обусловлен неопластической трансформацией клеток, предрасполагая к появлению структур, способных экспрессировать ген *AMY1*, увеличивая тем самым биосинтез слюнной амилазы и эктопической продукции этого фермента [21, 38].

D. Huang et al. описали случай карциномы яичника, при котором клиническая картина основного заболевания протекала под маской «острого панкреатита» и сопровождалась значимым повышением уровня амилазы крови [26].

S. Burden et al. также подчеркивают, что МАЕ не всегда является патогномичным признаком поражения ПЖ, а может быть симптомом неопластического заболевания [8]. Специалисты на протяжении нескольких лет наблюдали за пациенткой

80 лет с вроде бы доброкачественной МАЕ. Поначалу повышение уровня амилазы оставалось бессимптомным, однако спустя 2 года у пациентки развилась диарея, появились эпизоды рвоты, пациентка отметала снижение массы тела и уменьшение аппетита. При проведении визуализирующих методов исследования обнаружена опухоль правого яичника без признаков вовлечения в патологический процесс ткани ПЖ [8].

Подобный клинический случай представили S. Guo et al.: исследователи описали внезапный изолированный рост уровня амилазы у 46-летней пациентки, которую на протяжении 2 дней беспокоил неожиданно возникший абдоминально-болевой синдром [21]. С целью исключения острого панкреатита определили уровень амилазы и констатировали резкое увеличение этого показателя. Больной назначена стартовая консервативная терапия острого панкреатита, которая позволила быстро нивелировать болевой синдром, однако в ходе инструментального обследования выявлено объемное образование правого яичника, размером более 12 см. Больной выполнено объемное оперативное вмешательство — гистерэктомия, билатеральная сальпингоовариоэктомия с одновременной оментэктомией, аппендэктомией. Впоследствии пациентка прошла несколько курсов химиотерапии. Основываясь на собственном клиническом опыте, при выявлении МАЕ S. Guo et al. настаивают на обязательном исключении неопластического поражения органов малого таза, в частности яичников [21].

Это мнение разделяют J. Logie et al., подчеркивая способность некоторых злокачественных опухолей яичников секретировать амилазу [38] и рекомендуя учитывать альтернативные причины возникновения МАЕ, особенно если клиническая картина не соответствует типичной картине заболевания ПЖ. К такому выводу английские специалисты пришли, наблюдая за состоянием 50-летней пациентки, которую сталостораживать увеличение живота в размерах, несмотря на снижение аппетита, и появление одышки. На протяжении предыдущих нескольких лет пациентка практически не обращалась за медицинской помощью, т. к. чувствовала себя удовлетворительно и не имела значимых проблем со здоровьем. В ходе лабораторного обследования выявлена МАЕ, однако J. Logie et al. высказали предположение об отсутствии связи между ростом уровня амилазы и поражением ПЖ. Дополнительно определив сывороточные маркеры рака яичника и выполнив компьютерную томографию, врачи обнаружили новообразование яичника больших размеров (14×12×11 см) с признаками метастатического поражения брюшины, лимфатических узлов, значимый асцит (рис. 1), двухсторонний плеврит. При этом признаки поражения самой ПЖ, перипанкреатической клетчатки, отека железы отсутствовали, но зафиксированы высокие значения опухолевых маркеров, таких как СА-125 и раково-эмбрионального антигена. Впоследствии диагноз был подтвержден гистологически: диагностирована мелкоклеточная карцинома.

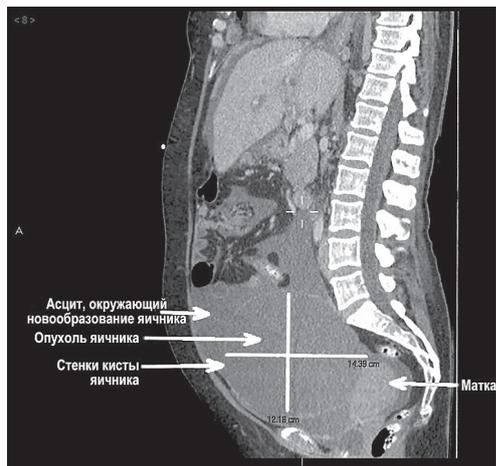


Рис. 1. МАЕ у пациентки со злокачественной кистой яичника (по J. Logie et al., 2015) [38]

Несмотря на то, что первоначальным рабочим диагнозом был острый панкреатит и опухолевое поражение органов брюшной полости, врачи исключили иные причины повышения уровня сывороточной амилазы: перфорацию пептической язвы, непроходимость тонкой кишки, инфаркт органов пищеварительного тракта, диабетический кетоацидоз, поражение слюнных желез. Наблюдая за состоянием пациентки после перенесенного оперативного и химиотерапевтического лечения, J. Logie et al. зафиксировали следующую динамику МАЕ (рис. 2). На фоне цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии и оперативного вмешательства уровень МАЕ снизился, однако спустя небольшой отрезок времени он снова начал возрастать. Последующее увеличение уровня МАЕ трактовали как рецидив заболевания (подобные изменения также описаны в литературе). Основываясь на данных фактах, J. Logie et al. расценивают увеличение уровня МАЕ как потенциальный прогностический маркер прогрессирования карциномы яичника.

Лечение

К вопросу необходимости медикаментозного лечения МАЕ следует подойти осторожно. С одной стороны, если МАЕ не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует никакого специального лечения. Симптоматическая МАЕ требует обязательного выяснения причины ее

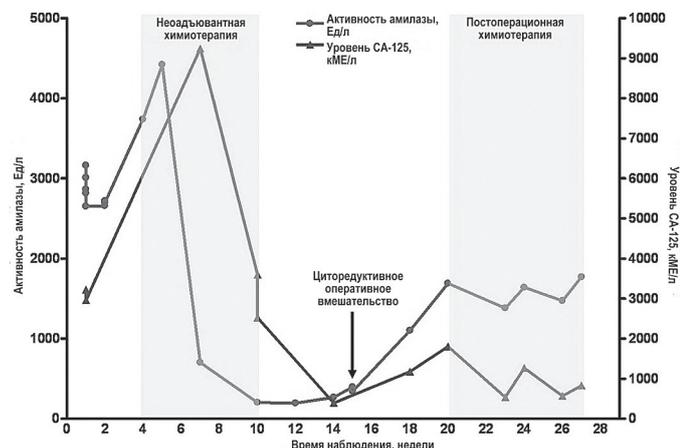


Рис. 2. МАЕ у пациентки со злокачественной кистой яичника (по J. Logie et al., 2015) [38]

появления и коррекции заболевания, которое спровоцировало ее развитие.

В настоящее время не существует никаких способов эффективного разделения *in vivo* макроамилазного комплекса. Если даже в перспективе это станет возможным, то не ясно, что это даст с клинической точки зрения. Ведь в настоящее время не доказано, что разделение макроамилазного комплекса избавляет от боли в брюшной полости.

Серьезной проблемой являются часто повторяющиеся боли в животе неясного происхождения, на которые зачастую жалуются пациенты с МАЕ. К сожалению, в настоящее время им не может быть предложено ничего большего, кроме симптоматической терапии.

Основные положения

- Помимо ПЖ и слюнных желез, способностью продуцировать амилазу обладают яичники, фаллопиевы трубы, тонкая и толстая кишка, печень.
- Макроамилаза — комплекс амилазы с иммуноглобулином (А или G, возможно, Е), обладающий высокой молекулярной массой.
- МАЕ — это частная форма гиперамилаземии, простой способ диагностики которой состоит в расчете соотношения клиренсов амилазы и креатинина.
- В случае повышения уровня сывороточной α -амилазы следует рассмотреть вероятность ее непанкреатического генеза, особенно при отсутствии специфической «панкреатической» симптоматики.
- Определение концентрации уроамилазы позволяет исключить МАЕ, обусловленную снижением почечного клиренса амилазы.
- Существует высокая вероятность выявления у пациентов с МАЕ анатомических аномалий со стороны протока ПЖ: pancreas divisum, извилистости основного панкреатического протока, вирсунгоцеле, дилатации основного протока ПЖ.
- Рост МАЕ в раннем постоперационном периоде после выполнения оперативного вмешательства на органах брюшной полости является неблагоприятным прогностическим признаком.
- Выявление МАЕ у женщин, особенно пожилого возраста, может являться поводом для исключения новообразования яичников, фаллопиевых труб.
- МАЕ может сочетаться с макролипаземией.
- Специфического лечения бессимптомной МАЕ не существует.

Заключение

Несмотря на относительную доброкачественность МАЕ, не следует забывать о других причинах ее повышения, которые часто могут выпадать из поля зрения, являясь потенциальной причиной диагностических ошибок. Как поступить при выявлении МАЕ? Изначально считать ее доброкачественным, неопасным биохимическим отклонением, способным существовать на протяжении многих лет без очевидных пагубных последствий, а затем так же неожиданно исчезать? Либо учитывать существующую вероятность ее вторичного повышения при различных заболеваниях, в том

числе неопластических процессах (табл. 2)? Исходя из выбранной позиции, следует советовать воздержаться от проведения дополнительных исследований или, наоборот, настаивать на проведении развернутого онкологического поиска? Отсутствие четких международных, доказательно выверенных рекомендаций не позволяет дать однозначный ответ на этот вопрос. Вероятно, следует провести хотя бы минимальный диагностический онкоскрининг, учитывая тот факт, что МАЕ чаще возникает у лиц старшей возрастной группы. Тщательное изучение эпидемиологии, этиологии,

патогенеза МАЕ позволит в будущем максимально точно оценить клиническое значение этого биохимического отклонения и разработать оптимальный алгоритм действий врача при ее выявлении. Завершить наше повествование мы хотели бы словами британского премьер-министра Уинстона Черчилля, которого как-то попросили предсказать, как поступит Россия. Если немного изменить ответ знаменитого политика, то наша финальная фраза примет такую форму: «Я не могу предсказать действий МАЕ. Это загадка, завернутая в тайну, обернутую в мистиери».

Литература:

1. Губергриц Н. Б., Zubov, A. D., Golubova O. A., Fomenko P. G., Dugad Luv, Dugad Kush. Клиническое наблюдение макроамелаземии на фоне спленоза вследствие посттравматической спленэктомии (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2014. № 1 (22). С. 50–56.
2. Губергриц Н. Б., Музыка С. В. Клиническое наблюдение эозинофильного эзофагита в сочетании с макроамилаземией. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 5. С. 100–115.
3. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Макроамилаемия — безобидное заблуждение или опасное незнание? *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 32 (6). С. 93–99.
4. Algin H. I., Parlar A. I., Yildiz I., Altun Z. S., Islekel G. H., Uyar I., Tulukoglu E., Karabay O. Which mechanism is effective on the hyperamylasaemia after coronary artery bypass surgery? *Heart Lung Circ*. 2017. Vol. 26, No 5. P. 504–508.
5. Aoki A., Hagiwara E., Atsumi Y. et al. A case report of macroamylaseemia with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1989. Vol. 29. P. 207–212.
6. Berk J. E. Macroamylaseemia. *Bockus gastroenterology*. 5 ed. Philadelphia, 1995. Vol. 4. P. 2851–2860.
7. Berk J. E., Kizu H., Wilding P. et al. Macroamylaseemia: a newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N. Engl. J. Med*. 1967. Vol. 227. P. 941–946.
8. Burden S., Poon A. S., Masood K, Didi M. Hyperamylasaemia: pathognomonic to pancreatitis? *BMJ Case Rep*. 2013. pii: bcr2013009567.
9. Ceylan M. E., Evrensel A., Önen Ünsalver B. Hyperamylaseemia Related to Sertraline. *Korean J. Fam Med*. 2016. Vol. 37, No 4. P. 259.
10. Crook M. A. Hyperamylasaemia: don't forget undiagnosed carcinoma. *Ann. Clin. Biochem*. 2014. Vol. 51, No 1. P. 5–7.
11. Davis J., Berk J. E., Take S. et al. Electrophoretic characteristics of macroamylaseemia serum. *Clin. Chim. Acta*. 1971. Vol. 35. P. 1416–1417.
12. Fridhandler L., Berk J. E. Macroamylaseemia. *Adv. Clin. Chem*. 1978. Vol. 20. P. 267–286.
13. Galassi E., Birtolo C., Migliori M., Bastagli L., Gabusi V., Stanghellini V., De Giorgio R. A 5-year experience of benign pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No 6. P. 874–878.
14. Gallucci F., Buono R., Ferrara L., Madrid E., Miraglia S., Uomo G. Chronic asymptomatic hyperamylaseemia unrelated to pancreatic diseases. *Adv. Med. Sci*. 2010. Vol. 55. P. 143e5.
15. Garcia-Gonzalez M., Defarges-Pons V., Monescillo A., Hernandez F., Cano-Ruiz A. Macrolipasemia and celiac disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1995. Vol. 90, No 12. P. 2233–2234.
16. Gonoï W., Hayashi T. Y., Hayashi N., Abe O. Association between chronic asymptomatic pancreatic hyperenzymemia and pancreatic ductal anomalies: a magnetic resonance cholangiopancreatography study. *Abdom. Radiol (NY)*. 2019. Vol. 44, No 7. P. 2494–2500.
17. Goto H., Wakui H., Komatsuda A., Imai H., Miura A., Fujita K. Simultaneous macroamylaseemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission. *Internal Medicine*. 2000. Vol. 39, No 12. P. 1115–1118.
18. Greenberg R. E., Bank S., Singer C. Macroamylaseemia in association with acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad. Med. J*. 1987. Vol. 63. P. 677–679.
19. Gullo L. Benign pancreatic hyperenzymemia. *Dig. Liver Dis*. 2007. Vol. 39. P. 698e702.
20. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 70e4.
21. Guo S., Lv H., Yan L., Rong F. Hyperamylaseemia may indicate the presence of ovarian carcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 49. P. e13520.
22. Guruprasad C. S., Reghu K. S., Nair M., Kumary P. K. Asymptomatic hyperamylaseemia/hyperlipaseemia due to pancreatic infiltration in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J. Pediatr*. 2016. Vol. 83, No 1. P. 81–82.
23. Hasselbacher P., Meyers H. R., Passero F. C. Serum amylase and macroamylase in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1988. Vol. 27. P. 198–201.
24. Helfat A., Berk J. E., Fridhandler L. The prevalence of macroamylaseemia. Further study. *Am. J. Gastroenterol*. 1974. Vol. 62. P. 54–58.
25. Hodgson H. J., Whitaker K. B., Cooper B. T. et al. Malabsorption and macroamylaseemia. *Am. J. Med*. 1980. Vol. 69. P. 451–457.

26. Huang D. Y., Miao Y., Li Q. Ovarian carcinoma-associated hyperamylasemia masquerading as acute pancreatitis: a case report. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017. No 56 (10). P. 767–769.
27. Ihekweazu F. D., Nagy-Szakal D., Fishman D. S., Kellermayer R. Hyperlipasemia in pediatric inflammatory bowel diseases. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 2. e 2–3.
28. Keating J. P., Lowe M. E. Persistent hyperlipasemia caused by macrolipase in an adolescent. *J. Pediatr*. 2002. Vol. 141, No 1. P. 129–131.
29. Kimura M., Ito Y., Shimomura M., Yoneda K., Naito C., Adachi Y., Meguro T. Neutrophilia and hyperamylasemia in patients with immediate food allergy. *Pediatr. Int*. 2019. Vol. 61, No 1. P. 23–30.
30. Klonoff D. C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders. *West. J. Med*. 1980. Vol. 133. P. 392–407.
31. Kobayashi K., Imagama S., Ito Z., Ando K., Shinjo R., Yagi H., Hida T., Ito K., Ishikawa Y., Ishiguro N. Hyperamylasemia and pancreatitis following posterior spinal surgery. *J. Orthop. Sci*. 2015. Vol. 20, No 6. P. 967–972.
32. Kohler H., Kirch W., Horstmann H. J. Hydroxyethyl starch-induced macroamylasemia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm*. 1977. Vol. 15. P. 428–431.
33. Levitt M. D., Duane W. C., Cooperband S. R. Study of macroamylase complexes. *J. Lab. Clin. Med*. 1972. Vol. 80. P. 414–422.
34. Levitt M. D., Rappoport M., Cooperband S. R. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia. *Ann. Intern. Med*. 1969. Vol. 71. P. 919–925.
35. Lionetti E., Francavilla R., Leonardi S., Tomarchio S., Gennaro A., Franzonello C., La Rosa M. Two rare cases of benign hyperlipasemia in children. *World J. Clin. Cases*. 2014. Vol. 2, No 1. P. 16–19.
36. Liu S., Wang Q., Zhou R., Li C., Hu D., Xue W., Wu T., Mohan C., Peng A. Hyperamylasemia as an early predictor of mortality in patients with acute paraquat poisoning. *Med. Sci. Monit*. 2016. Vol. 22. P. 1342–1348.
37. Liu S.S., Chang X.H., Song J.T., Chen J., Wen J. F., Hu Y., Huang Q. Q., Guan J. M., Xu J. Risks of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic papillary balloon dilation: a retrospective analysis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 2019. Vol. 29, No 4. P. 280–284.
38. Logie J. J., Cox M., Sharkey J. et al. A multidisciplinary approach to an unusual cause of hyperamylasemia. *BMJ Case Rep*. 2015.
39. Matsuzawa K., Tsukaguchi K., Okamura H. et al. A case of lung infection due to Mycobacterium abscessus (M. abscessus) complicated with primary macroamylasemia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004. Vol. 42, No 6. P. 519–522.
40. Mishler J. M., Oxon D. P., Durr G. H. K. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch: confirmation by gel filtration analysis of serum and urine. *Am. J. Clin. Pathol*. 1980. Vol. 74. P. 387–391.
41. Nakashima Y., Funokoshi A., Kimura T. et al. A case of hyperthyroidism displaying macroamylasemia during the course of mercazol treatment. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1980. Vol. 77. P. 798–802.
42. Ohtani H., Sakaguchi K., Sato M. Protein contents and binding modes of immunoglobulin-amylase complexes. *J. Clin. Pathol*. 1982. Vol. 45. P. 385–389.
43. Oita T., Yamashiro A., Mizutani F., Tamura A., Sakizono K., Okada A. Simultaneous presence of macroamylase and macrolipase in a patient with celiac disease. *Rinsho Byori*. 2003. Vol. 51, No 10. P. 974–977.
44. Okumura Y., Tamba J., Shintani Y., Yoshioka U., Inoue H., Fujiyama Y., Bamba T. Macrolipasemia in Crohn's disease. *Pancreas*. 1998. Vol. 16, No 2. P. 205–220.
45. Oudart J. B., Ledon S., Poncet A., Maquart F. X., Ramont L. Hyperamylasemia after cardiac surgery: which significance? *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2011. Vol. 69, No 2. P. 223–227.
46. Sakai H., Funakoshi A., Kimura T. et al. A case of glycoprotein containing macroamylasemia associated with acute pancreatitis at early gestation. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 1979. Vol. 76. P. 2279–2285.
47. Sanders D. S. Macroamylasemia in celiac disease: a novel observation, but what does it mean? *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 97, No 4. P. 1068.
48. Schnedl W. J., Enko D., Mangge H., Schenk M., Lackner S., Holasek S. Benign pancreatic hyperenzymemia (Gullo syndrome), histamine intolerance, and carbohydrate malabsorption. *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.)*. 2017. Vol. 30, No 2. P. 177–178.
49. Spector D., Perry Z., Shah S., Kim J. J., Tarnoff M. E., Shikora S. A. Roux-en-Y gastric bypass: hyperamylasemia is associated with small bowel obstruction. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2015. Vol. 11, No 1. P. 38–43.
50. Tsujikawa T., Bamba S., Inatomi O., Hasegawa H., Ban H., Nishida A., Imaeda H., Itoh A., Saotome T., Sasaki M., Andoh A. Factors affecting pancreatic hyperamylasemia in patients undergoing peroral single-balloon enteroscopy. *Dig. Endosc*. 2015. Vol. 27, No 6. P. 674–678.
51. Van Gossom A., Cremer M. Macroamylasemia disappearance after gluten withdrawal. *Dig. Dis. Sci*. 1989. Vol. 34. P. 964–965.
52. Vanella G., Arcidiacono P. G., Capurso G. Chronic Asymptomatic Pancreatic Hyperenzymemia (CAPH): Meta-analysis of pancreatic findings at second-level imaging. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No 2. P. 237–244.
53. Wang H., Shao Z., Guo S. W., Jing W., Song B., Li G., He T. L., Zhou X. Y., Zhang Y. J., Zhou Y. Q., Hu X. G., Jin G. Analysis of prognostic factors for hyperamylasemia following pancreaticoduodenectomy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019. Vol. 57, No 7. P. 534–539.
54. Wilding P., Cooke W. T., Nicholson G. I. Globulin-bound amylase. *Ann. Intern. Med*. 1964. Vol. 64. P. 1053–1056.

55. Yamazaki F., Terashima K., Kiyotani C., Mori T. Two cases of macroamylasemia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced neuroblastoma. *Transplantation*. 2014. Vol. 98, No 1. P. e5–6.
56. Yang B. L., Wu W. C., Su C. W., Wu J. C., Yeh C., Lee S. D. Healthy Chinese with benign pancreatic hyperenzymemia. *J Chin Med Assoc*. 2015. Vol. 78, No 10. P. 623–626.

57. Zackowski J. J., Bruns D. E. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 1985. Vol. 21. P. 283–322.
58. Zaman Z., Van Orshoven A., Mariën G., Fevery J., Blanckaert N. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia. *Clinical Chemistry*. 1994. Vol. 40, No 6. P. 939–942.

УДК 616.37-008.831.152.32-007.61.001.1

doi: 10.33149/vkr.2020.01.02

RU Тайны, загадки и мистерии макроамилаземии

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич¹,
Т. Л. Можина²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Центр здорового сердца, Украина

Ключевые слова: макроамилаза, макроамилаземия, патогенез, диагностика, дифференциальная диагностика

В статье рассматриваются физиологические особенности синтеза и экскреции амилазы, подчеркивается наличие иных источников синтеза амилазы, отличных от поджелудочной и слюнных желез. Приводятся определения гиперферментемии и макроамилаземии (МАЕ). МАЕ — это состояние, при котором в крови циркулируют комплексы нормальной сывороточной амилазы с белками или углеводами. Выделяют три формы МАЕ: первая — классическая (характеризуется устойчивой гиперамилаземией, снижением уровня амилазы в моче, высокой концентрацией макроамилазных комплексов в крови); вторая — гиперамилаземия, но активность амилазы в моче снижена незначительно, а соотношение макроамилазы и обычной амилазы в крови меньше, чем при первой форме; третья — нормальная активность амилазы в крови и в моче, низкое соотношение макроамилазы и обычной амилазы в крови. Патогенез объясняют связью амилазы крови с острофазовыми белками при различных воспалительных, инфекционных заболеваниях, при мальабсорбции. Клинические проявления МАЕ могут отсутствовать, иногда возможны боли в животе. Характерны гиперамилаземия и снижение активности амилазы в моче. Диагностика МАЕ состоит в выявлении в крови макроамилазных комплексов (хроматография, расчет соотношения клиренсов амилазы и креатинина). В статье представлены клинические случаи, описывающие внепанкреатическую МАЕ у женщин со злокачественным поражением яичников. Поднимается вопрос о целесообразности проведения тщательного диагностического обследования при бессимптомной МАЕ, которая впоследствии может оказаться симптомом онкологического заболевания. Подчеркивается отсутствие специфического лечения МАЕ.

УДК 616.37-008.831.152.32-007.61.001.1

doi: 10.33149/vkr.2020.01.02

UA Таємниці, загадки і містерії макроамілаземії

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Г. М. Лукашевич¹,
Т. Л. Можина²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Центр здорового серця, Україна

Ключові слова: макроамілаза, макроамілаземія, патогенез, діагностика, диференціальна діагностика

У статті розглядаються фізіологічні особливості синтезу та екскреції амілази, підкреслюється наявність інших джерел синтезу амілази, відмінних від підшлункової і слинних залоз. Наводяться дефініції гіперферментемії і макроамілаземії (МАЕ). МАЕ — це стан, при якому в крові циркулюють комплекси нормальної сироваткової амілази з білками або вуглеводами. Виділяють три форми МАЕ: перша — класична (характеризується стійкою гіперамілаземією, зниженням рівня амілази в сечі, високою концентрацією макроамілазних комплексів в крові); друга — гіперамілаземія, але активність амілази в сечі знижена незначно, а співвідношення макроамілази і звичайної амілази в крові менше, ніж при першій формі; третя — нормальна активність амілази в крові і в сечі, низьке співвідношення макроамілази до звичайної амілази в крові. Патогенез пояснюють зв'язком амілази крові з острофазовими білками при різних запальних, інфекційних захворюваннях, а також при мальабсорбції. Клінічні прояви МАЕ можуть бути відсутніми, іноді появляються болі в животі. Характерні гіперамілаземія і зниження активності амілази в сечі. Діагностика МАЕ полягає у виявленні в крові макроамілазних комплексів (за допомогою хроматографії, а також розрахунку співвідношення кліренсів амілази і креатиніну). У статті представлені клінічні випадки, що описують позапанкреатичну МАЕ у жінок зі злоякісним ураженням яєчників. Ставиться питання щодо доцільності проведення ретельного діагностичного обстеження при безсимптомній МАЕ, яка згодом може виявитися симптомом онкологічного захворювання. Підкреслюється відсутність специфічного лікування МАЕ.

EN Secrets, puzzles and mysteries of macroamylasemia**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹,****G. M. Lukashevich¹, T. L. Mozhyna²**¹Donetsk National Medical University, Ukraine²Healthy Heart Center, Ukraine**Key words:** macroamylase, macroamylasemia, pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics

Physiological features of amylase synthesis and excretion are considered in the article, presence of other sources of amylase synthesis different from pancreas and salivary glands is emphasized. Definitions of hyperenzymemia and macroamylasemia (MAE) are given. MAE is a state characterized by presence of circulating complexes of normal serum amylase with protein or carbohydrates in blood. There are 3 types of MAE: first — classical (constant hyperamylasemia, decreased amy-

lase level in urine, high blood concentration of macroamylase complexes); second — hyperamylasemia with slightly decreased amylase activity in urine, macroamylase/normal amylase ratio is less than in the first type; third — normal blood and urine amylase activity, low macroamylase/normal amylase ratio. Pathogenesis is explained by connection of blood amylase and acute phase protein in different inflammatory, infectious diseases, malabsorption. MAE clinical manifestations could be absent, sometimes abdominal pain is possible. Hyperamylasemia and reduced urine amylase activity are typical. MAE diagnostics means determination of macroamylase complexes in blood (chromatography, calculation of the clearance ratio of amylase and creatinine). The article presents clinical cases describing extra-pancreatic MAE in women with malignant ovarian lesions. The question of expediency of thorough diagnostic examination in asymptomatic MAE is raised, which may turn out to be a symptom of cancer. The lack of specific treatment for MAE is emphasized.

Факторы риска и оценка прогноза хронического панкреатита: общенациональное популяционное когортное исследование

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Отделение гастроэнтерологии, отделение внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

²Научно-исследовательский центр внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый панкреатит, оценка прогноза, эндоскопическое УЗИ, рецидивирующий острый панкреатит

Статья опубликована в журнале
World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Введение

Острый панкреатит (ОП) и хронический панкреатит (ХП) являются распространенными заболеваниями, распространенными во всем мире. Эти заболевания стали важной проблемой общественного здравоохранения во многих странах из-за высокого уровня смертности и значительного бремени, которое ложится на систему здравоохранения. ОП представляет собой воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое считается заболеванием, завершающимся определенным исходом с частотой от 5–10 на 100 000 до 70–80 на 100 000 в западных странах, которая, по-видимому, увеличивается в последние годы [3]. В отличие от этого, ХП включает постоянно продолжающийся деструктивный, воспалительный процесс, который в конечном счете приводит к необратимому повреждению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы, а последующее развитие сахарного диабета и частые госпитализации стали обременительными для здравоохранения. Прогноз ХП является неблагоприятным, а уровень смертности примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции. Кроме того, всемирное эпидемиологическое исследование, проведенное в 1993 году, показало, что уровень заболеваемости раком поджелудочной железы в 26 раз выше у пациентов с ХП, что позволяет предположить, что риск рака поджелудочной железы значительно выше у пациентов с ХП [22].

Сформулирован консенсус в отношении того, что ОП и ХП являются континуумом болезней, а промежуточная стадия между ними — рецидивирующий ОП (РОП) [27]. В нескольких исследованиях обсуждалось естественное течение панкреатита, а также факторы риска и протекторные факторы,

которые соответственно способствуют или препятствуют переходу от ОП к РОП и ХП, хотя большинство из них были проведены в западных странах [19, 27]. К основным факторам риска развития ХП, помимо употребления алкоголя, относится курение. Более того, сообщалось, что курение ускоряет прогрессирование алкогольного ХП [23, 36]. Кроме того, недавнее исследование показало, что потребление алкоголя > 13,5 г/сутки и курение > 5,5 сигарет/сутки связаны с развитием ХП [10]. Поскольку только у небольшого процента пациентов ОП прогрессирует до ХП, и было доказано, что ХП является важным фактором риска развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, крайне важно прогнозировать развитие ХП у пациентов с ОП. Тем не менее, до настоящего времени в англоязычной литературе не использовались шкалы прогнозирования ХП, хотя имелись некоторые показатели для прогноза ХП и ОП [5, 34]. Поэтому в настоящем крупномасштабном популяционном когортном исследовании мы разработали и утвердили систему подсчета баллов для прогнозирования ХП с использованием данных из национальной базы данных исследований медицинского страхования (NHIRD) на Тайване.

Материалы и методы

Мы получили данные из тайваньской NHIRD. Эта база является одной из наиболее полных мировых баз данных и включает в себя все данные для оплаты медицинской помощи из национальной программы медицинского страхования, такие как демографические данные, количество случаев амбулаторного лечения, записи посещений клиники, госпитализации, стоматологические услуги, рецепты

и статус заболевания. Национальная программа медицинского страхования, которая была инициирована правительством Тайваня в марте 1995 года, охватывает более 99% всего населения или приблизительно 23 миллиона человек. Диагностические коды, используемые в NHIRD для обозначения заболеваний, основаны на Международной классификации болезней, девятой редакции, с клинической модификацией (ICD-9-CM), которая доказала свою высокую точность и достоверность [7, 8, 15]. Данные для этого исследования были выделены из полного обзора и одобрены Институциональным контрольным советом Христианской больницы Чанхуа (номер подтверждения: 171112).

Популяция исследования

В общей сложности 5971 пациент с одним или несколькими эпизодами ОП (ICD-9-CM код 577.0), зарегистрированными за период с 2000 по 2013 год, был идентифицирован в базе данных. С 1996 по 1999 год применялся четырехлетний период ретроспективного анализа для гарантирования того, что все случаи в нашей группе были вновь диагностированными, и с целью уменьшить количество ложных инцидентов. Пациенты с предыдущим диагнозом ОП в течение периода наблюдения были исключены. Пациенты с ХП до начала исследования, пациенты в возрасте < 18 или > 100 лет, пациенты с продолжительностью наблюдения < 1 года, а также пациенты с билиарным или обструктивным панкреатитом [4] (например вследствие рака поджелудочной железы и *pancreas divisum*) были также исключены, потому что состояние этих пациентов редко прогрессирует до ХП. Соответственно, 3739 пациентов с необструктивным небилиарным ОП были идентифицированы для последующего анализа. Затем мы разработали модель для прогнозирования прогрессирования до ХП в случайно выбранных двух третях этой когорты (деривационная когорта) и оценили эту модель в оставшейся одной трети этой когорты (валидационная когорта).

Результаты оценки и соответствующие переменные

Исходы и сопутствующие заболевания были определены на основе кодов ICD-9-CM. ХП был определен с использованием кодов ICD-9-CM (код ICD-9-CM 577.1).

Чтобы избежать переоценки ХП только с помощью кодирования ICD-9-CM, мы исключили всех пациентов без компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости, выполненных за 3 месяца до установления диагноза ХП.

Пациенты находились под наблюдением с момента инициальной даты (т. е. даты первого диагноза ОП) до даты, когда они вышли из программы страхования, или до конца 2013 года. Основные сопутствующие заболевания, диагностированные до инициальной даты, были определены как исходные сопутствующие заболевания на основе данных для оплаты медицинской помощи. Эти сопутствующие заболевания включали ожирение, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет,

алкоголизм (коды, связанные с употреблением алкоголя: коды ICD-9-CM 291, 303, 305.0, 357.5, 571.0, 571.1, 571.2 и 790.3 (V11.3)), курение (коды, связанные с курением: ICD-9-CM 305.1, V15.82, 491, 492, 493 и 496) и хроническую болезнь почек. Если пациенты с ОП, включенные в наше исследование, имели кодирование, связанное с употреблением алкоголя или курением в течение периода наблюдения после первого эпизода ОП, мы считали, что они имеют привычку злоупотребления алкоголем и курения. Для оценки влияния социально-экономических факторов на развитие заболевания регистрировали ежемесячный доход и место проживания пациентов. Для количественной оценки исходных сопутствующих заболеваний был использован показатель индекса коморбидности Charlson (CCI). Также оценивалась история долгосрочного использования лекарственных препаратов, являющихся возможными факторами риска для ОП, включая статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, преднизолон, гидрохлоротиазид, половые гормоны и метформин.

Статистический анализ

Демографические и клинические характеристики пациентов в исследовании обобщены в виде пропорций и средних значений \pm стандартное отклонение. Критерий хи-квадрат и критерий Стьюдента использовались для сравнения распределений дискретных и непрерывных переменных, соответственно. Риск ХП у пациентов с необструктивным небилиарным ОП оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Cox. Переменные в модели Cox включали наличие РОП или количество эпизодов ОП, курение, употребление алкоголя, возраст, пол, все сопутствующие заболевания, показатели CCI и длительное применение лекарственных препаратов. Значимые β -коэффициенты из модели Cox с процедурой пошагового исключения были использованы для построения численной оценки риска для стратификации риска прогрессирования до ХП. Референтным для каждой переменной было значение 0, а коэффициенты для других переменных были рассчитаны путем деления на наименьший коэффициент в модели, а затем округления до ближайшего целого числа. Индивидуальные оценки присваивались путем суммирования оценок по отдельным факторам риска, и рассчитывался совокупный коэффициент заболеваемости для каждой оценки риска. Для облегчения применения в клинической практике суммарные оценки риска были классифицированы на категорию низкого риска, категорию среднего риска и категорию высокого риска на основе аналогичных величин опасности.

В пределах деривационной когорты дискриминация была оценена с использованием зависящей от времени площади под рабочей характеризующей кривой (ROC-кривой). Внутренняя валидация этой оценки риска была проведена с помощью 1000 начальных моделирований. Начальное моделирование в деривационной когорте проводилось путем выборки с заменой на 1000 итераций. Каждый

образец начальной загрузки был того же размера, что и деривационная когорта, рассчитанная оценка риска и сгенерированная область на ROC-кривой. Кроме того, мы подтвердили оценку риска извне, используя оставшуюся треть случайной выборки. Была применена модель оценки риска, и была оценена дискриминация путем анализа ROC-кривой, зависящей от времени.

Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Кэри, штат Северная Каролина, США). Двусторонние значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции

Блок-схема, изображенная на рисунке 1, описывает процесс отбора пациентов, в то время как в таблице 1 приведены характеристики пациентов исследования. В общей сложности 3739 пациентов были идентифицированы как недавно перенесшие необструктивный небилиарный ОП. Среди этих пациентов у 174 (4,65%) развился ХП в течение среднего периода наблюдения ($6,13 \pm 3,53$) года. Средний возраст на момент возникновения необструктивного небилиарного ОП составлял ($53,04 \pm 17,00$) лет. Кроме того, согласно данным для оплаты стационарной медицинской помощи, у 1094 пациентов наблюдалось более одного эпизода необструктивного небилиарного ОП, тогда как у 2645 пациентов наблюдался только один эпизод заболевания. Что касается переменных, связанных с вредными привычками, у 21,56% и 33,73% пациентов наблюдались коды, связанные с употреблением алкоголя, и коды, связанные с курением, соответственно. После случайной выборки деривационная когорта состояла из 2493 пациентов, а валидационная когорта — из 1246 пациентов, и исходные характеристики и демографические переменные были сопоставимы между обеими когортами (таблица 1). Распространенность ХП была одинаковой в деривационной и валидационной когортах: 113 (4,53%) и 61 (4,90%) соответственно (таблица 1).

Построение шкалы оценки риска для прогнозирования ХП

В таблице 2 приведены результаты многомерного анализа рисков Сох. Согласно модели Сох, 4 переменные, включая курение, возраст < 55 лет, потребление алкоголя и РОП/количество эпизодов ОП, были связаны с рисками ХП (все $P < 0,05$). Сопутствующие заболевания и история применения лекарственных препаратов, вследствие отсутствия достоверности, были исключены из окончательной модели после выполнения процедуры пошагового исключения. Оценка риска была построена, как показано в таблице 3. Две системы оценки, а именно оценка риска 1 и оценка риска 2, были разработаны отдельно на основе наличия или отсутствия РОП (пункт 5, при наличии РОП) или числа эпизодов ОП (пункт 4 для двух эпизодов, пункт 5 для трех эпизодов и пункт 7 для более, чем трех эпизодов), а также кодов, связанных с употреблением

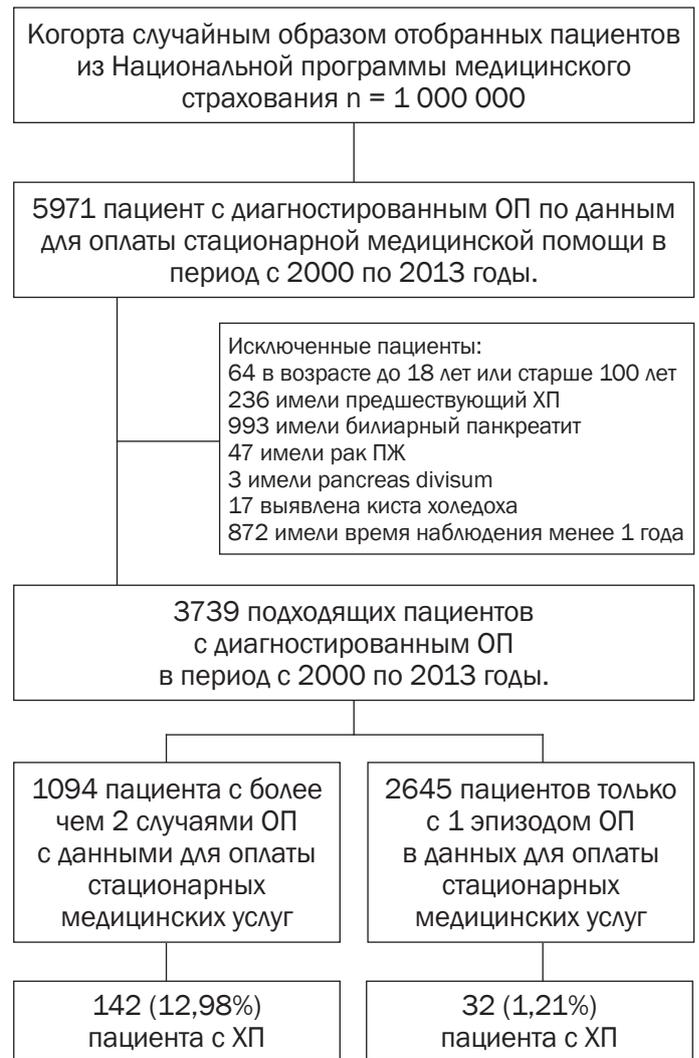


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора пациентов

алкоголя (пункт 3), возрастом < 55 лет (пункт 2) и кодов, связанных с курением (пункт 1).

Персонализированное прогнозирование риска

Общая оценка для конкретного пациента рассчитывалась путем суммирования каждой оценки фактора риска. Оценки риска 1 и 2 варьировали между 0–11 и 0–13, соответственно (таблица 3). На рисунке 2 показана зависящая от времени ROC-кривая, оценивающая дискриминацию для прогнозирования ХП с использованием показателя риска в разные конечные точки времени. Оценка риска 1 имела различную дискриминацию для прогнозирования частоты ХП через 3 года, 5 лет и общей частоты ХП, с площадью под ROC-кривой 0,84, 0,84 и 0,79 соответственно. 95% доверительный интервал (ДИ), полученные в результате валидации 1000 начальных моделирования, составили 0,80–0,88, 0,81–0,87 и 0,75–0,83, соответственно (рис. 2А–С, сплошная линия). Оценка риска 2 также имела различную дискриминацию для прогнозирования частоты ХП через 3 года, 5 лет и общей частоты ХП, с площадью под ROC-кривой 0,85, 0,85 и 0,80 соответственно. 95% ДИ, полученные в результате валидации 1000 начальных моделирования, составили 0,81–0,89, 0,82–0,88 и 0,75–0,84 соответственно (рис. 2А–С, пунктирная линия).

Таблица 1. Демографические характеристики 3739 пациентов n (%)

	Всего	Деривационная когорта	Валидационная когорта	Значение P
Размер выборки	3739	2493	1246	
Возраст, годы	53,04±17	52,98±17,08	53,18±16,84	0,735
Пол, мужской	2400 (64,19)	1590 (63,78)	810 (65,01)	0,460
Ежемесячный доход, НТД	15423,5±13018,5	15405,6±13071,9	15459,1±12916,2	0,906
Место проживания				
Северный Тайвань	1619 (43,3)	1085 (43,52)	534 (42,86)	0,725
Центральный Тайвань	780 (20,86)	518 (20,78)	262 (21,03)	0,893
Южный Тайвань	1183 (31,64)	790 (31,69)	393 (31,54)	0,957
Восточный Тайвань и острова	157 (4,2)	100 (4,01)	57 (4,57)	0,470
CCI	2,55±2,21	2,56±2,22	2,52±2,19	0,574
Сопутствующие заболевания:				
ожирение	17 (0,45)	11 (0,44)	6 (0,48)	0,863
повышенное артериальное давление	1456 (38,94)	984 (39,47)	472 (37,88)	0,348
гиперлипидемия	1048 (28,03)	698 (28)	350 (28,09)	0,953
сахарный диабет	994 (26,58)	658 (26,39)	336 (26,97)	0,709
хроническое заболевание почек	498 (13,32)	332 (13,32)	166 (13,32)	0,996
коды, связанные с употреблением алкоголя	806 (21,56)	533 (21,38)	273(21,91)	0,710
коды, связанные с курением	1261 (33,73)	849 (34,06)	412 (33,07)	0,546
Долгосрочное применение лекарственных препаратов:				
статины	569 (15,22)	385 (15,44)	184 (14,77)	0,588
ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	472 (12,62)	327 (13,12)	145 (11,64)	0,199
преднизолон	74 (1,98)	56 (2,25)	18 (1,44)	0,097
гидрохлоротиазид	41 (1,1)	29 (1,16)	12 (0,96)	0,580
половые гормоны	180 (4,81)	129 (5,17)	51 (4,09)	0,145
метформин	434 (11,61)	290 (11,63)	144 (11,56)	0,946
Количество эпизодов РОП				
1	2645 (70,74)	1769 (70,96)	876 (70,3)	0,707
2	599 (16,02)	403 (16,17)	196 (15,73)	0,768
3	234 (6,26)	153 (6,14)	81 (6,5)	0,718
≥ 4	261 (6,98)	168 (6,74)	93 (7,46)	0,452
Исходы				
ХП	174 (4,65)	113 (4,53)	61 (4,90)	0,619
Продолжительность наблюдения, годы	6,13±3,53	6,12±3,52	6,17±3,57	0,685

НТД — новый тайванский доллар.

Стратификация риска

По мере увеличения оценки риска, заболеваемость, а также риск ХП увеличивались. На основании сходных величин опасности оценка (шкала) 1 от 0 до 5 была классифицирована как категория низкого риска, оценка 1 от 6 до 7 была классифицирована как категория с умеренным риском, а оценка 1 > 7 была классифицирована как категория высокого риска. На рисунке 3 представлены показатели

заболеваемости ХП по категории риска. Как показано на рисунке 3А, показатели заболеваемости ХП с использованием показателя риска 1 составили 1,27, 7,89 и 31,37 на 1000 человеко-лет для категорий низкого, среднего и высокого риска соответственно. Риски ХП составляли 6,14 (3,05, 12,35) и 23,93 (13,4, 42,73) для категорий умеренного и высокого риска, соответственно (рис. 4).

Таблиця 2. Скорректированные отношения рисков и 95% ДИ для ХП, связанного с РОП, курением, сопутствующими заболеваниями и применением лекарственных препаратов

	Скорректированное ОР – полная модель (95% ДИ)	Значение P	Скорректированное ОР – модель пошагового исключения (95% ДИ)	Значение P	Скорректированное ОР – модель пошагового исключения + эпизод (95% ДИ)	Значение P
Коды, связанные с курением	1,57 (1,07, 2,32)	0,022	1,53 (1,04, 2,25)	0,029	1,48 (1,01, 2,17)	0,047
РОП	8,96 (5,37, 14,93)	< 0,001	8,65 (5,2, 14,38)	< 0,001		
1 эпизод					1	
2 эпизода					5,03 (2,75, 9,22)	< 0,001
3 эпизода					8,47 (4,36, 16,45)	< 0,001
> 3 эпизодов					15,64 (8,91, 27,47)	< 0,001
Регион проживания						
Северный Тайвань	1					
Центральный Тайвань	0,53 (0,28, 0,99)	0,047				
Южный Тайвань	1,45 (0,94, 2,23)	0,090				
Восточный Тайвань и острова	1,2 (0,57, 2,53)	0,626				
Возрастная категория, лет						
Возраст < 55	2,67 (1,35, 5,29)	0,005	2,43 (1,31, 4,49)	0,005	2,04 (1,06, 3,93)	0,033
Возраст ≥ 55	1		1		1	
Пол: мужской	1,31 (0,72, 2,41)	0,381				
Доход	1,1 (0,86, 1,41)	0,440				
ССІ	0,96 (0,84, 1,1)	0,576				
Повышенное артериальное давление	1,14 (0,7, 1,84)	0,601				
Гиперлипидемия	0,82 (0,5, 1,35)	0,435				
Сахарный диабет	0,73 (0,39, 1,35)	0,314				
Хроническое заболевание почек	1,64 (0,79, 3,39)	0,181				
Коды, связанные с потреблением алкоголя	3,06 (1,83, 5,12)	< 0,001	3,10 (1,96, 4,92)	< 0,001	2,66 (1,66, 4,25)	< 0,001
Статины	0,97 (0,43, 2,16)	0,937				
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	1,05 (0,42, 2,63)	0,922				
Преднизолон	1,28 (0,28, 5,85)	0,751				
Половые гормоны	1,64 (0,52, 5,2)	0,398				
Метформин	2,09 (0,83, 5,29)	1,120				

ОР – отношение рисков

Аналогічним образом, значення 0–5, 6–7 і 8–13 в оцінці (шкалі) ризику 2 (яка включає в себе кількість епізодів ОП) ймовірність ХП була класифікована як категорії низького, середнього і високого ризику, відповідно. Показателі захворюваності ХП становили 1,30, 9,26 і 32,22 на 1000 чоловіко-лет для категорій низького, середнього і високого ризику, відповідно (рис. 3В). Ризики ХП становили 7,08 (3,54, 14,14) і 24,15 (13,76, 42,38) для категорій умереного і високого ризику відповідно (рис. 4).

Валідаційна когорта

Валідація використовувалась для перевірки оцінки ризику. Оцінки ризику були розраховані для кожного пацієнта в валідації, і вони були успішно класифіковані як категорії низького, середнього і високого ризику згідно стратифікації оцінок в дериваційній когорті. По мірі того, як вірталася категорія ризику, вірталася і частота захворюваності, а також підвищався ризик ХП (рис. 3 і 4). Площади під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 роки і 5 років і загальної частоті становили 0,81, 0,83 і 0,82 відповідно. 95% ДІ, отримані в результаті повторної вибірки 1000 початкових моделювань, становили 0,76–0,86, 0,79–0,87 і 0,78–0,87 відповідно (рис. 3D-F, суцільна лінія). В оцінці ризику 2 площі під ROC-кривою в оцінці ризику через 1, 3 роки і 5 років і загальної частоті становили 0,82, 0,84 і 0,83 відповідно. 95% ДІ становили 0,77–0,87, 0,80–0,88 і 0,78–0,87 відповідно (рис. 3D-F, пунктирна лінія). Цей результат продемонстрував, що оцінка ризику мала схожі показателі між дериваційною і валідаційною когортами.

Обсуждение

В цьому дослідженні ми визначили РОП, вживання алкоголю, вік початку < 55 років і куріння як 4 основних фактора ризику для розвитку ХП в течение середнього періоду спостереження (6,13±3,53) роки у дорослих пацієнтів з епізодами небіліарного необструктивного ОП. Наскільки нам відомо, це перше популяційне крупномасштабне когортне дослідження, присвячене вивченню факторів ризику розвитку ХП в етнічній групі китайців [12, 32]. Крім того, ми розробили першу модель оцінки прогнозу для ХП, яка проста і полезна в клінічній практиці (таблиця 3).

Естественное течение РОП все еще находится в стадии обсуждения, а частота прогрессирования ОП до ХП варьирует со средним интервалом 3,5–5,5 лет и зависит от этиологии панкреатита [11, 17, 19, 24, 28]. В нашем популяционном когортном исследовании частота прогрессирования ОП до ХП составила 4,65% в течение среднего периода наблюдения (6,13±3,53) года (таблица 1). Эта частота аналогична той, о которой сообщалось в проспективном исследовании, проведенном в Германии, причем частота прогрессирования ОП до ХП отмечалась примерно у 4% всех пациентов в течение 20-летнего периода [19]. В нашей когорте у 12,8% (142/1094) пациентов с РОП (необструктивная небіліарная этиология) в течение периода

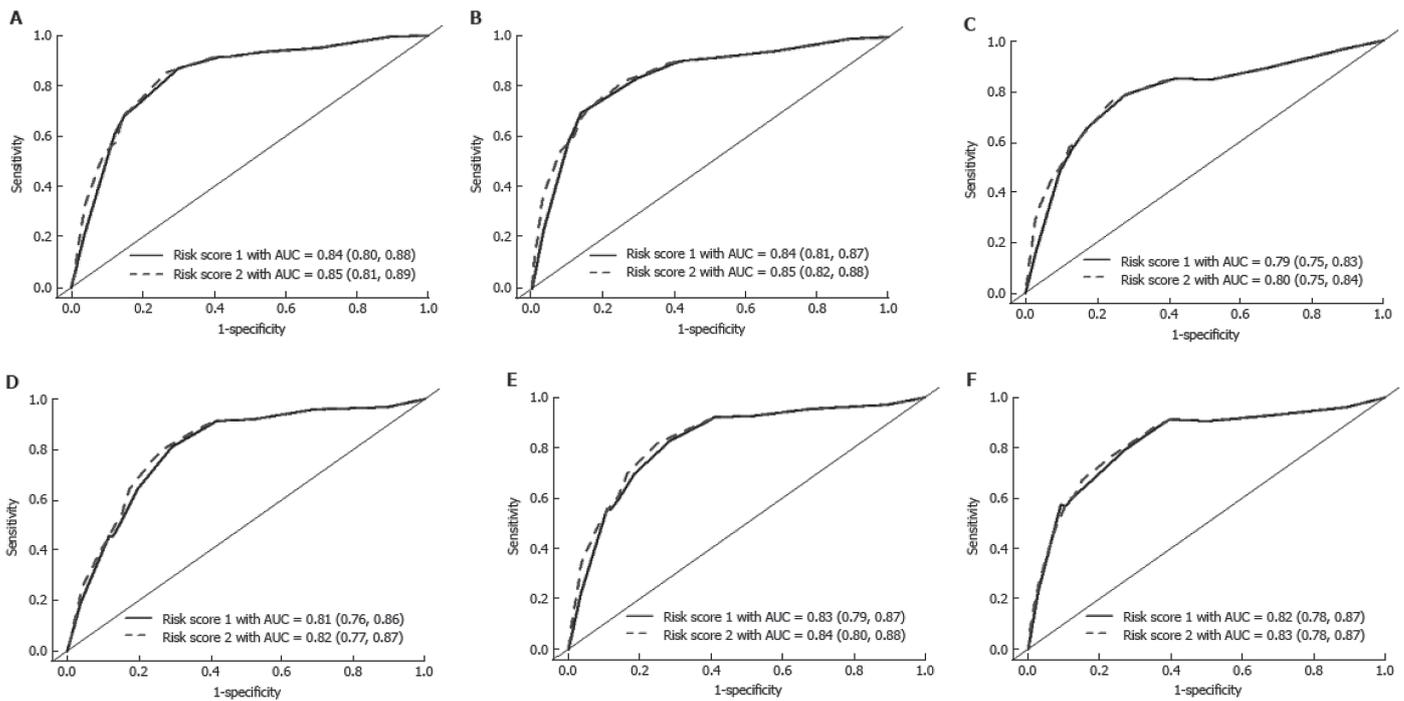
Таблиця 3. Оцінка ризику для прогресування до ХП після ОП

	Коефіцієнт моделі	Пункт фактора ризику¹
Оцінка ризику 1		
Коды, связанные с курением	0,43	1
Возраст на момент развития ОП < 55 лет	0,89	2
Коды, связанные с употреблением алкоголя	1,13	3
РОП (присутствует или нет)	2,16	5
Оцінка ризику 2		
Коды, связанные с курением	0,39	1
Возраст на момент развития ОП < 55 лет	0,71	2
Коды, связанные с употреблением алкоголя	0,98	3
Число рецидивов ОП		
2 эпизода	1,62	4
3 эпизода	2,14	5
> 3 эпизодов	2,75	7
	Всего	13

¹ Оцінка ризику була розрахована шляхом ділення кожного коефіцієнта моделі на найменший коефіцієнт в моделі і округлення відношення до цілого числа.

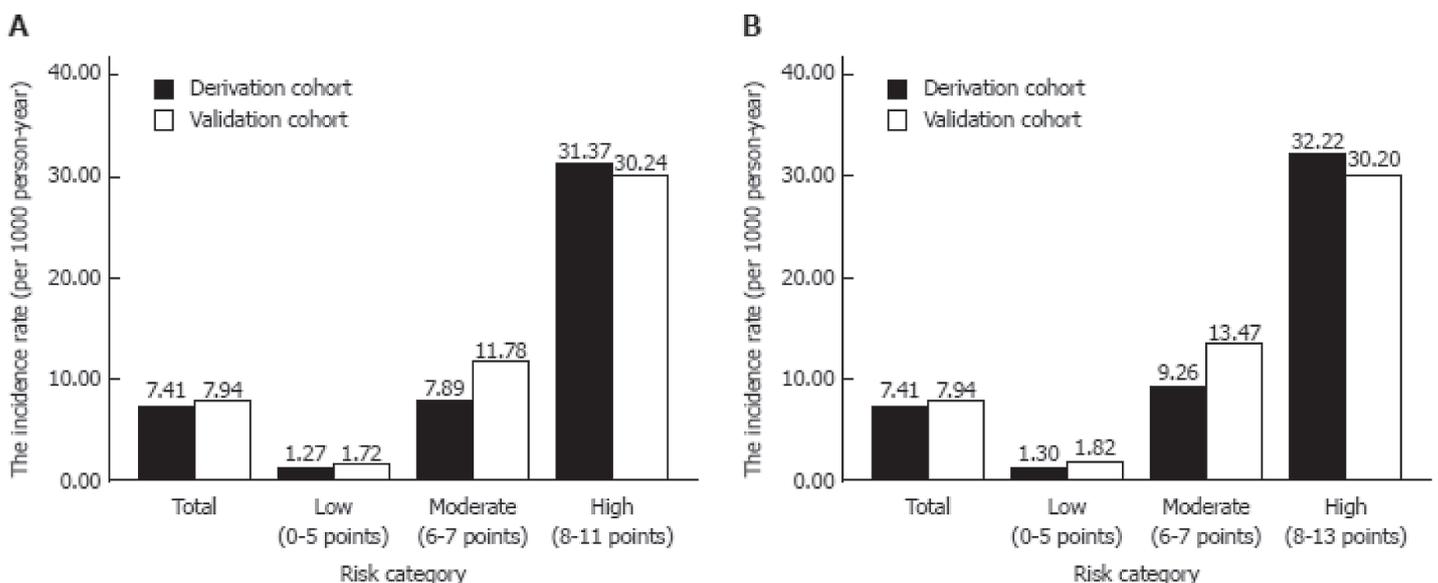
наблюдения развился ХП, тогда как только у 1,2% (32/2645) пациентов (необструктивная небіліарная этиология) развился ХП в течение периода наблюдения только после одного эпизода ОП (рис. 1). В метаанализе, проведенном в 2015 году S. J. Sankaran et al. [27], у 10% пациентов с одним эпизодом ОП и у 36% пациентов с РОП развился ХП, независимо от этиологии. В нашем исследовании частота ХП была намного выше среди пациентов, переживших второй приступ ОП, чем среди пациентов после одного эпизода ОП (ОР: 8,65; 95% ДІ: 5,2–13,38; P < 0,001), что согласуется с несколькими исследованиями у европейцев [19, 27].

Наш многомерный анализ показал, что риск прогрессирования до ХП было выше среди пациентов с РОП, лиц, злоупотреблявших алкоголем, курильщиков и более молодых пациентов с возрастом развития ОП < 55 лет, что оценивалось с использованием кодов, связанных с употреблением алкоголя, и кодов, связанных с курением, в качестве суррогатов установления употребления алкоголя и привычки к курению, соответственно. В последнее время большинство врачей признали, что курение [23, 37] также является важным фактором риска развития ХП наряду с РОП [11, 19, 27] и употреблением



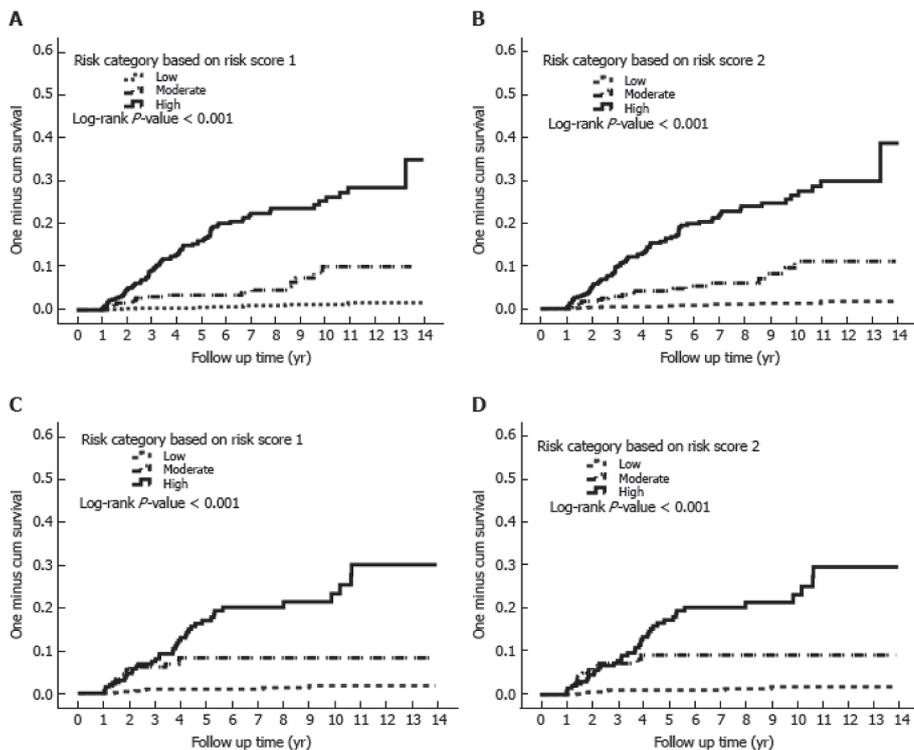
Примечание: sensitivity – чутливість; 1-specificity – 1-специфічність; risk score 1 with AUC – оцінка ризику 1 с AUC (площадью по кривой).

Рис. 2. Площадь під кривою і 95% ДІ в різні кінцеві точки часу для оцінки ризику в дериваційній і валідаційній когортах. Дані представлені в формі площі під кривою (95% ДІ). А: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 3 роки в дериваційній когорті. В: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 5 років в дериваційній когорті. С: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності ХП в дериваційній когорті. D: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 3 роки в валідаційній когорті. E: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування захворюваності ХП через 5 років в валідаційній когорті. F: Оцінки ризику 1 і 2 для прогнозування загальної захворюваності ХП в валідаційній когорті. AUC: площа під кривою; ROC: робоча характеристизуюча крива.



Примечание: the incidence rate (per 1000 person-year) – частота (на 1000 пацієнто-лет); derivation cohort – дериваційна когорта; validation cohort – валідаційна когорта; total – всього; low – низький; moderate – умерений; high – високий; points – балов; risk category – категорія ризику.

Рис. 3. Уровні ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах. А: Категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 1. В: Категорії ризику і пов'язані з ними рівні захворюваності ХП в дериваційній і валідаційній когортах, оцінка ризику 2.



Примечание: one minus cum survival — кривая Kaplan — Meier; risk category based on risk score — категория риска на основании оценки риска; low — низкий; moderate — умеренный; high — высокий; log-rank P-value — лог-ранговое значение P; follow-up time — период наблюдения (годы).

Рис. 4. Кривая Kaplan — Meier заболеваемости ХП для категории риска в деривационной и валидационной когортах. А: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 1 в деривационной когорте. В: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 2 в деривационной когорте. С: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 1 в валидационной когорте. D: Кривая Kaplan — Meier для ХП для категории риска, основанная на оценке риска 2 в валидационной когорте.

алкоголя [13, 25]. В нашем популяционном когортном исследовании многомерный анализ подтвердил, что в дополнение к потреблению алкоголя и РОП, курение являлось независимым фактором риска ХП у этнического населения Китая (ОР: 1,53; 95% ДИ: 1,04–2,25; P = 0,029).

Пациентам с РОП была присвоена самая высокая оценка риска в нашей модели прогнозирования (таблица 3). Пациенты с РОП в нашей когорте могут представлять восприимчивую популяцию, имеющую мутации генов или неблагоприятные аллели генов *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC* и *CASR*, что делает их более чувствительными к факторам окружающей среды, таким как воздействие алкоголя или курение [2, 6, 14, 17, 25, 33, 35]. V. Keim [17] сообщил, что взаимодействие между экологическими и генетическими факторами (то есть N34S + алкоголь или PRSS1 + курение) еще более увеличивает вероятность развития ХП. Кроме того, A. V. Polonikov et al. [25] показали, что курильщики с генотипом –408CC имеют повышенный риск развития ОП (отношение шансов (ОШ): 2,07), в то время как у некурящих отсутствует риск

заболевания. Генетические факторы риска не являются редкими среди пациентов с ХП, и примерно у 25% из них они проявляются [17]. Мы выдвинули гипотезу, что у части пациентов с РОП имеются некоторые генетические нарушения, и взаимодействие между генетическими факторами и внешними факторами (алкоголь, курение) способствует прогрессированию до ХП. Таким образом, несмотря на то, что большинство пациентов с генетическими факторами риска демонстрируют очень медленное прогрессирование естественного течения заболевания и всегда имеют РОП в молодости [17], такие факторы окружающей среды, как курение, могут запускать или ускорять развитие ХП на фоне генетических нарушений.

В данном исследовании мы обнаружили, что возраст развития ОП < 55 лет является одним из факторов риска развития ХП. В перекрестном исследовании было установлено, что более молодой возраст (ОШ: 0,80; ДИ 95%: 0,68–0,94) независимо связан с повышенным риском развития рецидивирующего панкреатита [1]. Другими словами, это исследование показало, что старший возраст является защитным фактором от рецидива. В проспективном исследовании с 30-летним наблюдением, проведенном по датским реестрам, было отмечено, что риск прогрессирования до ХП

снижался с увеличением возраста — каждый год риск уменьшался на 2% [20], т. е. возраст развития ОП является важной позицией при оценке возможности развития ХП. P. Lauer et al. [20] опубликовали статью в журнале «Gastroenterology», в которой было показано, что у пациентов с ранним и поздним идиопатическим ХП средний возраст начала возникновения симптомов составляет 19 и 56 лет, соответственно, в то время как у большинства пациентов с алкогольным ХП средний возраст развития болезни составлял 43,9 года; это позволяет предположить, что у большинства пациентов с необструктивным небилиарным ХП заболевание начинается в среднем возрасте. Результат этого исследования согласуется с нашими выводами о том, что возраст наступления < 55 лет является одним из факторов риска развития ХП.

В общем, ХП представляет собой постоянный деструктивный воспалительный процесс, который в конечном счете приводит к необратимому нарушению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы. Напротив, ранний ХП — это заболевание, определение которого сформулировано

в 2009 году, его течение можно изменить при адекватном вмешательстве [38]. Используя нашу модель оценки прогноза для ХП, мы смогли разделить наших пациентов на различные категории и организовать дальнейшие обследования, такие как функциональное тестирование поджелудочной железы или эндоскопическое ультразвуковое исследование после ОП для категории высокого риска (уровень заболеваемости около 31 на 1000 человеко-лет на основе нашего исследования) для выявления ХП [16] как можно раньше и определения оптимального периода наблюдения для пациентов с ОП с небилиарной необструктивной этиологией.

Ограничения исследования

Во-первых, определение заболевания основывалось на кодах ICD-9-СМ, присвоенных NHIRD [9, 26]. Тем не менее, данные NHIRD относительно диагноза ОП и других сопутствующих заболеваний были использованы в соответствующих исследованиях ОП и доказали свою надежность [18, 21, 29–31]. Кроме того, для установления диагноза ОП мы включали только госпитализированных пациентов с диагнозом ОП и исключили всех амбулаторных пациентов и пациентов с предшествующим ХП, билиарным панкреатитом и обструктивным панкреатитом, чтобы избежать переоценки случаев ОП. Чтобы обеспечить объективность диагноза ХП, пациенты с ХП, включенные в наше исследование, также должны были пройти исследования визуализации, такие как динамическая КТ брюшной полости или МРТ брюшной полости в период 3 месяца до установления диагноза ХП. Другими словами, в нашем исследовании диагноз ХП не только зависел от кодирования ICD-9-СМ, но также был подтвержден с помощью КТ или МРТ-исследования.

Во-вторых, курение и употребление алкоголя основывались на кодах ICD-9-СМ, которые могли недооценивать фактическую распространенность курения и употребления алкоголя. Тем не менее, распространенность употребления алкоголя и курения в нашем исследовании очень близки к тому, о котором сообщалось в другом национальном популяционном исследовании на Тайване, в котором также использовались коды, связанные с употреблением алкоголя, и коды, связанные с курением, соответственно [31]. Учитывая, что целью нашего

исследования являлось изучение вредных привычек пациентов и количества эпизодов ОП для развития ХП, информация, полученная на основе кодов ICD-9-СМ, была достаточной для нашей цели. Кроме того, поскольку мы использовали консервативные статистические методы для анализа данных, влияние потребления алкоголя и курения можно было только недооценивать, а не переоценивать. В-третьих, из-за потенциальной систематической ошибки результаты, полученные в ретроспективном когортном исследовании, как правило, имеют более низкое статистическое качество, чем результаты проспективных исследований. В-четвертых, поскольку вначале мы исключили пациентов с билиарным и обструктивным панкреатитом, разработанная нами оценка не может быть применена у пациентов с билиарным или обструктивным панкреатитом. Однако, чтобы оценить достоверность наших результатов, мы включили пациентов с билиарным и обструктивным панкреатитом в анализ чувствительности.

Результаты анализа чувствительности согласуются с результатами нашего первичного анализа, что указывает на надежность результатов нашего исследования.

В заключение, в нашем крупном популяционном когортном исследовании на Тайване было установлено, что наличие РОП, употребление алкоголя, возраст развития заболевания < 55 лет и курение являются важными факторами риска развития ХП. Используя эти параметры, мы разработали простую модель оценки прогноза для ХП, которая может быть легко применена у пациентов с небилиарным необструктивным ОП (большинство из них могут относиться к «токсическому метаболическому» или «идиопатическому панкреатиту» согласно классификации TIGAR-O). Если не будут определены более надежные биомаркеры для ХП, мы полагаем, что эта модель прогностических оценок может помочь врачам с точки зрения принятия решений, раннего выявления ХП и, что наиболее важно, предотвратить обратному развитию ранний ХП и предотвратить развитие протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

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

Литература:

1. Ahmed Ali U., Issa Y., Hagenaars J. C., Bakker O. J., van Goor H., Nieuwenhuijs V. B., Bollen T. L., van Ramshorst B., Witteman B. J., Brink M. A., Schaapherder A. F., Dejong C. H., Spanier B. W., Heisterkamp J., van der Harst E., van Eijck C. H., Besselink M. G., Gooszen H. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. P. 738–746.
2. Alexandre M., Pandol S. J., Gorelick F. S., Thrower E. C. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. *Pancreatology.* 2011. Vol. 11. P. 469–474.
3. Banks P. A. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 56. P. S226–230.
4. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G., Tsiotos G. G., Vege S. S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 102–111.

5. Beyer G., Mahajan U. M., Budde C., Bulla T. J., Kohlmann T., Kuhlmann L., Schütte K., Aghdassi A. A., Weber E., Weiss F. U., Drewes A. M., Olesen S. S., Lerch M. M., Mayerle J. Development and validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153. P. 1544–1554.e2.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses — United States, 2000–2004. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2008. Vol. 57. P. 1226–1228.
7. Cheng C. L., Kao Y. H., Lin S. J., Lee C. H., Lai M. L. Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2011. Vol. 20. P. 236–242.
8. Cheng C. L., Lee C. H., Chen P. S., Li Y. H., Lin S. J., Yang Y. H. Validation of acute myocardial infarction cases in the national health insurance research database in Taiwan. *J. Epidemiol*. 2014. Vol. 24. P. 500–507.
9. Deyo R. A., Cherkin D. C., Ciol M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J. Clin. Epidemiol*. 1992. Vol. 45. P. 613–619.
10. Di Leo M., Leandro G., Singh S. K., Mariani A., Bianco M., Zuppardo R. A., Goni E., Rogger T. M., Di Mario F., Guslandi M., De Cobelli F., Del Maschio A., Testoni P. A., Cavestro G. M. Low alcohol and cigarette use is associated to the risk of developing chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 225–229.
11. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120. P. 682–707.
12. Garg P. K. Chronic pancreatitis in India and Asia. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2012. Vol. 14. P. 118–124.
13. Hartwig W., Werner J., Ryschich E., Mayer H., Schmidt J., Gebhard M. M., Herfarth C., Klar E. Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury. *Pancreas*. 2000. Vol. 21. P. 272–278.
14. Henfling P. A., Lowry L. W. Nursing shortage. Catalyst for administrative/educational partnership. *J. Nurs. Staff Dev*. 1990. Vol. 6. P. 121–125.
15. Hsu T. W., Liu J. S., Hung S. C., Kuo K. L., Chang Y. K., Chen Y. C., Hsu C. C., Tarng D. C. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014. Vol. 174. P. 347–354.
16. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N., Takeyama Y., Hirota M., Miyakawa H., Igarashi H., Lee L., Fujiyama T., Hijioka M., Ueda K., Tachibana Y., Sogame Y., Yasuda H., Kato R., Kataoka K., Shiratori K., Sugiyama M., Okazaki K., Kawa S., Tando Y., Kinoshita Y., Watanabe M., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 51. P. 85–92.
17. Keim V. Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 1011–1015.
18. Lai S. W., Muo C. H., Liao K. F., Sung F. C., Chen P. C. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on antidiabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. P. 1697–1704.
19. Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A., Weber-Dany B., Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 2797–2805; quiz 2806.
20. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
21. Lin H. Y., Lai J. I., Lai Y. C., Lin P. C., Chang S. C., Tang G. J. Acute renal failure in severe pancreatitis: a population-based study. *Ups. J. Med. Sci*. 2011. Vol. 116. P. 155–159.
22. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
23. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Frulloni L., Ammann R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 510–514.
24. Nejgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J. R., Holst C., Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 1195–1200.
25. Polonikov A. V., Samgina T. A., Nazarenko P. M., Bushueva O. Y., Ivanov V. P. Alcohol consumption and cigarette smoking are important modifiers of the association between acute pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 locus in men. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 230–236.
26. Quan H., Parsons G. A., Ghali W. A. Validity of information on comorbidity derived from ICD-9-CCM administrative data. *Med. Care*. 2002. Vol. 40. P. 675–685.
27. Sankaran S. J., Xiao A. Y., Wu L. M., Windsor J. A., Forsmark C. E., Petrov M. S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. P. 1490–1500.e1.
28. Sekimoto M., Takada T., Kawarada Y., Hirata K., Mayumi T., Yoshida M., Hirota M., Kimura Y., Takeida K., Isaji S., Koizumi M., Otsuki M., Matsuno S., JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006. Vol. 13. P. 10–24.
29. Shen H. N., Lu C. L. Incidence, resource use, and outcome of acute based study in Taiwan. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 10–15.
30. Shen H. N., Lu C. L., Li C. Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through

- 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 696–702.
31. Shen H. N., Yang C. C., Chang Y. H., Lu C. L., Li C. Y. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: a national population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. P. 1698–1706.
 32. Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 248–254.
 33. Wang W., Sun X. T., Weng X. L., Zhou D. Z., Sun C., Xia T., Hu L. H., Lai X. W., Ye B., Liu M. Y., Jiang F., Gao J., Bo L. M., Liu Y., Liao Z., Li Z. S. Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study. *BMJ Open* 2013. Vol. 3. P. e003150.
 34. Whitlock T. L., Tignor A., Webster E. M., Repas K., Conwell D., Banks P. A., Wu B. U. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 175–180; quiz e18.
 35. Wittel U. A., Singh A. P., Henley B. J., Andrianifahanana M., Akhter M. P., Cullen D. M., Batra S. K. Cigarette smoke-induced differential expression of the genes involved in exocrine function of the rat pancreas. *Pancreas*. 2006. Vol. 33. P. 364–370.
 36. Yadav D., Hawes R. H., Brand R. E., Anderson M. A., Money M. E., Banks P. A., Bishop M. D., Baillie J., Sherman S., DiSario J., Burton F. R., Gardner T. B., Amann S. T., Gelrud A., Lawrence C., Elinoff B., Greer J. B., O'Connell M., Barmada M. M., Slivka A., Whitcomb D. C., North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette. *Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 1035–1045.
 37. Yadav D., Slivka A., Sherman S., Hawes R. H., Anderson M. A., Burton F. R., Brand R. E., Lewis M. D., Gardner T. B., Gelrud A., Disario J., Amann S. T., Baillie J., Lawrence C., O'Connell M., Lowenfels A. B., Banks P. A., Whitcomb D. C. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010. Vol. 10. P. 713–719.
 38. Yamabe A., Irisawa A., Shibukawa G., Sato A., Fujisawa M., Arakawa N., Yoshida Y., Abe Y., Igarashi R., Maki T., Yamamoto S. Early diagnosis of chronic pancreatitis: understanding the factors associated with the development of chronic pancreatitis. *Fukushima J. Med. Sci.* 2017. Vol. 63. P. 1–7.

УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

doi: 10.33149/vkp.2020.01.03

RU Факторы риска и оценка прогноза хронического панкреатита: общенациональное популяционное когортное исследование

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Отделение гастроэнтерологии, отделение внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

²Научно-исследовательский центр внутренней медицины, Христианская больница Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

Статья опубликована в журнале *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый панкреатит, оценка прогноза, эндоскопическое УЗИ, рецидивирующий острый панкреатит

Цель

Изучить факторы риска развития хронического панкреатита (ХП) у пациентов с острым панкреатитом (ОП) и разработать прогностическую шкалу для ХП.

Методы

Используя национальную базу данных исследований медицинского страхования на Тайване, мы получили обширные популяционные данные о 5971 пациенте с диагнозом ОП с 2000 по 2013 годы, соответствующем критериям включения в исследование. После исключения пациентов с обструктивным и билиарным панкреатитом, а также пациентов с периодом наблюдения

менее чем 1 год, мы провели многомерный анализ с использованием данных 3739 пациентов для выявления факторов риска ХП, а затем разработали систему подсчета баллов, которая могла бы прогнозировать развитие ХП у пациентов с ОП. Кроме того, мы оценили нашу систему оценки, используя валидационную когорту.

Результаты

Среди пациентов с рецидивирующим ОП (РОП) у 142 (12,98%) пациентов развился ХП. С другой стороны, среди пациентов только с одним эпизодом ОП ХП развился у 32 (1,21%) больных. Многофакторный анализ выявил, что наличие РОП, алкоголизм, курение и возраст < 55 лет являлись 4 важными факторами риска ХП. Мы разработали систему оценки (оценка риска 1 и оценка риска 2) из деривационной когорты, классифицируя пациентов по категориям низкого, среднего и высокого риска на основе сходных величин риска, и проверили эффективность с использованием другой валидационной когорты. С использованием модели оценки прогноза, площадь под кривой (AUC) (95% доверительный интервал (ДИ)) при прогнозировании 5-летней частоты ХП в оценке риска 1 (без количества эпизодов ОП) составила 0,83 (0,79, 0,87), тогда как AUC (95% ДИ) в оценке риска 2 (включая количество эпизодов ОП) составила 0,84 (0,80, 0,88). Этот результат продемонстрировал, что показатель риска 2 имеет несколько лучшую прогностическую эффективность, чем показатель риска 1. Однако оба показателя имели сходные оценочные данные в деривационной и валидационной когортах.

Заключение

В ходе исследования мы определили факторы риска ХП и разработали модель оценки прогноза ХП.

Основной совет

В этом большом общенациональном популяционном когортном исследовании мы пришли к выводу, что наличие рецидивирующего ОП, а также потребление алкоголя, возраст начала заболевания и курение являются 4 важными факторами риска развития ХП. Мы разработали новую модель оценки прогноза для ХП с отличной дискриминацией и успешно проверили эту модель в нашем исследовании. Используя эту систему оценки, врач может легко предсказать исход у пациента с эпизодом ОП и организовать дальнейшее обследование, такое как функциональное тестирование поджелудочной железы или эндоскопическое ультразвуковое исследование, для максимально ранней диагностики ХП (по данным нашего исследования уровень заболеваемости — около 31 на 1000 человеко-лет в группе высокого риска), поскольку ХП является важным фактором риска рака поджелудочной железы.

УДК 616.37-002.2-035.2-036:303.446.34

doi: 10.33149/vkr.2020.01.03

UA **Фактори ризику і оцінка прогнозу хронічного панкреатиту: загальнонаціональне популяційне когортне дослідження**

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Відділення гастроентерології, відділення внутрішньої медицини, Християнська лікарня Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

²Науково-дослідний центр внутрішньої медицини, Християнська лікарня Чанхуа, Чанхуа, Тайвань, Китай

Стаття опублікована у журналі *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гострий панкреатит, оцінка прогнозу, ендоскопічне УЗД, рецидивний гострий панкреатит

Мета

Вивчити фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту (ХП) у пацієнтів із гострим панкреатитом (ГП) і розробити прогностичну шкалу для ХП.

Методи

Використовуючи національну базу даних досліджень медичного страхування на Тайвані, ми отримали великі популяційні дані про 5971 пацієнта із діагнозом ГП з 2000 по 2013 роки, який відповідає критеріям включення в дослідження. Після виключення пацієнтів із обструктивним і біліарним панкреатитом, а також пацієнтів з періодом спостереження менш 1 року, ми провели багатовимірний аналіз з використанням даних 3739 пацієнтів для виявлення факторів ризику ХП, а потім розробили систему підрахунку балів, яка могла б прогнозувати розвиток ХП у пацієнтів із ГП. Крім того, ми оцінили нашу систему оцінки, використовуючи валідаційну когорту.

Результати

Серед пацієнтів із рецидивним ГП (РГП) у 142 (12,98%) пацієнтів розвинувся ХП. З іншого боку, серед пацієнтів тільки з одним епізодом ГП ХП розвинувся у 32 (1,21%) хворих. Багатофакторний аналіз виявив, що наявність РГП, алкоголізм, куріння і вік < 55 років були 4 важливими факторами ризику ХП. Ми розробили систему оцінки (оцінка ризику 1 і оцінка ризику 2) із дериваційної когорти, класифікуючи пацієнтів за категоріями низького, середнього і високого ризику на основі подібних величин ризику, і перевірили ефективність з використанням іншої валідаційної когорти. З використанням моделі оцінки прогнозу, площа під кривою (AUC) (95% довірчий інтервал (ДІ)) при прогнозуванні 5-річної частоти ХП в оцінці ризику 1 (без кількості епізодів ГП) становила 0,83 (0,79, 0,87), тоді як AUC (95% ДІ) в оцінці ризику 2 (включаючи кількість епізодів ГП) становила 0,84 (0,80, 0,88). Цей результат продемонстрував, що показник ризику 2 має трохи кращу прогностичну ефективність, ніж показник ризику 1. Однак обидва показники мали подібні оціночні дані в дериваційній і валідаційній когортах.

Висновок

Упродовж дослідження ми визначили чинники ризику ХП і розробили модель оцінки прогнозу ХП.

Головна порада

У цьому великому загальнонаціональному популяційному когортному дослідженні ми дійшли висновку, що наявність РГП, а також споживання алкоголю, вік початку і куріння є 4 важливими факторами ризику розвитку ХП. Ми розробили нову модель оцінки прогнозу для ХП з відмінною дискримінацією і успішно перевірили цю модель у нашому дослідженні. Використовуючи цю систему оцінки, лікар може легко передбачити результат пацієнта з епізодом ГП і організувати подальше обстеження, таке як функціональне тестування підшлункової залози або ендоскопічне ультразвукове дослідження, для максимально ранньої діагностики ХП (за даними нашого дослідження, рівень захворюваності — близько 31 на 1000 людино-років у групі високого ризику), оскільки ХП є важливим фактором ризику раку підшлункової залози.

EN **Risk factors and prediction score for chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study**

Yen-Chih Lin¹, Chew-Teng Kor², Wei-Wen Su¹, Yu-Chun Hsu¹

¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, China

²Internal Medicine Research Center, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan, China

World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, No 44. P. 5034–5045.

Key words: chronic pancreatitis, acute pancreatitis, prediction score, endoscopic ultrasound, recurrent acute pancreatitis

Aim

To explore the risk factors of developing chronic pancreatitis (CP) in patients with acute pancreatitis (AP) and develop a prediction score for CP.

Methods

Using the National Health Insurance Research Database in Taiwan, we obtained large, population-based data of 5971 eligible patients diagnosed with AP from 2000 to 2013. After excluding patients with obstructive pancreatitis and biliary pancreatitis and those with a follow-up period of less than 1 year, we conducted a multivariate analysis using the data of 3739 patients to identify the risk factors of CP and subsequently develop a scoring system that could predict the development of CP in patients with AP. In addition, we validated the scoring system using a validation cohort.

Results

Among the study subjects, 142 patients (12.98%) developed CP among patients with RAP. On the other hand, only 32 patients (1.21%) developed CP among patients with only one episode of AP. The multivariate analysis revealed that the presence of recurrent AP (RAP), alcoholism, smoking habit, and age of onset of < 55 years were the four important risk factors for CP. We developed a scoring system (risk score 1 and risk score 2) from the derivation cohort by classifying the patients into low-risk, moderate-risk, and high-risk categories based on similar magnitudes of hazard and validated the performance using another vali-

ation cohort. Using the prediction score model, the area under the curve (AUC) (95% confidence interval (CI)) in predicting the 5-year CP incidence in risk score 1 (without the number of AP episodes) was 0.83 (0.79, 0.87), whereas the AUC (95%CI) in risk score 2 (including the number of AP episodes) was 0.84 (0.80, 0.88). This result demonstrated that the risk score 2 has somewhat better prediction performance than risk score 1. However, both of them had similar performance between the derivation and validation cohorts.

Conclusion

In the study, we identified the risk factors of CP and developed a prediction score model for CP.

Core tip In this large number, nationwide population-based cohort study, we concluded that the presence of recurrent acute pancreatitis (RAP), along with alcohol consumption, age of onset, and smoking habit are 4 important risk factors of chronic pancreatitis (CP). We developed a novel prediction score model for CP with excellent discrimination and successfully validated this model in our study. Using this scoring system, a clinician can predict the outcome of a patient with AP episode easily and arrange further examination such as pancreatic functional test or endoscopic ultrasound after the acute stage for the high-risk category to diagnose CP as early as possible (incidence rate of CP about 31 per 1000 person-years in high-risk group, based on our study) since CP is an important risk factor of pancreatic cancer.

Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике

Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, Е. Ю. Тюляева, Г. Г. Варванина
Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фибронектин, медиана градиента плотности, диагностика

Введение

Основными заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) являются острый панкреатит и хронический панкреатит (ХП), рак ПЖ (РПЖ). ХП с длительностью заболевания более 10 лет является фактором риска развития РПЖ [24, 25]. До настоящего времени прогноз для пациентов с РПЖ остается крайне неблагоприятным, с 5-летней выживаемостью на уровне 1–4% и медианой периода выживаемости 4–6 месяцев. Высокая смертность и низкая выживаемость связана с поздней диагностикой и неэффективностью лечения. Большинству больных диагноз РПЖ устанавливается на стадии местно-распространенного или метастатического процесса [4, 17, 23].

Современная диагностика заболеваний ПЖ, в т. ч. РПЖ, связана прежде всего с использованием и совершенствованием методов визуализации: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндосонография [14, 29].

Значение сывороточных онкомаркеров в диагностике РПЖ в настоящее время оценивается как вспомогательное. Проведенные исследования СА 19-9 у 5115 пациентов различными методами показали, что результаты могут быть использованы только в сочетании с другими методами для дифференциального диагноза между РПЖ и ХП [28]. Онкомаркеры представляют собой соединения, которые синтезируются в аномальных опухолевых клетках. Основные требования, предъявляемые к опухолевым маркерам: надежность и воспроизводимость, высокая специфичность и чувствительность, прогностическая значимость, корреляция с массой опухоли. В диагностике злокачественных образований ПЖ чаще всего используют маркеры: СА 19-9, РЭА, СА 242. Однако данные показатели имеют ограничения в трактовке результатов. Поэтому исследования, посвященные поиску новых маркеров для диагностики РПЖ, являются в настоящее время актуальной проблемой [5].

Развитие фиброза ПЖ при ХП сопровождается секрецией, помимо коллагена, большого количества других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, среди которых важную роль играют

фибронектин (ФН) — протеин внеклеточного матрикса, десмин (протеин промежуточных филаментов), а также матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы [1, 3, 16, 19].

ФН присутствует в ПЖ в нерастворимой форме в виде фибриллярной сети на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе. ФН может улучшать адгезию клеток и регулировать их апоптоз [33].

Установлено, что влияние печени на обмен ФН заключается в пополнении плазменного пула гликопротеида, т. к. она является основным местом синтеза ФН, и лишь небольшое его количество вырабатывается фибробластами, эндотелием сосудов и другими видами клеток. В настоящее время достаточно хорошо исследовано клиническое значение ФН при шоке, сепсисе, ДВС-синдроме [8, 18, 20, 21, 27].

ФН в большом количестве выявляется в строме протоковой панкреатической аденокарциномы и способствует ангиогенезу опухоли. Для панкреатической аденокарциномы характерно раннее метастазирование и резистентность к химиотерапии. Остается неясным, какие конкретно механизмы обуславливают колебания уровня ФН, наблюдаемые у больных РПЖ [10].

Строение стромы новообразования может иметь протекторную роль в патогенезе РПЖ, на что указывают некоторые фундаментальные исследования [9, 32]. Строма может влиять на эффективность неoadъювантной химиотерапии РПЖ за счет затруднения доставки действующего вещества в опухоль и предотвращения развития лимфоцитарной инфильтрации ткани РПЖ [13].

В диагностической практике исследований ПЖ локальная гипертрофия и фиброз ПЖ могут быть следствием панкреатита. Однако в этом случае необходимо провести дифференциальный диагноз со злокачественным образованием. Интраоперационные морфологические данные не всегда позволяют точно определить природу очагового поражения ПЖ [2, 15, 22]. Таким образом, главным вопросом диагностики заболеваний ПЖ остается определение их принадлежности к злокачественному или доброкачественному процессу. На основании этих

данных решается вопрос о своевременности и возможности радикального лечения при РПЖ и адекватности операции при ХП. При этом дифференциальная диагностика между РПЖ и ХП, особенно в случаях ХП после панкреонекроза, представляет существенные сложности и часто неоднозначна [34]. Поэтому повышение точности оценки изменений ПЖ при выполнении мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) позволяет увеличить число радикальных операций и избежать повторных хирургических вмешательств, а также сократить алгоритм обследования больных с заболеваниями ПЖ [6].

Целью настоящей работы было изучение значимости определения концентрации ФН в плазме крови и нового способа обработки результатов компьютерной томографии при дифференциальной диагностике РПЖ и ХП.

Материалы и методы

Обследованы 49 пациентов в возрасте от 30 до 82 лет, средний возраст ($51,9 \pm 13,9$) лет, из них 29 (59,2%) мужчин и 20 (40,8%) женщин. Пациенты разделены на группы: 1 — РПЖ (17 пациентов, 34,6%) — все наблюдения морфологически верифицированы; 2 — ХП с панкреонекрозом в анамнезе и длительностью заболевания до 5 лет (16 пациентов, 32,7%); 3 — хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП) с длительностью заболевания более 5 лет (16 пациентов, 32,7%).

Методом ИФА определяли концентрацию ФН в плазме крови на анализаторе ChemWell с помощью стандартного набора реактивов фирмы

Technoclone (Австрия). Уровень СА 19-9 исследовали иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке крови на приборе Immulite 1000 реактивами фирмы Siemens (Германия).

Всем пациентам выполнена МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием. Исследования проведены на аппарате Aquilion CXL 128, алгоритмом реконструкции с толщиной среза 1 мм, шаг реконструкции 1 мм. Для внутривенного болюсного контрастирования применялись неионные рентгеноконтрастные препараты, содержащие органически связанный йод (в составе неионного трийодсодержащего водорастворимого соединения), содержание йода 350 мг/мл. Рентгеноконтрастный препарат вводился со скоростью 3,5 мл/с, в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента. Исследования проводились по мультифазному протоколу, включающему бесконтрастное исследование, артериальная фаза (АФ), поздняя артериальная, венозная фаза (ВФ) и равновесная фазы (РФ). Анализ полученных диагностических изображений проводился с помощью лицензионного программного обеспечения Vitrea и RadiAnt Dicom Viewer.

На основании результатов МСКТ изучали состояние микроциркуляторного русла, в качестве оценочного показателя которого вычисляли значение медианы градиента накопления рентгеноконтрастного препарата между пораженной и интактной паренхимой ПЖ (M_{grad}). Состояние микроциркуляторного русла оценивали по бесконтрастному исследованию, АФ, ВФ и РФ (рис. 1).

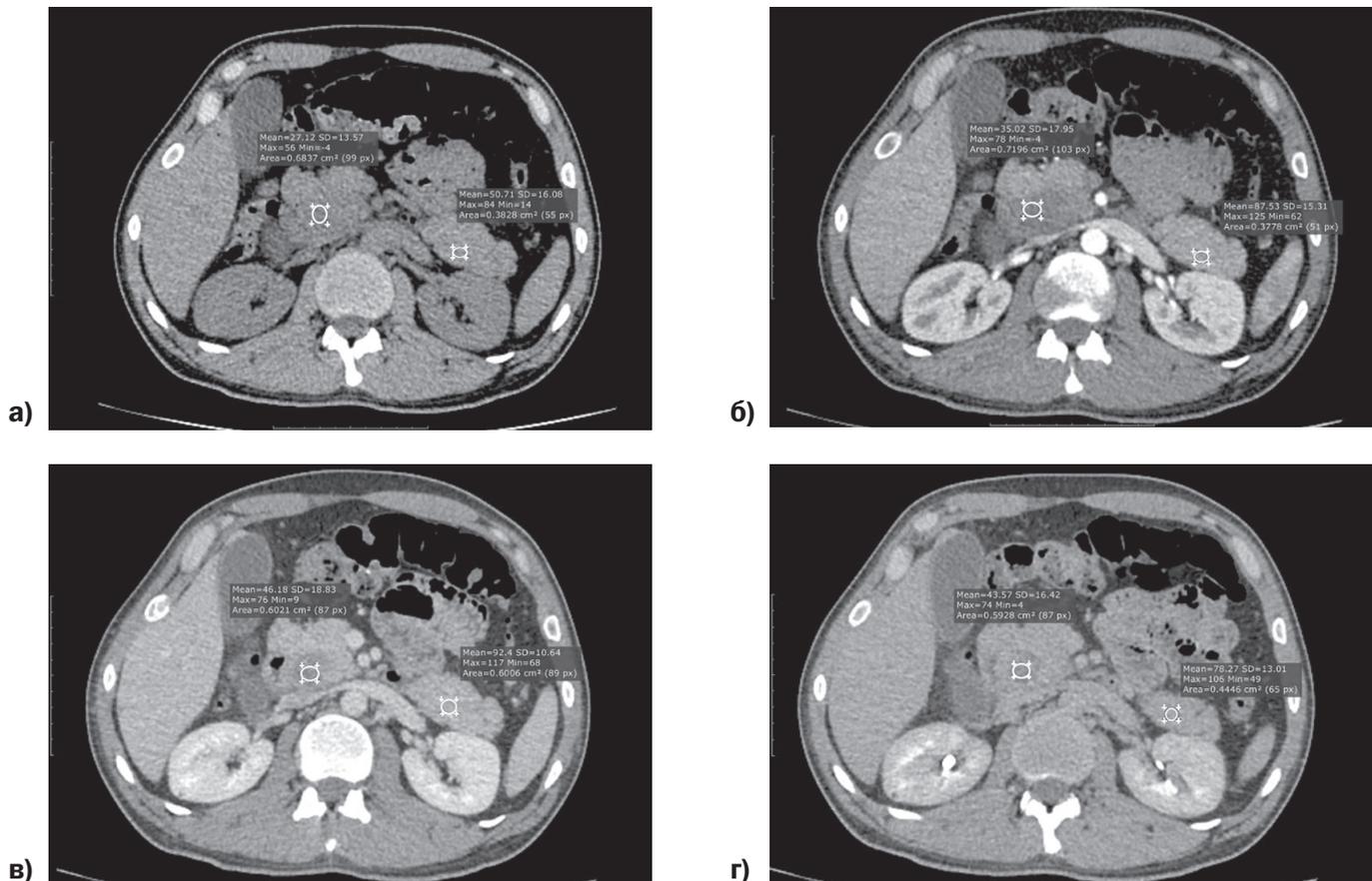


Рис. 1. Компьютерные томограммы с внутривенным болюсным контрастированием, аксиальная плоскость (а — бесконтрастное исследование, б — АФ, в — ВФ, г — РФ). Пример денситометрического анализа результатов МСКТ.

Измерения проводили в ограниченном участке площадью 0,2–0,8 см² в зависимости от размеров зоны интереса. Для расчета M_{grad} использовалось лицензионное программное обеспечение Microsoft Excel.

В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (ККП), определение достоверности и оценка значимости межгрупповых различий проводилась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Весь комплекс статистической обработки проводился с помощью лицензионного программного обеспечения SPSS.

Результаты и обсуждение

Характер изменения рентгеновской плотности тканей при внутривенном контрастировании отражает особенности строения и васкуляризации тканей, а также состояние микроциркуляторного русла [11, 12]. Однако денситометрические характеристики зависят не только от морфофункциональных особенностей органов и тканей, но и от целого ряда технических аспектов, связанных с обработкой данных и измерением коэффициента ослабления рентгеновского излучения. В связи с этим для устранения возможных искажений применялся расчет M_{grad} .

Результаты оценки медианы градиента накопления рентгеноконтрастного препарата паренхимой ПЖ и концентрации ФН представлены в таблице 1. Значения M_{grad} статистически значимо отличались в группе 1, в отличие от групп 2 и 3, где достоверных различий не выявлено. Это может свидетельствовать в пользу высокой эффективности использования значения M_{grad} для дифференциальной диагностики между РПЖ и ХП, в том числе в сложных случаях развития РПЖ на фоне измененной паренхимы, за счет предшествующих эпизодов панкреонекроза. Статистически значимые отличия в показателях концентрации ФН отсутствуют во всех исследованных группах.

В результате анализа полученных данных эмпирически выявлено значение M_{grad} , пороговое для РПЖ: значения $M_{grad} > 20$ статистически значимо ($p=0,0001$) были у пациентов с верифицированным РПЖ (группа 1), значения $M_{grad} < 20$ чаще были у пациентов из группы 2 и 3. Результаты сравнения частот различных значений представлены в виде диаграмм размаха частот значений M_{grad} и концентрации ФН (рис. 2). На рис. 2а горизонтальной линией показано пороговое значение M_{grad} .

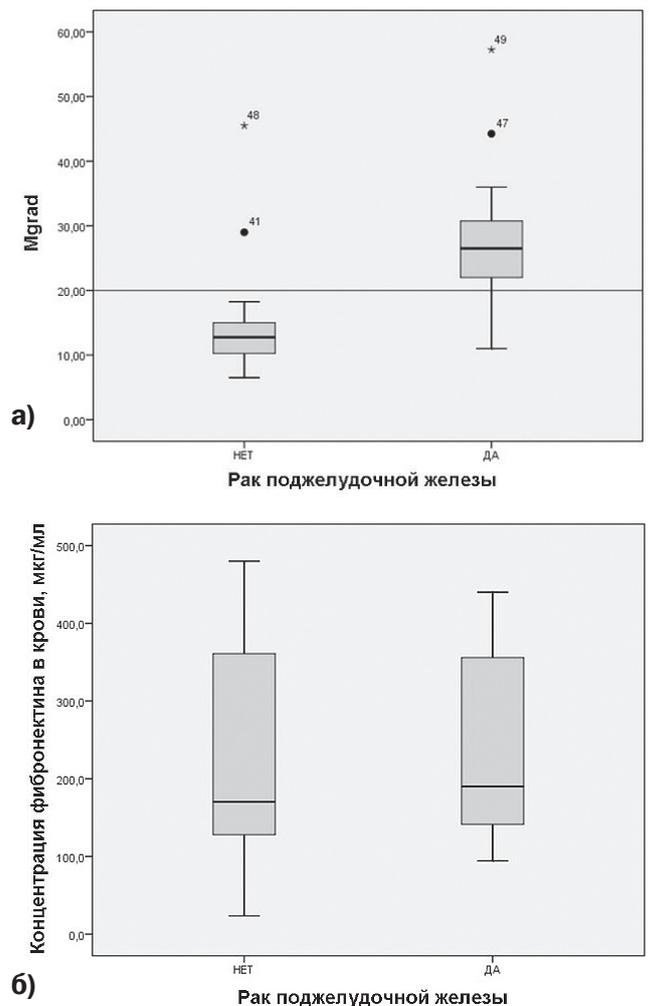


Рис. 2. Диаграммы размаха частот значений M_{grad} (а) и концентрации ФН в крови (б) по отношению к РПЖ.

Применение МСКТ с внутривенным контрастированием для оценки состояния как тканей ПЖ, так и РПЖ нашло свое отражение в ряде работ. Однако большинством авторов применялся расчет нормализованного соотношения контрастирования опухоли и артериальной крови. Этот показатель рассчитывается по данным денситометрического анализа опухоли и крови в аорте в позднюю АФ и ВФ [11]. Описана положительная корреляционная связь между значением нормализованного соотношения контрастирования и плотностью стромы опухоли [31, 32]. Указаний на использование методики расчета M_{grad} для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, применяемой нами, в научной литературе не обнаружено.

Таблица 1. Средние значения M_{grad} и концентрации ФН в крови

Группы пациентов, n	Среднее значение M_{grad} *, p	Среднее значение концентрации ФН в крови *, p
Группа 1, n=17	28,1+2,6; p=0,0001	239,8+30,1; p=0,8
Группа 2, n=16	14,9+2,4; p=0,07	243,5+33,8; p=0,7
Группа 3, n=16	13,3+0,7; p=0,08	227,2+34,3; p=0,8

Примечание: * — при 95% ДИ.

Достоверность межгрупповых различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Интенсивность накопления контрастного препарата опухолью и интактной тканью ПЖ во многом обусловлена стромальной тканью, что подтверждается рядом исследователей [32].

Для уточнения значения M_{grad} и концентрации ФН в крови каждого из указанных факторов проведен парный корреляционный анализ. Результаты приведены в таблице 2. Для сравнения приведены результаты уровня известного онкомаркера РПЖ СА 19-9.

Значения ККП, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о наличии сильной положительной корреляционной связи между значением M_{grad} и наличием у пациента РПЖ (ККП=0,63; $p=0,0001$). При этом сила корреляционной связи между концентрацией СА 19-9 в крови (ККП=0,55; $p=0,001$) ниже, чем между значением M_{grad} и наличием у пациента РПЖ. Корреляционная связь между значением M_{grad} и наличием у пациента ХП с панкреонекрозом в анамнезе и ХКП отрицательная, то есть более низким значениям M_{grad} соответствует большая вероятность наличия у пациента указанных патологических состояний. Статистическая значимость корреляционной связи между значением M_{grad} и наличием у пациента ХКП более высокая по сравнению с группой пациентов, страдающих ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Корреляционная связь концентрации ФН в крови с наличием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе достаточно низкая и статистически не значимая. Что не позволяет использовать этот показатель в качестве надежного признака для дифференциальной диагностики.

Точечный график совместного распределения (рис. 3) показывает независимый характер распределения значений M_{grad} и значений концентрации ФН. Это подтверждается отсутствием корреляционной связи между двумя показателями (ККП=0,053; $p=0,7$). Множество наблюдений в группе пациентов с РПЖ распределены в верхней части координатной плоскости, что соответствует более высоким значениям M_{grad} , относительно значений концентрации ФН они распределены достаточно равномерно. При этом наблюдения в группах пациентов 2 и 3 расположены линейно относительно значений M_{grad} и распределение по значениям уровня ФН равномерное с тенденцией к значениям меньшим 250 мкг/мл.

Предполагается стимулирующая роль ФН в местном и отдаленном распространении РПЖ [1, 31]. В связи с этим проанализирована значимость статистических связей между местным (периваскулярным

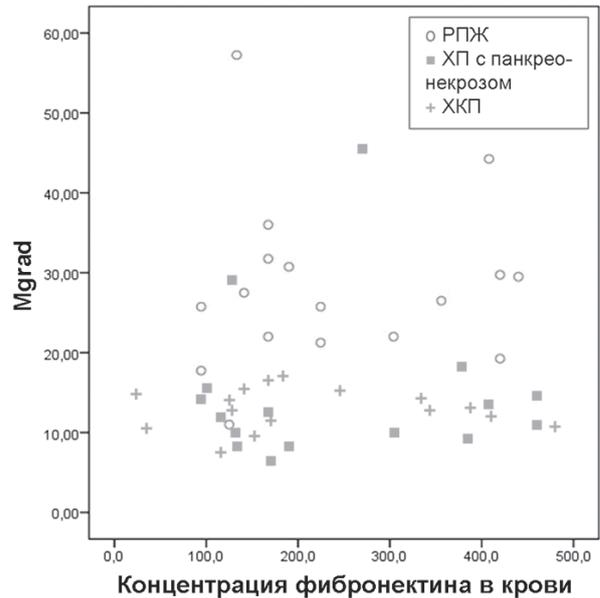


Рис. 3. Совместное распределение значений M_{grad} и концентрации ФН в крови в зависимости от заболевания; каждой точке соответствует отдельное наблюдение.

и периневральным) распространением РПЖ, определяемым рентгенологически и морфологически, вторичным поражением регионарных лимфатических узлов и наличием метастазов в печени с показателем концентрации ФН в крови пациентов.

При оценке ККП выявлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между концентрацией ФН и местным распространением РПЖ (ККП=-0,063; $p=0,7$), регионарной лимфаденопатией (ККП=-0,1; $p=0,6$) и метастазами в печень (ККП=-0,009; $p=0,9$). Наличие сопутствующих воспалительных изменений при РПЖ не коррелирует с концентрацией ФН (ККП=0,08; $p=0,7$).

Как матриксная, так и плазменная формы ФН участвуют в процессе миграции и адгезии эпителиальных и мезенхимальных клеток. ФН обнаруживается в строме карцином и может являться маркером ангиогенеза, в том числе при развитии опухолевого процесса. Однако в наших исследованиях плазменный уровень ФН достоверно не отличался в группах больных ХП и РПЖ. Возможно, при РПЖ клиническое значение имеет матриксная форма ФН, которую необходимо определять непосредственно в ткани ПЖ. Уточнение соотношения между матриксной и плазменной формами ФН даст возможность использовать ФН как прогностический фактор распространения РПЖ.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа

	Значения ККП; p^*		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3
M_{grad}	0,63; $p=0,0001$	-0,26; $p=0,07$	-0,37; $p=0,008$
Концентрация ФН в крови, мкг/мл	0,04; $p=0,8$	0,06; $p=0,7$	-0,03; $p=0,8$
Концентрация СА 19-9 в крови, Ед/мл	0,55; $p=0,001$	-0,28; $p=0,1$	-0,09; $p=0,6$

Примечание: * — достоверность различий оценена с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

В связи со значимой ролью десмопластических элементов в развитии РПЖ дальнейшее изучение роли ФН и взаимодействия с другими белками стромы опухоли и периопухолевой ткани позволит найти более эффективные способы ранней диагностики, а также своевременного определения чувствительности РПЖ к лекарственному лечению [26, 32]. В полной мере диагностический потенциал стромальных белков раскрывается при анализе генетической регуляции функционирования стромальных элементов, что в конечном счете может повысить точность прогноза течения РПЖ и улучшить результаты лекарственного лечения при распространенном РПЖ [13, 30].

Выводы

Статистически значимые корреляционные связи между концентрацией ФН и развитием РПЖ, ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе, а также местным распространением РПЖ и метастазированием РПЖ в печень отсутствуют. В связи с этим

показатель концентрации ФН в крови не может быть использован для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП.

Повышение значения M_{grad} статистически значимо коррелирует с наличием у пациента РПЖ; низкие значения M_{grad} статистически близкие к значимым, определяются у пациентов с ХКП и ХП с панкреонекрозом в анамнезе. МСКТ с внутривенным контрастированием и последующей оценкой значения M_{grad} может использоваться для проведения дифференциальной диагностики РПЖ и ХП, в том числе при ХП с панкреонекрозом в анамнезе. Статистически значимая корреляционная связь между значением M_{grad} и концентрацией ФН в крови отсутствует.

В целях усовершенствования дифференциальной диагностики РПЖ и ХП планируется поиск дополнительных биохимических маркеров РПЖ, а также дальнейшее изучение возможностей неинвазивной оценки микроциркуляторного русла с помощью методов лучевой диагностики.

Литература:

1. Варванина Г. Г., Винокурова Л. В., Смирнова А. В., Гуляев А. С., Дубцова Е. А., Носкова К. К., Бордин Д. С. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 2. С. 42–48.
2. Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Шустова С. Г., Варванина Г. Г., Нилова Т. В., Агафонов М. А. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2012. № 24. С. 44–49.
3. Михеев Ю. А., Евсеев А. В., Канаки А. В. Структурная трансформация протоковой системы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Гастроэнтерология*. 2017. Т. 51, № 4. С. 237–243.
4. Таргетная терапия солидных опухолей. Практическое руководство по современным методам лечения злокачественных новообразований. Под редакцией Руссо А., Росселля Р., Рольфо К. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 360 с.
5. Ягудина Л. А., Новожилова А. А. Иммунодиагностика опухолей. *Медицинский альманах*. 2016. Т. 2, № 42. С. 48–51.
6. Яшина Н. И., Кармазановский Г. Г., Козлов И. А., Винокурова Л. В. Компьютерно-томографические критерии выбора метода и оценки результатов хирургического лечения хронического панкреатита. *Медицинская визуализация*. 2006. № 3. С. 75–87.
7. Bendas G., Borsig L. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins. *Int. J. Cell. Biol.* 2012. Epub 2012 Feb 12.
8. Clemmensen I. Fibronectin and its role in connective tissue diseases. *Europ. Journ. Clin. Invest.* 2008. Vol. 11, No 3. P. 145–146.
9. Diana A., Wang L. M., D'Costa Z. Prognostic value, localization and correlation of PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 with the desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No 27. P. 40992–41004.
10. Gress T., Menke A., Bachem M. Role of extracellular matrix in pancreatic diseases. *Digestion*. 1998, Vol. 59, No 6. P. 625–637.
11. Hata H., Mori H., Matsumoto S. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdom. Imaging*. 2010. Vol. 35. P. 172–180.
12. Hattori Y., Gabata T., Matsui O., Mochizuki K., Nakanuma Y. Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multi-detector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009. Vol. 15, No 25. P. 3114–3121.
13. Jiang H., Hegde S., Knolhoff B. L. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat. Med.* 2016. No 22. P. 851–860.
14. Kannengiesser K., Mahlke R., Petersen F. Instant evaluation of contrast enhanced endoscopic ultrasound helps to differentiate various solid pancreatic lesions in daily routine. *World J. Clin. Cases*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 19–27.
15. Lalwani H., Mannelli L., Ganeshan D. M., Shanbhogue A. K., Prasad S. R. Uncommon pancreatic tumors and pseudotumors. *Abdominal Imaging*. 2015. Vol. 40, No 1. P. 167–180.
16. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. P. 1702–1712.
17. Maitra A., Hruban R. H. Pancreatic cancer. *Annual Review of Pathology*. 2008. Vol. 3. P. 157–188.
18. Man S. F. P., Xing L., Connett J. E. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality:

- a biomarker in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008, Vol. 32. P. 1451–1457.
19. Manohar M., Verma A., Venkateshaiah S., Sanders N., Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, No 1. P. 10–25.
 20. Matuskova J., Chauhan A. K., Cambien B. Decreased plasma fibronectin leads to delayed thrombus growth in injured arterioles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1391–1396.
 21. Mosher D. F. Plasma Fibronectin concentration: a risk factor for arterial thrombosis? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1193–1195.
 22. Okum S. D., Lewin D. N. Non-neoplastic lesions that may mimic malignancy. *Semin. Diagn. Pathol.* 2016. Vol. 33, No 1. P. 31–42.
 23. Philip P. A., Mooney M., Jaffe D. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 5660–5669.
 24. Pinho A. V., Chantrill L., Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Letters.* 2013. Vol. 345, No 2. P. 203–209.
 25. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2010. Vol. 24. P. 349–358.
 26. Rhim A. D., Oberstein P. E., Thomas D. H., Mirek E. T., Stanger B. Z. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2014. Vol. 25. P. 735–747.
 27. Shevtsova A., Koval E., Ivanov A. Dynamics of fibronectin fragmentation in patients with myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. *Ann. Univers. Mariae Curie.* 2006. Vol. 19, No 2. P. 187–190.
 28. Su S. B., Qin S.-Y., Luo W., Jiang H. X. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, No 14. P. 4323–4333.
 29. Tamm E. P., Balachandran A., Bhosale P. R. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 50. P. 407–428.
 30. Thomas D., Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol. Cancer.* 2019. Vol. 18, No 1. P. 14.
 31. Topalovski M., Brekken R. A. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling. *Cancer Letters.* 2015. Vol. 381, No 1. P. 252–258.
 32. Torphy R. J., Wang Z., True-Yasaki A., Volmar K. E., Collisson E. A. Stromal content is correlated with tissue site. Contrast retention and survival in pancreatic adenocarcinoma. *JCO Precis. Oncol.* 2018. Epub 2018 Jan 16.
 33. Wu X., Wang K., Hua W. Fibronectin induced ITGβ1/FAK-dependent apoptotic pathways determines the fate of degenerative NP cells. *J. Orthop Res.* 2019. Vol. 37, No 2. P. 439–448.
 34. Zhang L., Sanagapalli S., Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2018, Vol. 24, No 19. P. 2047–2060.

УДК 616.37-079.4-072/-073:001.895

doi: 10.33149/vkp.2020.01.04

RU Дифференциальный диагноз заболеваний поджелудочной железы: новые подходы в лабораторной и лучевой диагностике

Л. В. Винокурова, К. А. Лесько, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, Е. Ю. Тюляева, Г. Г. Варванина

Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фибронектин, медиана градиента плотности, диагностика

Цель. Изучить значимость определения концентрации фибронектина (ФН) в плазме крови и нового способа обработки результатов компьютерной томографии при дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы (РПЖ) и хронического панкреатита (ХП).

Материалы и методы. Обследованы 49 пациентов, средний возраст (51,9±13,9) года (30–82 лет), из них 29 (59,2%) мужчин, 20 (40,8%) женщин, разделенных на группы: 1 — РПЖ (n=17, 34,6%) — все морфологически верифицированы, 2 — ХП с панкреонекрозом в анамнезе (ХППН) и длительностью заболевания до

5 лет (n=16, 32,7%), 3 — хронический кальцифицирующий панкреатит (ХКП) с длительностью заболевания более 5 лет (n=16, 32,7%). Всем пациентам выполнена мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием, определена концентрация ФН с помощью иммуноферментного анализа. По данным МСКТ вычисляли медиану градиента плотности между опухолью и интактной тканью (M_{grad}). Корреляционные связи (КС) изучались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r_p).

Результаты. Среднее значение M_{grad} и концентрации ФН во всех группах: РПЖ — 28,1±2,6, p=0,0001, ХППН — 14,9±2,4, p=0,07, ХКП — 13,3±0,7, p=0,08 — для M_{grad} и 239,8±30,1, p=0,8, 243,5±33,8, p=0,7, 227,2±34,3, p=0,8 для уровня ФН, соответственно. Получено значение M_{grad} , пороговое для РПЖ, равное 20 (p=0,0001). Выявлена сильная положительная КС между значением M_{grad} и наличием РПЖ ($r_p=0,63$; p=0,0001). Отсутствует статистически значимая КС концентрации ФН с наличием РПЖ ($r_p=0,04$, p=0,8), ХППН ($r_p=0,06$, p=0,7) и ХКП ($r_p=-0,03$, p=0,8).

Выводы. Определение M_{grad} является информативным показателем для дифференциальной диагностики РПЖ и ХП. Статистически значимая КС между концентрацией ФН в крови и наличием у пациента РПЖ, ХППН или ХКП, а также со значением M_{grad} отсутствуют.

UA **Диференціальний діагноз захворювань підшлункової залози: нові підходи у лабораторній і променевої діагностиці**

Л. В. Винокурова, К. О. Лесько, Д. С. Бордін, О. А. Дубцова, О. Ю. Тюляєва, Г. Г. Варваніна
Московський клінічний науково-практичний центр ім. А. С. Логінова, Москва, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, фібронектин, медіана градієнта щільності, діагностика

Мета. Вивчити значущість визначення концентрації фібронектину (ФН) у плазмі крові і нового способу обробки результатів комп'ютерної томографії при диференціальній діагностиці раку підшлункової залози (РПЗ) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали і методи. Обстежено 49 пацієнтів, середній вік ($51,9 \pm 13,9$) року (30–82 років), з них 29 (59,2%) чоловіків, 20 (40,8%) жінок, розподілених на групи: 1 – РПЗ ($n=17$, 34,6%) – усі морфологічно верифіковані, 2 – ХП із панкреонекрозом в анамнезі (ХППН) і тривалістю захворювання до 5 років ($n=16$, 32,7%), 3 – хронічний кальцифікуючий панкреатит (ХКП) з тривалістю захворювання більше 5 років ($n=16$, 32,7%). Всім пацієнтам виконана мультислізова комп'ютерна томографія (МЗКТ) черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням, визначена концентрація ФН за допомогою імуноферментного аналізу. За даними МЗКТ обчислювали медіану градієнта щільності між пухлиною і інтактною тканиною (M_{grad}). Кореляційні зв'язки (КЗ) вивчалися за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r_p).

Результати. Середнє значення M_{grad} і концентрації ФН у всіх групах: РПЗ – $28,1 \pm 2,6$, $p=0,0001$, ХППН – $14,9 \pm 2,4$, $p=0,07$, ХКП – $13,3 \pm 0,7$, $p=0,08$ – для M_{grad} і $239,8 \pm 30,1$, $p=0,8$, $243,5 \pm 33,8$, $p=0,7$, $227,2 \pm 34,3$, $p=0,8$ для рівня ФН, відповідно. Отримано значення M_{grad} граничне для РПЗ, рівне 20 ($p=0,0001$). Виявлено сильний позитивний КЗ між значенням M_{grad} і наявністю РПЗ ($r_p=0,63$; $p=0,0001$). Відсутній статистично значущий КЗ концентрації ФН за наявності РПЗ ($r_p=0,04$, $p=0,8$), ХППН ($r_p=0,06$, $p=0,7$) і ХКП ($r_p=-0,03$, $p=0,8$).

Висновки. Визначення M_{grad} є інформативним показником для диференціальної діагностики РПЗ і ХП. Статистично значущий КЗ між концентрацією ФН у крові і наявністю у пацієнта РПЗ, ХППН або ХКП, а також зі значенням M_{grad} відсутній.

EN **Differential diagnosis of pancreatic diseases: new approaches in laboratory and radiologic diagnosis**

L. V. Vinokurova, K. A. Lesko, D. S. Bordin, E. A. Dubtsova, E. Yu. Tyulyaeva, G. G. Varvanina
Moscow Clinical Scientific Center n. a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, fibronectin, median of enhancement gradient, diagnosis

Aim. To assess significance of serum fibronectin (FN) and new approaches of processing computed tomography results for pancreatic cancer (PC) and chronic pancreatitis (CP) differential diagnosis.

Materials and methods. Data of 49 patients with pancreatic lesions who underwent multislice computed tomography (MSCT) with intravenous contrast enhancement and FN evaluation in 2018 were analyzed. There were 29 (59.2%) males and 20 (40.8%) females, mean age 51.9 ± 13.9 (30–82). All patients were divided in 3 groups: 1 – PC (17 patients, 34.6%) – morphologically verified, 2 – chronic pancreatitis with previous pancreonecrosis (CPPN) – 16 patients, 32.7%, 3 – chronic calcifying pancreatitis (CCP) – 16 patients, 32.7%. We calculated median of enhancement gradient between region of interest and intact parenchyma (M_{grad}) based on MSCT results. Pearson's correlation coefficient (r_p) was calculated for correlation assessment.

Results. We assessed mean M_{grad} and mean serum FN rate in all three groups: PC – 28.1 ± 2.6 , $p=0.0001$, CPPN – 14.9 ± 2.4 , $p=0.07$, CCP – 13.3 ± 0.7 , $p=0.08$ for M_{grad} and 239.8 ± 30.1 , $p=0.8$, 243.5 ± 33.8 , $p=0.7$, 227.2 ± 34.3 , $p=0.8$ for serum FN rate, respectively. There was statistically significant strong correlation of M_{grad} in patients with PC ($r_p=0.63$, $p=0.0001$). We revealed cut-off point of M_{grad} value for PC that was 20 ($p=0.001$). There were no statistically significant correlations of serum FN rate in all groups (PC $r_p=0.04$, $p=0.8$; CPPN $r_p=0.06$, $p=0.7$; CCP $r_p=-0.03$, $p=0.8$).

Conclusions. M_{grad} evaluation based on MSCT is an informative marker for differential diagnosis between PC and chronic pancreatitis, high rates of M_{grad} positively correlate with PC existence. There was no correlation between serum FN rate and existence of PC, CPPN or CCP.

Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай)

Н. С. Гаврилина^{1,2}, Л. Ю. Ильченко², И. Г. Федоров^{1,2}, И. Г. Никитин^{2,3}

¹Городская клиническая больница им. В. М. Буянова,

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

³Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, трофологическая недостаточность, индекс массы тела, лимфоциты, альбумин

Статья опубликована в журнале
Архивъ внутренней медицины. 2018. № 8 (6). С. 475–479.

В настоящее время большое внимание уделяется проблеме ожирения среди населения. Количество лиц, страдающих ожирением, неуклонно растет ежегодно как в России, так и за рубежом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. избыточная масса тела зафиксирована у 1,9 млрд человек старше 18 лет, из них свыше 650 млн страдали ожирением. С 1975 г. по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло втрое. Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения характерна не только для стран с высоким уровнем дохода, но и в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городах [8]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, в российской популяции в возрасте 35–64 лет ожирением страдают 26–41% мужчин и 24–52% женщин, у лиц старшего возраста ожирение встречалось в 2 раза чаще [1].

Проблему нарушения пищевого поведения можно представить двумя крайними состояниями: ожирением и трофологической недостаточностью (ТН). Исходя из вышеизложенной статистики, проблема ТН кажется незначительной. Однако с 2014 г. к этой проблеме привлечено внимание экспертов ВОЗ. По данным ВОЗ, в 2014 г. в мире примерно 462 млн человек среди взрослого населения страдали от пониженной массы тела [7].

В 2018 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного в Китае: 737 взрослым пациентам измеряли индекс массы тела (ИМТ); из них у 83 (11%) определялась ТН и у 118 (16%) — ожирение [14]. Из представленного анализа следует, что количество пациентов с ТН незначительно различается в сравнении с распространенностью ожирения среди амбулаторных пациентов.

Показано, что ожирение и ТН является факторами риска острого панкреатита (ОП) и хронического панкреатита (ХП) [13, 19, 20].

Вместе с тем, ТН чаще встречается у пациентов с ХП и имеет многофакторный характер (ограничение количества принимаемой пищи, мальабсорбция, наличие сахарного диабета и хронический алкоголизм) [2].

Степень тяжести ТН коррелирует с двумя основными факторами: с истощением питательных веществ (алкоголизм и боль) и мальабсорбцией, обусловливающей изменение питательного статуса и увеличение метаболической активности из-за воспалительного компонента ХП в зависимости от тяжести заболевания. Пациенты с пищевым риском имеют повышенное число осложнений и плохой прогноз, но конкретных исследований на эту проблему у пациентов с ХП не проводилось [12].

Основная причина потери массы тела связана с нарушением переваривания жиров [1, 12, 24]. Обострение ХП сопровождается реакцией гиперметаболизма (суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию) [18], в результате которого наблюдается протеолиз скелетной мускулатуры, снижение уровня аминокислот на 40% от нормальных значений и потери общего объема мышечной массы на 15%, т. е. саркопении [25].

В настоящее время не существует общепризнанных критериев диагностики ТН. Наиболее распространенными в рутинной практике остается антропометрический метод, основанный на измерении роста, массы тела пациента, расчетный метод, включающий определение ИМТ и других формул (содержание жира в организме), окружностный метод

(определение окружности плеча (ОП) на уровне средней трети), калиперометрический метод (определение толщины кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ)).

Из лабораторных методов диагностики ТН наиболее часто в клинической практике используется подсчет числа лимфоцитов и определение уровня альбумина.

В России в клинической практике наиболее широко используется классификация ТН по степени тяжести, предложенная В. М. Луфтом и А. Л. Костюченко (табл. 1) [3].

Для использования этой классификации необходимо произвести расчеты следующих формул:

1. ИМТ = масса тела / (рост)²
2. Окружность мышц плеча (ОМП) = ОП – (0,314 × КЖСТ).

Кроме того, наибольшее внимание уделяется лабораторным методам — биоимпедансметрии, компьютерной томографии (КТ), двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии, магнитно-резонансной томографии.

Таким образом, верификация ТН затруднена у пациентов с ХП в связи с отсутствием единых диагностических рекомендаций. Ниже представлен клинический случай комбинации ТН и ожирения у больного ХП.

Описание случая

Пациент П., 28 лет, госпитализирован в стационар с жалобами на тупые боли в верхних отделах живота, опоясывающего характера, возникающие после приема пищи и алкогольсодержащих напитков, тошноту, слабость.

Со слов больного, болен в течение последних 5 лет. Злоупотребляет алкоголем 5 лет, предпочитает пиво в количестве 6000 мл 1–2 раза в неделю.

Курит 10 лет, более 20 сигарет в день, индекс курения — 10 пачка/лет. Работает слесарем, имеет среднее профессиональное образование. Холост, проживает с родителями в квартире.

При осмотре: ИМТ — 33 кг/м² (ожирение I степени). ОП — 29 см, КЖСТ — 12 мм, ОМП — 25,2 см. Состояние средней степени тяжести. Отеков нет. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы — без патологических изменений.

При пальпации живота определяется болезненность в эпигастрии, правом подреберье. Положительный симптом Менделя. Размеры печени по Курлову: 9×8×7 см. Нижний полюс селезенки не пальпируется.

Дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При клинико-лабораторном обследовании в общем анализе крови из патологических признаков — лимфопения (1,7×10³/мкл). В общем анализе мочи — без патологии.

В биохимическом анализе крови выявлена лишь амилаземия (266 ммоль/л, N — 25–220 Ед/л), липаземия (101 Ед/л, N — 13–45 Ед/л), общий белок — 64 г/л (N — 65–85 г/л), альбумин — 34 г/л (N — 33,3–57,1 г/л).

Диастазурия (амилаза мочи — 1230 Ед/л (N — 0–1000 ЕД/л).

При копрологическом исследовании — стул кашицеобразный, креаторея, нейтральный жир, соли жирных кислот, амилорея, при

Таблица 1. Критерии диагностики трофологического статуса (адаптировано по В. М. Луфт [3])

Критерий / Criteria	Нормальные значения / Reference Ranges	Недостаточность питания / Malnutrition		
		Легкая / Mild	Средняя / Moderate	Тяжелая / Severe
Баллы / Point	3	2	1	0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² :				
18–25 лет (years)	23–18,5	18,5–17	16,9–15	<15
>25 лет (years)	26–19	19–17,5	17,5–15,5	<15,5
ОП, см / Mid-arm circumference, cm:				
женщины / women	29–26	26–23	23–20	<20
мужчины / men	28–25	25–22,5	22,5–19,5	<19,5
КЖСТ, мм / Triceps skinfold thickness, mm				
мужчины / men	10,5–9,5	9,5–8,4	8,4–7,4	<7,4
женщины / women	14,5–13	13–11,6	11,6–10,1	<10,1
ОМП, см / Mid-arm muscle circumference, cm				
мужчины / men	25,7–23	23–20,4	20,4–17,5	<17,5
женщины / women	23–21	21–18,5	18,5–16,5	<16,5
Общий белок, г/л	≤65	64,9–55	54,9–45	≤44
Альбумин, г/л	>35	34,9–30	29,9–25	≤24
Лимфоциты, 10 ³ /мкл	>1,8	1,8–1,5	1,4–0,9	<0,9
Сумма баллов	21	20–15	14–9	<9

бактериологическом посеве — избыточный рост *Proteus mirabilis*.

Фекальная эластаза — 1–125 мкг/г (N — 200–500 мкг/г).

Водородный дыхательный тест — 15 ppm (N — 0–10 ppm).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия — поверхностный гастродуоденит.

На основании жалоб пациента, данных физического осмотра, лабораторно-инструментального обследования пациенту установлен диагноз: хронический токсико-метаболический панкреатит, стадия С2 по Buchler, обострение. ТН легкой степени (18 баллов). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Ожирение I степени.

Пациент получал комбинированную терапию (креон 30 000 ЕД, эншур 2), ингибиторы протонной помпы. На фоне терапии болевой синдром был купирован на 6-е сутки, диспепсические явления — в первые сутки.

К моменту окончания стационарного этапа лечения в контрольных анализах амилаза и липаза соответствовали референсным значениям. Через 10 недель терапии отмечена нормализация уровня фекальной эластазы 1. Кроме того, регрессировала экзокринная недостаточность поджелудочной железы, однако сохранялась ТН легкой степени, что указывало на необходимость более длительного курса комбинированной терапии.

Обсуждение

В настоящее время на смену старым понятиям «маразм» и «квашиоркор» пришли новые определения, такие как «саркопения», «пресаркопения», «саркопеническое ожирение», «остеосаркопения». На наш взгляд, введение этих клинических терминов во врачебную практику более целесообразно, так как позволят подробно охарактеризовать ТН с учетом жирового и мышечного состава и определением мышечной функции.

В зависимости от этиологического фактора выделяют первичную (связана со старением организма) и вторичную саркопению [11].

Вторичная саркопения может быть обусловлена низкой физической активностью, нарушением питания и хроническими заболеваниями. Данные о распространенности саркопении разнятся: у пациентов с онкологическими заболеваниями саркопения наблюдается у 15–50%, у больных с печеночной недостаточностью — у 30–45%, и у больных в критическом состоянии — у 60–70% [17, 21].

Саркопения нередко сочетается с другими изменениями состава тела — сниженной костной массой (саркоостеопороз или остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение) или комбинацией этих изменений (остеосаркопеническое ожирение).

По данным N. Kawao, костно-мышечное взаимодействие регулируется биологически активными веществами, синтезируемыми костной и мышечной

тканью [16]. Таким веществом является миостатин, выработка которого усиливается при иммобилизации, инфекциях, травме и др. [15]. Миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, обладает антиостеогенным действием.

Кроме того, каждая атака ХП сопровождается реакцией гиперметаболизма (суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию) [18], приводящей к протеолизу скелетной мускулатуры и к снижению уровня аминокислот на 40% от нормальных значений. В результате происходит снижение общего объема мышечной массы на 15% [25], что является причиной саркопении у больных ХП.

Саркопеническое и остеосаркопеническое ожирение — наиболее неблагоприятные сложные метаболические нарушения, развитие которых коррелирует с высоким уровнем коморбидности, кардиоваскулярного риска и смертности [10].

Саркопения и ожирение обладают взаимоусугубляющим действием: саркопения приводит к снижению физической активности и, как следствие, увеличению жировой массы, тогда как развитие ожирения сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, нарушением регуляции секреции лептина и адипонектина, снижением чувствительности мышц к инсулину, что еще больше усугубляет саркопению.

В настоящее время отсутствует какая-либо статистика наличия комбинации ожирения и ТН у больных с ХП. В нашем исследовании у 15 (10%) из 148 пациентов отмечено сочетание ожирения и ТН. Были проанализированы как российские, так и зарубежные медицинские ресурсы (Pubmed, eLibrary, Энциклопедия). Однако публикации, посвященные этой проблеме, малочисленные.

В работе А. Б. Москалевой ретроспективно были проанализированы 344 амбулаторные карты пациентов с ожирением, из них у 232 пациентов была выявлена ТН различной степени [6].

В исследовании В. К. Лядова и соавт. оценивали скелетно-мышечный индекс L3 по КТ 22 пациентам с хроническим кальцифицирующим и/или псевдотуморозным панкреатитом (16 мужчин и 6 женщин в возрасте от 29 до 63 лет). Саркопения была выявлена у 15 (68%) больных: у 13 мужчин и у 2 женщин. У одного пациента масса тела была сниженной (ИМТ — 15,9 кг/м²), у 5 больных — избыточной (ИМТ — 25,0–29,9 кг/м²). Лишь у одного пациента из 5 больных с повышенной массой тела выявлена саркопения [4].

У нашего пациента ТН прежде всего обусловлена экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, однако немаловажную роль оказывает и малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание и пристрастие к алкоголю (6 литров пива 2–3 раза в неделю). Назначение ферментозаместительной терапии позволило в быстрые сроки нормализовать функцию поджелудочной железы. Пациента П. следует отнести к группе риска по развитию саркопении и еще более грозного состояния — саркопенического ожирения.

Подобные пациенты требуют индивидуального подхода в диагностике и лечении таких состояний, необходимо создание алгоритмов их ведения. Должны быть пересмотрены антропометрические критерии, т. к. их применение малоинформативно. Использование лишь ИМТ является спорным в связи с отсутствием истинного стандарта диагностики ТН,

а также отсутствует оценка снижения объема мышечной ткани [22]. Кроме того, у пациента ТН может быть и с нормальным, и даже с повышенным ИМТ [5, 23].

Необходима оптимизация и внедрение в реальную клиническую практику биохимических и инструментальных методов оценки ТН.

Литература:

1. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014. № 5. С. 42–52.
2. Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Свиридова А. В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* 2012. № 7. С. 10–16.
3. Луфт В. М., Костюченко А. Л. Клиническое питание в интенсивной медицине. Практическое руководство. Санкт-Петербург, 2002. 173 с.
4. Лядов В. К., Буланова Е. А., Сеницын В. Е. Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2012. № 6 (1). С. 13–18.
5. Маев И. В., Казюлин А. Н., Баранская Е. К. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. *Фарматека*. 2011. № 12. С. 38–45.
6. Москалева А. Б. Оценка нутритивного статуса при хроническом панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.04, 14.01.28. Москва, 2012. 25 с.
7. Неполноценное питание, 2018. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (дата обращения: 03.10.2018).
8. Ожирение и избыточный вес, 2018. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 03.10.2018).
9. Affronti J. Chronic pancreatitis and exocrine insufficiency. *Prim. Care*. 2011. Vol. 38. P. 515–537.
10. Choi K. M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J. Intern. Med.* 2016. Vol. 31, No 6. P. 1054–1060.
11. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010. Vol. 39, No 4. P. 412–423.
12. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr. Clin. Pract.* 2010. Vol. 25. P. 362–370.
13. Frossard J. L., Lescuyer P., Pastor C. M. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No 42. P. 5260–5265.
14. Jin Y., Li X. Analysis of current status on a new public health nutrition service pattern in China: a nutrition outpatient clinic-based study. *BioMed Research International*. 2018. № 9. С. 1–6.
15. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep.* 2016. Vol. 5. P. 826.
16. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J. Cell Biochem.* 2015. Vol. 116, No 5. P. 687–695.
17. Kizilarlanoglu M. C., Kuyumcu M. E., Yesil Y., Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J. Anesth.* 2016. Vol. 30, No 5. P. 884–890.
18. Kucheryavy Y. A., Andreev D. N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J. Nutr. Ther.* 2014. Vol. 3. P. 122–132.
19. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2009. Vol. 11, No 2. P. 97–103.
20. Ma M. H., Bai H. X., Park A. J. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54, No 5. P. 651–656.
21. Peterson S. J., Braunschweig C. A. Prevalence of sarcopenia and associated outcomes in the clinical setting. *Nutr. Clin. Pract.* 2016. Vol. 31, No 1. P. 40–48.
22. Rasmussen H. H., Irtun D., Olesen S. S. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. P. 7267–7275.
23. Sierzega M., Niekowal B., Kulig G., Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007. Vol. 205. P. 52–59.
24. Sikkens E. C., Cahen D. L., van Eijck C. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12. P. 71–73.
25. Skipworth J. R., Raptis D. A., Wijesuriya S. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *JOP*. 2011. Vol. 12, No 6. P. 574–580.

УДК 616.37-002-06:616.39
doi: 10.33149/vkr.2020.01.05

RU Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай)

Н. С. Гаврилина^{1,2}, Л. Ю. Ильченко², И. Г. Федоров^{1,2},
И. Г. Никитин^{2,3}

¹Городская клиническая больница им. В. М. Буянова,
²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
³Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Россия

Статья опубликована в журнале *Архивъ внутренней медицины*. 2018. № 8 (6). С. 475–479.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, трофологическая недостаточность, индекс массы тела, лимфоциты, альбумин

Нарушение пищевого поведения с двумя его крайними проявлениями — ожирением и трофологической недостаточностью (ТН) — является одной из распространенных проблем современного общества. ТН часто диагностируют у больных хроническим панкреатитом (ХП), ее возникновение обусловлено ограничением количества принимаемой пищи, мальабсорбцией, сахарным диабетом, хроническим алкоголизмом. Степень тяжести ТН коррелирует с выраженностью мальабсорбции и степенью истощения питательных веществ. Однако верификация ТН у больных ХП затруднена в связи с отсутствием единых диагностических рекомендаций. Как правило, используют антропометрический метод, лабораторную (определяют уровень лимфоцитов, альбумина) и инструментальную (компьютерную томографию, рентгенологическую абсорбциометрию, магнитно-резонансную томографию) диагностику.

В статье представлен случай сочетания у больного ХП двух противоположных состояний — ожирения и ТН. Пациент госпитализирован в клинику с обострением ХП на фоне злоупотребления алкоголем. При обследовании выявлены экзокринная недостаточность поджелудочной железы и ТН легкой степени. Пациенту назначена ферментозаместительная терапия и дополнительное сипинговое питание с положительным эффектом. Через 10 недель лечения экзокринная недостаточность поджелудочной железы регрессировала, однако ТН сохранялась, что требовало более длительного курса лечения. В статье отражена актуальность проблемы, основные трудности диагностики. Для оценки трофологического статуса пациентов рекомендуется оценивать антропометрические показатели, рассчитывать индекс массы тела, определять содержание лимфоцитов, общего белка, альбумина. Использование лишь индекса массы тела приводит к неверной оценке трофологического статуса у пациентов с ХП.

УДК 616.37-002-06:616.39
doi: 10.33149/vkr.2020.01.05

UA Поєднання ожиріння і трофологічної недостаточності у пацієнта з хронічним алкогольним панкреатитом (клінічний випадок)

Н. С. Гавриліна^{1,2}, Л. Ю. Ільченко², І. Г. Федоров^{1,2},
І. Г. Нікітін^{2,3}

¹Міська клінічна лікарня ім. В. М. Буянова,
²Російський національний дослідницький медичний університет ім. М. І. Пирогова,
³Лікувально-реабілітаційний центр, Москва, Росія

Стаття опублікована у журналі *Архивъ внутренней медицины*. 2018. № 8 (6). С. 475–479.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, трофологічна недостаточність, індекс маси тіла, лімфоцити, альбумін

Порушення харчової поведінки з двома його крайніми проявами — ожирінням та трофологічною недостатністю (ТН) — є однією з поширених проблем сучасного суспільства. ТН часто діагностують у хворих на хронічний панкреатит (ХП), її виникнення обумовлено обмеженням кількості спожитої їжі, мальабсорбцією, цукровим діабетом, хронічним алкоголізмом. Ступінь тяжкості ТН корелює з інтенсивністю мальабсорбції і ступенем виснаження поживних речовин. Однак верифікація ТН у хворих на ХП ускладнена у зв'язку з відсутністю єдиних діагностичних рекомендацій. Зазвичай використовують антропометричний метод, лабораторну (визначають рівень лімфоцитів, альбуміну) та інструментальну (комп'ютерну томографію, рентгенологічну абсорбціометрію, магнітно-резонансну томографію) діагностику.

У статті представлений випадок поєднання у хворого на ХП двох протилежних станів — ожиріння і ТН. Пацієнт госпіталізований у клініку із загостренням ХП на тлі зловживання алкоголем. При обстеженні виявлено екзокринну недостатність підшлункової залози і ТН легкого ступеня. Пацієнту призначена ферментозамісна терапія і додаткове сипінгове харчування із позитивним ефектом. Через 10 тижнів лікування екзокринна недостатність підшлункової залози регресувала, однак ознаки ТН зберігались, що вимагало більш тривалого курсу лікування. У статті висвітлено актуальність проблеми, основні труднощі діагностики. Для оцінки трофологічного статусу пацієнтів рекомендується оцінювати антропометричні показники, розраховувати індекс маси тіла, оцінювати вміст лімфоцитів, загального білка, альбуміну. Використання лише індексу маси тіла призводить до невірної оцінки трофологічного статусу у пацієнтів із ХП.

EN Combination of obesity and malnutrition in a patient with chronic alcoholic pancreatitis (case report)**N. S. Gavrilina^{1,2}, L. Yu. Ilchenko², I. G. Fedorov^{1,2},
I. G. Nikitin^{2,3}**¹City Clinical Hospital n. a. V. M. Buyanov,²Russian National Research Medical University
n. a. N. I. Pirogov,³Centre of Medical Rehabilitation, Moscow, Russia

Article was published in journal *Архивъ внутренней медицины*. 2018. № 8 (6). С. 475–479.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, trophological insufficiency, body mass index, lymphocytes, albumin

Eating disorder with its two extreme manifestations – obesity and trophological insufficiency (TI) – is one of the common problems of modern society. TI is often diagnosed in patients with chronic pancreatitis (CP); it occurs due to a limited amount of food intake, malabsorption, diabetes mellitus, and chronic alcoholism. TI severity

correlates with severity of malabsorption and depletion of nutrients degree. However, TI verification in patients with CP is difficult due to the lack of uniform diagnostic recommendations. Anthropometric technique, laboratory (determination of the level of lymphocytes, albumin) and instrumental (computed tomography, X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging) diagnostics are usually used.

The article presents a case report of combination of such two opposite states as obesity and malnutrition in a patient with CP. The patient was hospitalized with CP exacerbation and alcohol abuse. Examination revealed exocrine pancreatic insufficiency and mild malnutrition. Enzyme replacement therapy and additional oral sip feeding with a positive effect were prescribed. Exocrine pancreatic insufficiency stopped after 10 weeks of treatment, but malnutrition remained and required a longer course of treatment. Relevance of this problem, main difficulties of diagnosis are presented in the article. Anthropometric indices, body mass index, lymphocytes, total protein, albumin need to be measured in all patients. Using only body mass index leads to hypodiagnosis of malnutrition in patients with CP.

Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксины, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, лечение

Все лекарственные вещества, принимаемые внутрь, из желудочно-кишечного тракта поступают непосредственно в печень по воротной вене, выполняющей функцию «входных ворот». В печеночной ткани осуществляются метаболизм и биотрансформация лекарственных средств, в результате которых жирорастворимые неполярные соединения, входящие в состав лекарств, превращаются в водорастворимые производные (метаболиты). Эти процессы осуществляются под воздействием ферментов, образующихся в печени. Ферменты, выполняющие указанные функции, относятся к микросомальной оксидазной системе и ассоциируются с гладким эндоплазматическим ретикуломом печеночных клеток (гепатоцитов) [5, 12]. Образующиеся промежуточные метаболиты могут обладать даже более высокой активностью, чем сами лекарства, и оказывать токсическое воздействие на печень при участии цитохрома P450.

Три семейства цитохрома P450 обеспечивают превращение липидов в водорастворимые метаболиты с последующей конъюгацией (связыванием) метаболитов с глюкуроонидами, сульфатами и глутатионом, а образующиеся соединения выводятся из организма с желчью и мочой [5, 9, 23]. У одной группы лекарств печеночная экстракция отличается высокой степенью, и они активно захватываются печеночной тканью, в то время как лекарственные препараты другой группы почти не захватываются печенью из портальной системы крови, а их элиминация обусловлена главным образом метаболическими возможностями печеночной ткани. В связи с этим опасность передозировки последних невелика и повышается только в тех случаях, когда имеется метаболическая недостаточность печени вследствие тех или иных ее заболеваний [5, 9, 12, 23]. Активность ферментов, образующихся в печени, частично зависит от врожденных (генетических) факторов, а в качестве потенциальных субстратов ферментной системы цитохрома P450 выступают эстрадиол, тестостерон,

андростерон, прогестерон и гидрокортизон, которые способны подавлять метаболическую активность лекарственных веществ [9, 23].

Выделяют два варианта воздействия лекарственных веществ на печень: (1) непосредственное токсическое поражение печени с повреждением структуры гепатоцитов (преимущественно их клеточных мембран) или опосредованное воздействие на метаболические процессы в печеночной ткани, например торможение синтеза белка [5, 12] и (2) идиосинкратическое поражение печени по механизму гиперчувствительности, обусловленное иммунными нарушениями, когда экзогенное вещество (лекарство) или его метаболиты, связываясь с белком, приобретают свойство антигена [9]. Соответственно, лекарственные средства можно разделить на истинные гепатотоксины, вызывающие облигатные патологические реакции в печени, и гепатотоксины, обладающие факультативным воздействием на печень (идиосинкратическим) [5, 9, 16, 23, 28, 44].

В специально проведенном исследовании были установлены лекарственные средства, которые пациенты, врачи общей практики и гепатологи считали наиболее гепатотоксичными. Пациенты считают наиболее опасными для печени статины, антигипертензивные средства, химиотерапевтические препараты, а также таблетированные лекарства, за исключением медикаментов растительного происхождения и гомеопатических средств. Врачи общей практики в качестве наиболее токсичных для печени лекарственных веществ называли парацетамол, статины, тетрациклин, наркотические средства, фенобарбитал, противотуберкулезные и противогрибковые препараты, циклоспорин, а также алкоголь. Гепатологи к наиболее опасным для печени отнесли парацетамол, опиаты, тетрациклин, химиотерапевтические препараты, анаболические стероиды, противотуберкулезные средства, цитостатики, амиодарон, метотрексат, парааминосалициловую кислоту, ипразид, изониазид, трициклические антидепрессанты, а также алкоголь [6, 33, 35, 39, 42].

Классификация лекарственных поражений печени [40]

1. Острые: цитолитический гепатит (фульминантная печеночная недостаточность); холестатический гепатит и холангит; гранулематозный гепатит; каналикулярный холестаза; изолированный холестаза (без изменений в печени).
2. Накопление липидов: макро- и микровезикулярный стеатоз; фосфолипидоз; стеатогепатит; липидоз звездчатых клеток печени.
3. Хронические: хронический активный гепатит; цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; синдром исчезающих желчных протоков.
4. Сосудистые поражения печени: тромбоз воротной вены, гиперплазия интимы печеночной артерии или ангиит; пелиоз; веноокклюзионная болезнь; синдром Бадда — Киари; узловая гиперплазия печени.
5. Опухолевые поражения печени: гепатоцеллюлярная аденома; гепатоцеллюлярный рак; ангиосаркома [5, 7, 15, 32, 40].

Поражение печени после приема гепатотоксических лекарственных препаратов обычно развивается в течение 2–3 месяцев после начала лечения [5, 9, 12, 23].

Диагностика. Важнейшая роль в диагностике лекарственных поражений печени принадлежит тщательно собранному анамнезу (связь заболевания с приемом конкретных лекарственных средств).

Большое значение имеет инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы; лапароскопия; эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография; пункционная биопсия печени с последующим гистологическим изучением биопсийного материала [5, 9, 12, 23].

Из лабораторных диагностических тестов необходимо назвать общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтранспептидазы, ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза), общего билирубина и его фракций, альбуминов, общего холестерина, холинэстеразы, протромбинового времени, иммуноглобулинов, антинуклеарных (АКА) и антимитохондриальных антител (АМА-М2), вирусных маркеров (HBsAg+; IgM анти-НАV и др.) [5, 9, 16, 23, 28, 44]. Важно установить время, прошедшее с начала приема гепатотоксического лекарственного средства до появления клинической реакции на него [1, 29, 33, 35].

Лечение. Прежде всего, необходимо немедленно отменить препарат, который предположительно мог стать причиной поражения печени. Для лечения лекарственных поражений печени чаще всего используют адеметионин (S-аденозил-L-метионин), представляющий собой естественный метаболит организма. Он обладает множеством положительных эффектов: гепатопротекторным действием; участием в синтезе фосфолипидов, восстанавливая структуру

мембраны гепатоцитов; детоксикационным, антиоксидативным эффектом, участвуя в нейтрализации токсинов и свободных радикалов; антидепрессивным; регенерирующим; антихолестатическим действием, активируя выведение желчных кислот из гепатоцитов; нейропротекторным, тонизирующим действием; участвует в синтезе АТФ и восстанавливает энергетический баланс гепатоцитов; нормализует биохимические печеночные сдвиги. Показаниями для лечения адеметионином являются наличие внутрипеченочного холестаза; жировая дистрофия печени; хронический гепатит и токсические поражения печени различной этиологии, в частности при приеме таких гепатотоксических лекарств, как тетрациклин, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы, противотуберкулезные, противоопухолевые, противовирусные средства, алкоголь и др. Эффект наступает уже после двухнедельного курса лечения в дозе 1000–1500 мг/сут. Возможно назначение адеметионина в виде внутримышечных и внутривенных капельных инъекций лиофилизата (раствора) при медленном введении препарата [2, 3, 13, 17, 24, 30, 37].

Используют также урсодеооксихолевую кислоту (УДХК), прежде всего при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени; при стеатогепатите и аутоиммунном гепатите; при лекарственных гепатитах и гепатитах иной этиологии, протекающих с холестазаем. Отмечена также эффективность лечения препаратами УДХК при других холестатических заболеваниях печени и желчевыводящих путей, сопровождающихся повышением уровня токсичных желчных кислот, ферментов цитолиза и ферментов холестаза. УДХК выполняет роль гепатопротектора, а также фактора «прикрытия» в случаях невозможности (по клиническим показаниям) отмены лекарственного препарата, обладающего гепатотоксическим действием. При лечении препаратами УДХК (Урсофальк, Урсосан) отмечается отчетливый клинический эффект: улучшение или даже нормализация нарушенных биохимических печеночных показателей. Уменьшаются кожный зуд и желтуха. Из побочных эффектов УДХК можно назвать тошноту и (редко) рвоту, анорексию, однако обычно лечение переносится хорошо, а общее состояние больных, как правило, не страдает [1, 4, 14, 20, 21, 31, 41]. Средняя суточная доза Урсофалька (Урсосана) — 10–15 мг/кг в 2–3 приема в течение 6–12 месяцев (таблетки по 500 мг).

Хофитол (экстракт листьев артишока) обладает отчетливым гепатопротекторным действием. Клинический эффект лечения хофитолом проявляется уменьшением кожного зуда, желтушной окраски кожных покровов и слизистых оболочек, купированием болевого и диспепсического синдромов и уменьшением общей астении. Прием препарата сопровождается снижением уровня общего билирубина и его конъюгированной фракции, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, повышением содержания альбуминов. Хофитол назначают внутрь по 2 таблетки (по 200 мг) 3 раза в сутки в течение 3–4 недель [11, 18], а также внутримышечно или внутривенно 1–3 раза в сутки в течение 10–15 дней.

Глюкокортикоиды используют в основном при среднетяжелых и тяжелых формах лекарственных поражений печени, прежде всего при развитии печеночной энцефалопатии и высокой активности патологического процесса в печени (увеличение активности аминотрансфераз в 5–10 раз по сравнению с верхней границей нормы, высокий уровень билирубина и т. п.). В течение первых 3–5 дней глюкокортикоиды вводят внутривенно, после чего переходят на их пероральное применение (30 мг/сут в пересчете на преднизолон) в течение 2–3 недель [34, 38].

Некоторые авторы рекомендуют использовать для лечения лекарственных поражений печени эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте-Н), но, по нашему мнению, их применение недостаточно обосновано, поскольку они могут усугублять внутрипеченочный холестаза и активировать воспалительный процесс в печени [36].

При приеме некоторых лекарственных препаратов повышается риск развития холелитиаза, неудачно именуемого у нас в стране желчнокаменной болезнью, поскольку присоединение к названию болезни слова «болезнь» является тавтологией. Развитие внутрипеченочного холестаза может быть следствием приема таких фармакологических средств, как анаболические стероиды, парацетамол, галотан, половые гормоны, пероральные контрацептивы, вызывающие застой (стаз) желчи в желчном пузыре, перенасыщение желчи холестерином (гиперсатурация желчи) с последующей нуклеацией и осаждением (преципитацией) в виде кристаллов холестерина моногидрата, образованием в желчном пузыре билиарного сладжа, а затем его агрегацией в микролиты и их дальнейшим ростом до крупных желчных камней (конкрементов). В подобных случаях эффективно применение гимекромона (Одестон), обеспечивающего купирование билиарного болевого синдрома и диспепсических явлений за счет спазмолитического действия на сфинктер Одди и усиления холереза, не связанного с продукцией желчных кислот. Гимекромон является фенольным производным кумарина, обладающим способностью повышать синтез желчных кислот в печени, оказывать избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращений желчного пузыря, купировать болевой и диспепсический синдромы и снижать выраженность воспалительного процесса в желчном пузыре. Фармакотерапия гимекромона обеспечивает его высокую концентрацию в желчи благодаря почти 100% печеночной экстракции препарата из портального кровотока. Гимекромон не оказывает влияния на глюкуронилтрансферазу почек. Назначают по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой; курс лечения составляет 3–4 недели [10].

Беременность и печень

Нормально протекающая беременность обычно не сопровождается какими-либо изменениями в печени. Но существуют болезни печени, индуцированные исключительно беременностью: внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ), острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром.

ВХБ. Для обозначения этого синдрома используют и другие термины: идиопатическая желтуха беременных, рецидивирующая семейная желтуха беременных. ВХБ представляет собой доброкачественное семейное заболевание, проявляющееся преимущественно на поздних стадиях беременности появлением мучительного кожного зуда и желтухи, которые обычно исчезают вскоре после родов, но часто рецидивируют при повторных беременностях. Этиология неизвестна. Распространенность не превышает 0,04–0,6%, но в скандинавских странах и в Чили достигает 3%.

В патогенезе ВХБ имеют значение генетические факторы, передающиеся по аутосомно-доминантному типу, а само заболевание (или синдром) характеризуется склонностью (предрасположенностью) к развитию внутрипеченочного холестаза в процессе беременности, который обусловлен гормональной дисфункцией — воздействием эстрогенов, прогестерона и других плацентарных гормонов, вызывающих торможение выработки гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к повышенному синтезу холестерина в печени и нарушению желчеобразования и желчевыведения. ВХБ отличается семейным характером и встречается у родственников первой степени родства.

Клинические симптомы ВХБ обычно появляются в третьем триместре беременности, редко — раньше и включают в себя мучительный кожный зуд (в 100% случаев), нарастающий в ночное время суток, и желтуху (в 20%) с выделением гипохолического кала и темной мочи. Иногда наблюдаются тошнота и рвота, анорексия, однако общее состояние больных, как правило, не страдает. В сыворотке крови отмечают повышение активности холестатических ферментов (щелочной фосфатазы, лейцин-аминопептидазы), 5-нуклеотидазы, γ -глутамил-транспептидазы, а также содержания желчных кислот, конъюгированного билирубина. Определяются билирубинурия и снижение уровня стеркобилина в кале. Активность аминотрансфераз остается в норме; снижается уровень протромбина и витамина К. В биоптате печени определяется центрлобулярный холестаза без признаков повреждения гепатоцитов, воспаления и некроза, а при электронной микроскопии обнаруживают расширение желчных канальцев, потерю микроворсинок и аномальные митохондрии. Уже на 2-е–3-и сутки после родоразрешения все перечисленные клинические симптомы и отклонения в биохимических тестах, указывающие на внутрипеченочный холестаза, постепенно исчезают, но обычно рецидивируют при повторных беременностях, а также при приеме эстрогенов (в 60–70% случаев).

Иногда ВХБ может иметь негативные последствия для матери и плода. Возможны преждевременные роды (у 36–40% женщин) и мертворождение. Отдельные авторы полагают, что женщины, страдающие ВХБ, находятся в группе повышенного риска по отношению к таким заболеваниям, как неалкогольный стеатогепатит и панкреатит, вирусный гепатит С. При дифференциальной диагностике

ВХБ необхідно виключити вірусні, алкогольні та лікарські гепатити, аутоімунний гепатит [8, 19]. Крім того, відомі та інші спадково обумовлені захворювання печінки, протікаючі з внутрішньопечінковим холестазом, такі як синдром Аагенеса — Саммерскілла (зворотний доброякісний внутрішньопечінковий сімейний холестаз) та хвороба Байлера (прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз з фатальним наслідком). Це генетично обумовлені захворювання та синдроми з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Як стало відомо, патологічний ген локалізований на 18-й хромосомі [13, 24].

При лікуванні ВХБ використовують препарати УДХК (Урсофальк, Урсосан) в дозі 750–1000 мг/сут коротким курсом. Іноді призначають адеметионін, який є антагоністом холестатического дії естрогенів та знижує вираженість холестаза [5, 9, 12, 23].

Остра жировая дистрофія печінки вагітних — найбільш небезпечне захворювання, пов'язане з вагітністю та характеризується високою летальністю. В основі цього захворювання лежить мікроциркуляторне жирове ураження печінки, яке характеризується накопиченням в гепатоцитах мікроциркуляторних крапель жиру, що ускладнюється порушенням функцій їх мітохондрій та рибосом. В патогенезі гострої жирової дистрофії печінки має значення порушення мітохондріального окислення жирних кислот та дефіцит внутрішньоклітинної енергії в гепатоцитах.

Клінічно хвороба протікає з фульмінантною печінковою недостатністю та жовтухою (у 98% хворих), тошнотой та рвотой. В біохімічному аналізі крові характерні підвищення активності ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), ферментів холестаза (щелочної фосфатази, лейцинаміннопептидази), гіпербілірубінемія (без ознак гемолізу), тромбоцитопенія, нейтрофіліз, підвищена концентрація мочевої кислоти. У частини хворих спостерігається анемія (при кровотечі та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання).

В інструментальній діагностиці використовують комп'ютерну томографію, ультразвукове дослідження (ендоскопічну ультрасонографію), біопсію печінки з гистологічним дослідженням біоптатів, виявляючу масивне відкладення жиру — жирову інфільтрацію печінкової тканини.

При диференціальній діагностиці слід виключити гострий холецистит та холангіт; вірусні гепатити, протікаючі з фульмінантною печінковою недостатністю.

Лікування. Швидке породження, в тому числі до кесарева сечення, без чого материнська смертність досягає 80%, а після родов — варіюється від 8 до 33% [5, 9, 12, 20, 21, 23].

HELLP-синдром (Hemolysis — H; Elevated Liver enzymes — EL; Low Platelets — LP). В перекладі на російську мову означає: гемоліз; підвищення рівня ферментів печінки; тромбоцитопенія. Вперше описаний в 1982 році L. Weinstein.

Етіологія цього синдрому невідома. Розвивається зазвичай на пізніх стадіях вагітності. HELLP-синдром прийнято розглядати як варіант преєклампсії, протікаючий з гемолітичною анемією, тромбоцитопенією, зниженням рівня гаптоглобіна та ознаками порушення функцій печінки.

HELLP-синдром клінічно характеризується артеріальною гіпертензією за рахунок порушення механізму регуляції артеріального тиску, рецидивуючим абдомінальним болювим синдромом, жовтухою, набуттями, рвотой, появою судом. Спостерігається у 5–10% вагітних, частіше — у молодих, первородячих. В частини випадків можливий перехід від преєклампсії до еклампсії. Протікає з вираженими порушеннями функцій печінки.

В діагностиці використовують біохімічне дослідження крові, при якому визначаються високі рівні активності ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), лактатдегідрогенази та некон'югованого білірубіну. Відзначається зниження рівня гаптоглобіну в крові та наявність шизоцитів, якими є фрагментовані лейкоцити. Цей синдром позначають як «мікроангіопатический гемоліз». При біопсії печінки визначаються некрози гепатоцитів, неспецифічні дегенеративні зміни. В диференціальній діагностиці необхідно виключити вірусні гепатити шляхом визначення відповідних антигенів та антитіл.

Материнська смертність становить в середньому 3% (від 1,5 до 25%), а перинатальна смертність перевищує 20%.

Лікування. Специфічного лікування синдрому HELLP не існує. Найбільш ефективно досрочне породження. Використовують також глюкокортикостероїди, трансфузії крові та її компонентів [5, 9, 12, 23].

Вагітність при наявності захворювань печінки. При вагітності перебіг гострої вірусної гепатити А суттєво не відрізняється від такої у невагітних. При цьому інфікування плода не відбувається.

Вірусні гепатити В та С при вагітності протікають більш тяжко з тривалим періодом жовтухи, вираженою інтоксикацією та печінковою енцефалопатією. Що стосується плода, то його інфікування можливо при наявності на шкірі ссадин та поранень. При виявленні в крові у матері HBeAg+ ризик інфікування плода досягає 2–15%.

При наявності у вагітних жінок аутоімунних захворювань печінки — аутоімунного гепатита, первинного біліарного циррозу або первинного склерозуючого холангіта — питання про штучне переривання вагітності вирішується індивідуально. Високоактивне аутоімунне ураження печінки супроводжується гіпогонадизмом, аменореею та може стати причиною безпліддя. Вагітність може мати імуномодулюючий вплив на перебіг всіх аутоімунних захворювань, тому у вагітних не спостерігається загострення патологічного процесу в печінці та стає можливим нормальне завершення

беременности (у 74%). Однако у части больных отмечается ухудшение течения заболевания, нарастает активность патологического процесса, развивается печеночная недостаточность, возможны отслойка плаценты и кровотечение [8, 19].

Болезнь Вильсона развивается, как правило, в молодом возрасте, сопровождается самопроизвольными абортами или бесплодием. Однако лечение D-пеницилламином и препаратами цинка при наступлении беременности у этих больных улучшает функциональное состояние печени и восстанавливает репродуктивную способность больной, создает условия для деторождения. Вместе с тем, после рождения ребенка на фоне лечения D-пеницилламином грудное вскармливание противопоказано [26, 43].

При наличии у беременной холелитиаза или калькулезного холецистита беременность усугубляет течение болезни, способствует длительному застою желчи в желчном пузыре и росту конкрементов, особенно во вторую половину беременности, когда давление в брюшной полости резко

возрастает и нарушается отток желчи. Все это приводит к тому, что исходно скрытое течение холелитиаза (до беременности) приобретает клинически выраженный характер с приступами желчной колики и диспепсическими явлениями (горечь во рту, тошнота и рвота и др.). При возникновении показаний к холецистэктомии ей должно предшествовать родоразрешение [22, 27].

Лечение болезней печени и желчных путей при беременности проводится теми же лекарственными средствами, что и до беременности, но следует по возможности отказаться от лекарств, обладающих гепатотоксическим действием. Так, при вирусных гепатитах противовирусная терапия при наличии беременности не проводится. Можно назначить Гептрал, препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан), Хофитол и др. Следует помнить, что назначение фармакопрепаратов беременным при наличии у них различных заболеваний печени — это ответственная задача, а лечащий врач несет личную ответственность за здоровье беременной и еще не родившегося ребенка.

Литература:

1. Алымбаева Д. Б., Куватова Д. О., Бычкова Н. Г. Применение урсоедоксихолевой кислоты в лечении холестатических вариантов вирусных гепатитов. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004. № 1. С. 30–31.
2. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозил-L-метионина (гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010. № 1. С. 3–10.
3. Белобородова Э. И. Применение гептрала в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Сибирский вестник гепатологии, гастроэнтерологии*. 2007. № 21. С. 105–107.
4. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсоедоксихолевой кислоты. *Consilium medicum*. 2005. № 9. С. 8–15.
5. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с нем. Москва, 2009.
6. Драпкина О. М., Ашихмин Я. И. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства. *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 1. С. 16–23.
7. Караченцев А. Н. Гепатобилиарная система, как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. *Российский вестник акушерства и гинекологии*. 2004. № 6. С. 20–25.
8. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. Москва, 2005.
9. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва, 1999.
10. Насонова С. В., Цветкова Л. И. Опыт применения одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000. № 3. С. 87–90.
11. Передерий В. Г., Шипулин В. П., Фомина А. А. Применение хофитола в лечении хронического гепатита. *Сучасна гастроентерол.* 2009. № 3. С. 16–19.
12. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей. Москва, 2005.
13. Подымова С. Д. Внутрпеченочный холестаза: патогенез и лечение адеметионином. *Клин. фармакол. и тер.* 2006. № 15 (2). С. 67–71.
14. Садовникова И. В., Садовникова В. В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 17 (1). С. 69–76.
15. Успенская Ю. Б., Кузнецова И. В. Роль женских половых гормонов в развитии билиарной патологии (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). *Consilium medicum*. 2013. № 1. С. 32–37.
16. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2007. № 3. С. 1–4.
17. Харченко Н. В. Адеметионин в лечении внутрпеченочного холестаза в рутинной клинической практике: проспективное, постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна гастроентерол.* 2013. № 73 (5). С. 60–68.
18. Харченко Н. В., Родонежская Е. В. Применение препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Сучасна гастроентерол.* 2001. № 4. С. 71–73.
19. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. *Клин. мед.* 2010. № 8. С. 12–15.
20. Циммерман Я. С. Синдром холестаза: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Пермь, 2005.
21. Циммерман Я. С. Синдром холестаза: современные представления. *Клин. мед.* 2009. № 9. С. 8–14.
22. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических

- заболеваний в период беременности. *Клин. мед.* 2015. № 8. С. 8–18.
23. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и желчных путей. Пер. с англ. Москва, 1999.
 24. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2002. № 1. С. 84–88.
 25. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* 2011. Vol. 89, No 6. P. 806–815.
 26. Brever G. J., Johnson V. D., Dick R. D. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 31. P. 364–370.
 27. Browej N. H. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr. Hepatol. Rep.* 2010. Vol. 9. P. 197–204.
 28. Buratti S., Lavine J. E. Drugs and the liver: Advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr. Opin. Pendiatr.* 2002. Vol. 14. P. 601–607.
 29. Chuttur S., Farrell G. S. Drug-induced cholestasis. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2001. Vol. 122. P. 113–124.
 30. Frezza H. B. Oral S-adenosyl-L-methionin in the symptomatic treatment of intra-hepatic cholestasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gasntroenterology.* 1990. Vol. 99. P. 2011–2015.
 31. Gores G. J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 2, Suppl. 2. P. 11–13.
 32. Henaghan M. A., Noris S. M., O'Grady J. G. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001. Vol. 48. P. 97–102.
 33. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 474–485.
 34. Leuschner M., Güldutuna S., You T. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis: Results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology.* 1996. Vol. 25. P. 49–57.
 35. Levis J. H., Ahmed M., Shobassy A., Palesc C. Drug-induced acute liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 22. P. 223–233.
 36. Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27, No 11. P. 1765–1772.
 37. Lieber C. Role of S-adenosyl-L-methionin in the treatment of liver disease. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 1155–1159.
 38. Manns M. P., Bahr M. J., Woynarowski M. Budesonide 3 mg TID is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48, Suppl. 2. P. 369–370.
 39. Navarro V. J., Senior J. R. Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2191–2193.
 40. Pessaure D., Larrey D. Drug-induced liver injury. *Textbook on Hepatology From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2007. P. 1555–1564.
 41. Rudi J., Schönig T., Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. *Z. Gastroenterol.* 1996. Vol. 34. P. 188–191.
 42. Russo M. W., Scobey M., Bonkowsky H. L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin. Liver Dis.* 2009. Vol. 29. P. 412–422.
 43. Solomon L., Abrams G., Dinner M., Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. P. 54–56.
 44. Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2000. Vol. 4. P. 73–96.

УДК 616.36:615.244] + [618.3-06:616.36]-071-08-092
doi: 10.33149/vkr.2020.01.06

RU Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение

Я. С. Циммерман, Л. Г. Воложанина

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

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксины, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, лечение

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный лекарственным поражениям печени. Авторами раскрыта роль печеночной ткани в биотрансформации лекарственных средств, а также механизмы поражения гепатоцитов под воздействием их метаболитов (непосредственное с поражением

структуры гепатоцитов и идиосинкразическое по типу гиперчувствительности). Объяснено разделение медикаментов на истинные и факультативные гепатотоксины. Представлено мнение пациентов и врачей различных специальностей о наиболее гепатотоксичных препаратах. Приведена классификация лекарственного поражения печени в зависимости от доминирующего патогенетического механизма. Раскрыты нюансы клинико-лабораторной диагностики и медикаментозного лечения лекарственного поражения печени. Проанализированы преимущества назначения адеметионина, урсоедоксихолевой кислоты, глюкокортикоидов, перечислены показания для их применения, приведены оптимальные терапевтические дозировки указанных лекарственных средств. Рассмотрена целесообразность назначения растительного гепатопротектора хофитола и миотропного спазмолитика гимекромона. Описан патогенез повреждения печени при беременности, представлена краткая характеристика возникновения гепатологической патологии в этой когорте пациентов, рассмотрены нюансы диагностики и течения внутрипеченочного холестаза беременных, острой

жирової дистрофії печини вагітних, HELLP-синдром. Розкриті особливості течення вагітності на фоні предшествовавшего захворювання печини (вірусного гепатиту А, В, С, аутоімунного ураження, первинного біліарного циррозу, хвороби Вільсона). Перераховано найбільш ефективні консервативні (адеметионін, урсодеоксихолева кислота) і оперативні способи (досрочне родорозрешення) корекції ураження печини у вагітних.

УДК 616.36:615.244] + [618.3-06:616.36]-071-08-092

doi: 10.33149/vkrp.2020.01.06

UA Лікарські ураження печінки і ураження печінки при вагітності: патогенез, діагностика і лікування

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжаніна

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

Ключові слова: лікарське ураження печінки, гепатотоксини, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, гостра жирова дистрофія печінки вагітних, HELLP-синдром, лікування

Дана стаття являє собою огляд літератури, присвячений медикаментозним ураженням печінки. Авторами розкрито роль печінкової тканини у біотрансформації лікарських засобів, висвітлені механізми ураження гепатоцитів під впливом їх метаболітів (безпосереднє з ураженням структури гепатоцитів та ідіосинкразичне за типом гіперчутливості). Пояснено розподіл медикаментів на справжні і факультативні гепатотоксини. Представлено думку пацієнтів та лікарів різних спеціальностей щодо найбільш гепатотоксичних ліків. Наведено класифікацію медикаментозного ураження печінки залежно від домінуючого патогенетичного механізму. Розкриті нюанси клініко-лабораторної діагностики та консервативного лікування медикаментозного ураження печінки. Проаналізовано переваги призначення адеметионіну, урсодеоксихолевої кислоти, глюкокортикоїдів, перераховані показання для їх застосування, наведені оптимальні терапевтичні дозування зазначених лікарських засобів. Розглянуто доцільність призначення рослинного гепатопротектора хофітолу і міотропного спазмолітика гімекромону.

Описано патогенез ушкодження печінки при вагітності, представлена коротка характеристика виникнення гепатологічної патології у цієї когорти пацієнтів, розглянуто нюанси діагностики та перебігу внутрішньопечін-

кового холестаза вагітних, гострої жирової дистрофії печінки вагітних, HELLP-синдрому. Розкриті особливості перебігу вагітності на тлі попереднього захворювання печінки (вірусного гепатиту А, В, С, аутоімунного ураження, первинного біліарного циррозу, хвороби Вільсона). Перераховано найбільш ефективні консервативні (адеметионін, урсодеоксихолева кислота) і оперативні способи (досрочне розродження) корекції ураження печінки у вагітних.

EN Drug-induced liver injury and liver injury during pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment

Ya. S. Tsymmerman, L. G. Vologzhanina

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

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxins, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver dystrophy of pregnancy, HELLP-syndrome, treatment

This article is a literature review on drug-induced liver injury (DILI). The authors revealed the role of liver tissue in biotransformation of drugs, and the mechanisms of hepatocytes injury under the influence of their metabolites (direct lesion of hepatocytes structure and idiosyncratic hypersensitivity). Separation of drugs into true and facultative hepatotoxins is explained. Opinion of patients and doctors of various majors about the most hepatotoxic drugs is presented. DILI classification depending on the dominant pathogenetic mechanism is given. Nuances of clinical and laboratory diagnostics and drug treatment of DILI are revealed. Advantages of ademetonine, ursodeoxycholic acid and glucocorticoids prescription are analyzed, indications for their application are listed, and the optimal therapeutic dosages of these drugs are given. Expediency of prescribing plant hepatoprotector chophytol and myotropic spasmolytic himecromone is considered.

Pathogenesis of liver injury during pregnancy is described, occurrence of hepatological pathology in this cohort of patients is briefly characterized, nuances of diagnostics and course of intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver dystrophy of pregnancy, HELLP-syndrome are considered. Peculiarities of the course of pregnancy on the background of the previous liver disease (viral hepatitis A, B, C, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, Wilson's disease) are revealed. The most effective conservative (ademetonine, ursodeoxycholic acid) and operative techniques (early delivery) of correction of liver injury of pregnancy are listed.

Потребность в пилоропластике и ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки

В. И. Подолужный¹, А. Б. Старцев², И. А. Радионов¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет,

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

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз, осложнения язвенной болезни, хирургическое лечение

Введение

Язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдают 1,5–3% населения Земли, ежегодно диагностируется 4 миллиона случаев язвенной болезни [9, 17]. Язвы осложняются перфорацией в 5–14% случаев [6, 13]. За последние 25 лет плановые операции при язвенной болезни ДПК практически перестали выполняться, при перфоративных язвах двенадцатиперстной кишки (ПЯДК) уменьшение числа прооперированных отмечается, но незначительно [11, 14]. В Кузбассе заболеваемость ПЯДК за последнее десятилетие составила около 5 на 100 000 населения. Наибольший всплеск заболеваемости приходился на социально неблагополучные 90-е годы XX столетия, когда закрывались предприятия и люди оставались без работы. Это повышение числа оперированных более чем в 2 раза как в Кемерово, так и в Кузбассе в целом мы связываем исключительно с психосоматическими и психосоциальными факторами. В настоящее время, после стабилизации экономической ситуации в обществе, число операций постепенно снизилось, приближаясь к докризисным показателям [5]. До появления современных антисекреторных препаратов большинство авторов считали целесообразным вмешательство в механизмы ulcerogenesis при ушивании ПЯДК, дополняли операцию ваготомией, и отдаленные наблюдения (15 лет) показали рецидив заболевания без последующего противоязвенного лечения максимум у 7–8% оперированных [4, 5]. На фоне доминирования инфекционной теории ulcerogenesis и с внедрением схем эрадикационной терапии большинство хирургов стали ограничиваться изолированным ушиванием ПЯДК [8]. Отчасти это связано и с внедрением малоинвазивных видеолaparоскопических технологий ушивания перфоративных язв. Однако уповать на исцеление в 100% случаев без хирургического вмешательства в механизмы ulcerogenesis после изолированного ушивания и последующей

эрадикационной терапии не стоит, т. к. зараженность геликобактериозом у этой категории больных не превышает 80% [10, 16]. В 30–40-летнем возрасте трехкратное повышение числа больных с ПЯДК в течение 2–3 лет при сокращении населения региона трудно связать только с нарушением регионарного кровообращения в стенке ДПК, наследственной предрасположенностью, гипергастринемией или иммунными механизмами патогенеза [4]. Несомненно, прежде всего надо учитывать психогенный фактор ulcerogenesis, реализуемый через вагусные регуляторные механизмы.

Пилоропластика по Гейнеке — Микуличу разрушает замыкательную функцию привратника и работу клапана относительной барьерной функции, она является вынужденной операцией при стенозе или необходимости прошивания кровоточащей язвы на задней стенке ДПК при выполнении органосохраняющей операции. Но, как показывает практика, разрушение привратника в долгосрочной перспективе не приводит к значимым негативным последствиям.

Цель работы

Используя наш 20-летний опыт, оценить частоту выполнения пилоропластики и обоснованности ваготомии при ПЯДК.

Материалы и методы

Анализирован характер выполненных операций у 726 больных с ПЯДК в хирургическом отделении № 1 областной больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово за 20 лет.

Результаты и обсуждение

За 20 лет с 1999 по 2018 гг. в хирургическом отделении № 1 областной больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского было оперировано 726 больных с ПЯДК: мужчины — 575 (79,2%), женщины — 151 (20,8%), средний возраст — (39,1±3,2) года. Ушивание с селективной проксимальной ваготомией (СПВ) выполнено

у 567 (78,1%) пациентов, изолированное ушивание — у 77 (10,6%), иссечение язвы по Джадду или гастродуоденотомия с пилоропластикой по Гейнеке — Микуличу и ваготомией — у 67 (9,2%) больных, резекция желудка по Б-П — у 15 (2,0%). Пилоропластика была необходима в связи с формирующимся стенозом или кровотечением из второй язвы. Мы всегда стремились сохранять привратник, его рассечение было вынужденным действием. Резекция желудка осуществлена при гигантском перфоративном отверстии в одном случае и на фоне сочетания перфорации и выраженной рубцовоязвенной деформации кишки (7 (0,9%) больных) и кровотечения из язвы на задней стенке кишки — у 7 пациентов. Изолированным ушиванием ограничивались у пациентов в крайне тяжелом состоянии с выраженным многочасовым перитонитом или с тяжелой сопутствующей патологией у больных преклонного возраста.

Разрушение привратника выполнено в 9,2% в связи с формирующимся стенозом у 62 (8,5%) больных, и у 5 (0,7%) пациентов оно осуществлено при сочетании перфорации и язвенного кровотечения. С 1999 по 2018 гг. в клинику поступили повторно с перфорацией дуоденальной язвы 4 человека и с кровотечением из язвы ДПК 5 больных, перенесших ранее изолированное ушивание ПЯДК. Все повторно поступившие были ранее оперированы в других лечебных учреждениях.

Последние 20 лет многие хирурги ограничиваются только ушиванием ПЯДК и не вмешиваются в механизм язвообразования. Это связано с доминированием инфекционной теории ulcerogenesis и с эффективностью современной консервативной терапии пептических язв, а также увеличением числа видеолaparоскопических операций. Исследования показывают, что изолированное ушивание ПЯДК дает большой процент рецидива заболевания [2, 7], зараженность инфекцией *Helicobacter pylori* при этом не превышает 80% [10, 16], а эрадикационная терапия, проводимая амбулаторно в послеоперационном периоде, оставляет желать лучшего [4]. Можно сколько угодно рассуждать о реинфицировании, низкой комплаентности пациентов, плохих схемах лечения, низком качестве антибиотиков. Наше семнадцатилетнее наблюдение за больными после ушивания ПЯДК в сочетании с СПВ выявило лишь 6,8% рецидивов заболевания. И это без послеоперационной эрадикационной терапии [4]. СПВ, по нашим данным, снижает переваривающую способность желудочного сока (протеолиз) и концентрацию соляной кислоты в области тела желудка до показателей здорового человека [4].

Наши основные задачи при лечении ПЯДК — спасти жизнь больному при перитоните и избавить его от повторной операции. СПВ при изолированном ушивании незаслуженно многими забыта, хотя современные технологии (ультразвуковой

скальпель, химионевролиз, радиоволновой излучатель) удлиняют операцию всего на 10–15 минут, и СПВ выполнима видеолaparоскопическим способом [3, 4]. Нами установлено, что после изолированного ушивания ПЯДК протеолитическая активность тела желудка колеблется от 525 до 550 г/м²·24⁻¹, а концентрация соляной кислоты от 33 до 37 ммоль/л. Ваготомия снижает переваривающую активность желудочного сока до 377–428 г/м²·24⁻¹ и концентрацию соляной кислоты до 18–22 ммоль/л, т. е. приближает агрессивность сока к показателям здорового человека [4].

При повторной операции в отдаленные сроки после изолированного ушивания ПЯДК и развитии язвенных осложнений в двух случаях ограничили ушиванием с СПВ. У двух больных в связи с формирующимся стенозом операция закончилась пилоропластикой по Гейнеке — Микуличу со стволовой ваготомией. При кровотечении оперировано двое, в одном случае язва была иссечена и операция завершена пилоропластикой со стволовой ваготомией, во втором — выполнена резекция желудка по Б-П.

За последние 25 лет кислоторедуктивные пособия, особенно дистальные резекции желудка, редко сопровождают операцию при ПЯДК [8, 15], авторы выполняют резекцию желудка только в 1,8% [15] случаев, что согласуется с нашими данными. Ряд авторов последние годы предпочитают менее травматичное (лапароскопическое) хирургическое пособие, подкрепленное введением ингибиторов протонной помпы, отказавшись от вмешательства в механизмы язвообразования [8]. Однако они не изучают отдаленные результаты этих операций, а больные с осложнениями язвенной болезни продолжают поступать в хирургические стационары после изолированного ушивания ПЯДК с последующим медикаментозным лечением язвенной болезни. Пилоропластика входит в стандарт хирургической помощи при ПЯДК [12, 15]. Есть мнение о наличии у 2/3 больных с ПЯДК второй кровоточащей язвы на задней стенке, что требует у всех оперируемых пилоропластики [1]. Мы не выявили такого большого процента сочетания ПЯДК и язвенного кровотечения, но в целом согласны с тем, что при ушивании перфоративной язвы необходимо диагностировать «целующуюся» язву на задней стенке ДПК.

Выводы.

1. При ПЯДК в 8,5% случаев имеется формирующийся стеноз, что требует выполнения дренирующей желудка операции. Операцией выбора является пилоропластика по Гейнеке — Микуличу.
2. Целесообразно дополнять ушивание или иссечение язвы ваготомией, снижающей кислотно-протеолитическую активность желудочного сока до показателей здорового человека.
3. За 20 лет органосохраняющие операции при ПЯДК выполнены в 97,9% случаев, дистальная резекция желудка — в 2,1%

Литература:

1. Авакимян В. А., Карапиди Г. К., Авакимян С. В., Алуханян О. А., Дидигов М. Т. Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Кубанский медицинский вестник*. 2017. № 6. С. 7–11.
2. Афендулов С. А., Смирнов А. Д., Журавлев Г. Ю. Реабилитация больных после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. *Хирургия*. 2002. № 4. С. 48–51.
3. Краснов О. А., Греков Д. Н., Подолужный В. И. Экспериментальное и клиническое обоснование применения 30% раствора этилового спирта для химической денервации кислотопродуцирующей зоны желудка. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2007. № 5. С. 39–43.
4. Подолужный В. И., Иванов С. В., Греков Д. Н., Ооржак О. В. Прободная пилородуоденальная язва. Кемерово, 2014. 135 с.
5. Подолужный В. И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018. № 1. С. 73–79.
6. Bertleff M. J., Lange J. F. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig. Surg.* 2010. Vol. 27, No 3. P. 161–169.
7. Bornman C., Theodorou N. A., Jeffery P. C., Marks I. N., Essel H. P., Wright J. P. Simple closure of perforated duodenal ulcer: a prospective evaluation of a conservative management policy. *Br. J. Surg.* 1990. Vol. 77, No 1. P. 73–75.
8. Budzyński P., Pędziwiatr M., Grzesiak-Kuik A., Natkanić M., Major P., Matłok M., Stanek M., Wierdak M., Migaczewski M., Pisarska M., Budzyński A. Changing patterns in the surgical treatment of perforated duodenal ulcer — single centre experience. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne*. 2015. Vol. 10, No 3. P. 430–436.
9. Chung K. T., Shelat V. G. Perforated peptic ulcer — an update. *World J. Gastrointest. Surg.* 2017. Vol. 9, No 1. P. 1–12.
10. Gisbert J. P., Pajares J. M. Helicobacter pylori infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter*. 2003. Vol. 8, No 3. P. 159–167.
11. Grišin E., Mikalauskas S., Poškus T., Jotautas V., Strupas K. Laparoscopic pyloroplasty for perforated peptic ulcer. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne*. 2017. Vol. 12, No 3. P. 311–314.
12. Kamani F., Moghimi M., Marashi S. A., Peyrovi H., Sheikhatvan M. Perforated peptic ulcer disease: mid-term outcome among Iranian population. *Turk. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 21. P. 125–128.
13. Lau J. Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C. W., Metz D. C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011. Vol. 84, No 2. P. 102–113.
14. Lau J. Y., Sung J., Hill C., Henderson C., Howden C. W., Metz D. C. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011. Vol. 84, No 2. P. 102–113.
15. Rigopoulos A., Ramboiu S., Georgescu I. A critical evaluation of surgical treatment of perforated ulcer. *Current Health Sciences Journal*. 2011. Vol. 37, No 2. P. 75–78.
16. Yang Y. J., Bang C. S., Shin S. P., Park T. Y., Suk K. T., Baik G. H. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, No 14. P. 2566–2574.
17. Zelickson M. S., Bronder C. M., Johnson B. L., Camunas J. A., Smith D. E., Rawlinson D. Helicobacter pylori is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am. Surg.* 2011. Vol. 77, No 8. P. 1054–1060.

УДК 616.342-002.44-08

doi: 10.33149/vkr.2020.01.07

RU Потребность в пилоропластике и ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки

В. И. Подолужный¹, А. Б. Старцев², И. А. Радионов¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет,

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

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз, осложнения язвенной болезни, хирургическое лечение

Цель. Оценка частоты формирующегося стеноза, необходимости выполнения пилоропластики и обоснованности ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки (ПЯДК).

Материалы и методы. Анализирован характер хирургического лечения больных с ПЯДК в клинике госпитальной хирургии за 20 лет.

Результаты. За 20 лет оперировано 726 пациентов: женщины — 151 (20,8%), мужчины — 575 (79,2%). Средний возраст — (39,1±6,3) года. Операции выполнялись как из лапаротомного доступа, так и видеолaparоскопически. Установлено, что в 8,5% случаев ПЯДК сочетается со стенозом и в 1,6% — с кровотечением, что требует иссечения язвы на передней стенке по Джадду или гастродуоденотомии для прошивания кровоточащей язвы на задней стенке (0,7%) с последующей пилоропластикой по Гейнеке — Микуличу и ваготомией. Использовалась как стволовая ваготомия, так и СПВ методом скелетирования малой кривизны либо химионевролиза. Ушивание с СПВ выполнено у 567 пациентов, изолированное ушивание — у 77. Дистальная резекция желудка по Б-II потребовалась в 2,1% случаев. Наблюдаются повторные поступления пациентов с осложнениями дуоденальной язвы после изолированного ушивания ПЯДК без хирургического вмешательства в механизмы язвообразования.

Заключення. При хірургічному лікуванні ПВДК у чоловіків зустрічаються в 79,2% випадків, у жінок — в 20,8%. При ПВДК в 8,5% випадків є стеноз, що формується і вимагає виконання операції, дренажної шлунок. Предметами вибору можуть бути пілоропластика по Гейнеке — Мікулічу або висічення виразки на передній стінці по Джадду. Целесообразно ушивання або висічення виразки з пілоропластикою доповнювати ваготомією, нормалізуючої кислотну-протеолітичну активність шлункового соку в післяопераційному періоді і виключає необхідність призначення антисекреторних препаратів для профілактики рецидива захворювання.

УДК 616.342-002.44-08

doi: 10.33149/vkrp.2020.01.07

UA Потреба у пілоропластиці і ваготомії при перфоративній виразці дванадцятипалої кишки

В. І. Подолужний¹, А. Б. Старцев², І. О. Радіонов¹

¹Кемеровський державний медичний університет,

²Обласна клінічна лікарня швидкої медичної допомоги ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія

Ключові слова: виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, перфоративна виразка дванадцятипалої кишки, пілоростеноз, ускладнення виразкової хвороби, хірургічне лікування

Мета. Оцінка частоти стенозу, що формується, необхідності виконання пілоропластики і обґрунтованості ваготомії при перфоративній виразці дванадцятипалої кишки (ПВДК).

Матеріали і методи. Проаналізовано характер хірургічного лікування хворих із ПВДК у клініці госпітальної хірургії за 20 років.

Результати. За 20 років прооперовано 726 пацієнтів: жінки — 151 (20,8%), чоловіки — 575 (79,2%). Середній вік — (39,1±6,3) року. Операції виконувалися як з лапаротомного доступу, так і відеолапароскопічно. Встановлено, що у 8,5% випадків ПВДК поєднується зі стенозом і в 1,6% — з кровотечею, що вимагає висічення виразки на передній стінці по Джадду або гастроуденотомії для прошивання виразки, яка кровоточить, на задній стінці (0,7%) із подальшою пілоропластикою по Гейнеке — Мікулічу і ваготомією. Використовувалася як стовбурава ваготомія, так і селективна проксимальна ваготомія методом скелетування малої кривизни або хіміоневроліза. Ушивання з селективною проксимальною ваготомією виконано у 567 пацієнтів, ізольоване ушивання — у 77. Дистальна резекція шлунка за Б-II була потрібна у 2,1%. Спостерігаються повторні надходження пацієнтів з ускладненнями дуоденальної виразки після ізольованого ушивання ПВДК без хірургічного втручання у механізми виразкоутворення.

Висновок. При хірургічному лікуванні ПВДК у чоловіків зустрічаються у 79,2% випадків, у жінок — у 20,8%. При ПВДК у 8,5% випадків є стеноз, що формується і вимагає виконання операції, дренажної шлунок. Предметами вибору можуть бути пілоропластика по Гейнеке — Мікулічу або висічення виразки на передній стінці по Джадду. Доцільно ушивання або висічення виразки з пілоропластикою доповнювати ваготомією, яка нормалізує кислотну-протеолітичну активність шлункового соку у післяопераційному періоді і виключає необхідність призначення антисекреторних препаратів для профілактики рецидиву захворювання.

EN Need for pyloroplasty and vagotomy in case of perforated duodenal ulcer

V. I. Podoluzhnyi¹, A. B. Startsev², I. A. Radionov¹

¹Kemerovo State Medical University,

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

Key words: duodenal ulcer, perforated duodenal ulcer, pylorostenosis, complications of peptic ulcer, surgical treatment

Aim. Estimation of the incidence of stenosis, need for pyloroplasty and validity of vagotomy for perforated duodenal ulcer (PDU).

Materials and methods. Twenty-year nature of surgical treatment of patients with PDU in the hospital surgery clinic is analyzed.

Results. Over 20 years, 726 patients were operated on: 151 women (20.8%), 575 men (79.2%), mean age 39.1±6.3 years. Surgeries were performed both from laparotomic access and video laparoscopically. It is found that PDU is combined with stenosis in 8.5% and with bleeding in 1.6%, which requires Jadd excision of an ulcer on the anterior wall or gastroduodenotomy for flashing a bleeding ulcer on the posterior wall (0.7%) with subsequent Heineke — Mikulicz pyloroplasty and vagotomy. Both stem vagotomy and selective proximal were used by the method of skeletonization of lesser curvature or chemoneurolysis. Suturing with selective proximal vagotomy was performed in 567 patients, isolated suturing — in 77. B-II distal gastric resection was required in 2.1%. Repeated admission of patients with complications of a duodenal ulcer is observed after isolated suturing of PDU without surgical intervention in the mechanisms of ulcer formation.

Conclusion. During surgical treatment of PDU are found in 79.2% of men, in 20.8% of women. There is an emerging stenosis in 8.5% of those who have PDU, which requires a gastric drainage operation. The subjects of choice may be Heineke-Mikulicz pyloroplasty or Jadd excision of an ulcer on the anterior wall. It is advisable to suture or excise an ulcer with pyloroplasty accompanied by vagotomy that normalizes the acid-proteolytic activity of gastric juice in the postoperative period and eliminates need for antisecretory drugs to prevent the recurrence of the disease.

Оценка риска развития патологических состояний, вызванных циркулирующими штаммами *H. pylori*

Д. К. Каримова, Г. Н. Собирова, М. М. Каримов

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

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, EPIYA, CagA-штаммы, канцерогенез, гастрит, язвенная болезнь

В последние годы ряд исследователей указывает на увеличение распространенности заболеваний гастродуоденальной зоны, а также их утяжеление, в первую очередь это рост числа заболеваний с деструкцией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — микроаэрофильная спиралевидная бактерия, колонизирующая желудок человека, в настоящее время является основным этиологическим агентом атрофического гастрита и язвенной болезни желудка [19]. Эпидемиологические исследования также показали, что хроническая инфекция *H. pylori* критически связана с развитием рака желудка [9]. Индивидуально выделенные *H. pylori* подразделяются на CagA-положительные и отрицательные штаммы на основании наличия или отсутствия Cag-острова патогенности (Cag PAI), геномной области, кодирующей бактериальную секреторную систему IV типа (TFSS) и ее эффектора CagA. Накопленные данные показали, что инфекция CagA-позитивными штаммами, которые вводят CagA в эпителиальные клетки желудка через TFSS, играет решающую роль в канцерогенезе желудка [18].

Изучению биологических свойств *H. pylori* посвящено большое количество исследований, но, несмотря на накопленные знания, остается много неясных вопросов, особенно касающихся факторов патогенности и развития клинических проявлений. Продолжающиеся и будущие исследования должны помочь расшифровать значение инфекции *H. pylori* в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта и внежелудочных проявлений. Кроме того, CagA — это полиморфный ген, который представлен разным количеством повторяющихся последовательностей, расположенных в 3' регионе. Каждый повторяющийся регион CagA содержит Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) профили, включающие фосфорилирование тирозина. Число EPIYA-мотивов (побуждений, движущих сил) зависит от уровней CagA фосфорилизации и цитопротекторных изменений в эпителиальных клетках восточноазиатских групп

H. pylori и в группах европейского происхождения. Согласно гипотезе, пытающейся объяснить соотношение между числом мотивов EPIYA и атрофией слизистой оболочки желудка, число мотивов связано с выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка, хотя статистически различия не являются значимыми. Известна и противоположная точка зрения: вероятно, большинство групп *H. pylori* содержат то же число мотивов [1].

Согласно расшифрованным EPIYA-последовательностям профиля, различают 4 сегмента: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C, EPIYA-D, которые определяются аминокислотной последовательностью, каждый из которых содержит EPIYA-A повторяющийся регион. Геномная последовательность CagA, кодирующая область EPIYA-repeat, часто рекомбинируется и тем самым создает структурный полиморфизм, который позволяет классифицировать на несколько подтипов [23]. Но профили EPIYA-последовательностей отдельных CagA имеют географические особенности, чем можно объяснить различия в распространенности рака желудка в различных странах. CagA *H. pylori*-позитивные штаммы циркулируют во всем мире, за исключением Восточно-Азиатских стран, таких как Япония, Китай и Корея. EPIYA-A — повторяющийся регион CagA гена западных изолятов *H. pylori* — ассоциирован с EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C сегментами (A-B-C тип CagA). EPIYA-C сегмент вариабельно повторяется (до 3 раз) в тандеме среди различных CagA-штаммов. CagA-штаммы, выделенные из восточно-азиатских изолятов *H. pylori*, также содержат EPIYA-A и EPIYA-B сегменты, но без повторения EPIYA-C сегмента, вместо которого они имеют EPIYA-D сегмент, уникальный для этого региона. Соответственно, EPIYA-A повторяющийся регион CagA гена восточно-азиатских изолятов *H. pylori* находится в ассоциации с EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-D сегментами (A-B-D тип CagA) [20]. Западные CagA-штаммы, имеющие повторяющийся EPIYA-C сегмент, чаще ассоциированы с развитием

предраковых изменений и раком желудка [10]. Данные, полученные при изучении роли повторяющегося региона, позволяют предположить, что штаммы *H. pylori*, имеющие эти повторяющиеся последовательности, менее устойчивы к действию соляной кислоты, на что указывает их присутствие при атрофическом гастрите, при котором снижена ее секреция.

Проведен ряд исследований по изучению предикторов предраковых заболеваний. Так, в исследовании Y. Yamaoka et al. (2011) показано, что заболеваемость раком желудка наиболее высока в странах Восточной Азии, но она также высока и в некоторых странах Южной Америки, таких как Колумбия и Перу, где преимущественно циркулируют *CagA*-штаммы. Однако при сравнительном изучении частоты встречаемости повторяющегося EPIYA-C сегмента установлено, что два EPIYA-C сегмента имеют 57% изолятов *H. pylori* из Колумбии и только 4% изолятов из США, где частота рака желудка является одной из самых низких [24].

В другом исследовании изучалось, способствует ли наличие вариаций *CagA* EPIYA в штаммах *H. pylori*, которые являются положительными, развитию заболевания в слизистой оболочке желудка. В это исследование было включено 157 *H. pylori*-позитивных пациентов, из которых 40,8% (64/157) были инфицированы *CagA*-позитивными штаммами, которые были проанализированы на наличие *CagA* EPIYA-ABC, EPIYA-ABCC и EPIYA-ABCCS. Пептические язвы достоверно чаще встречались у пациентов, инфицированных штаммами, содержащими *CagA* EPIYA-ABCC/ABCCS, чем у пациентов со штаммами *CagA* EPIYA ABC ($P=0,044$). В заключении было подчеркнуто, что количество повторений EPIYA-C влияет на развитие гастродуоденальных поражений, подчеркивая важность и полезность оценки последовательности гена *CagA* при принятии решений о терапевтическом вмешательстве у пациентов, инфицированных *H. pylori* [22]. Таким образом, распространенность EPIYA-C сегмента в популяции может быть одним из факторов, объясняющих наличие географических различий в распространенности рака желудка [2].

Отмечено ряд экспериментальных работ, посвященных изучению патогенности *H. pylori*. Были опубликованы исследования, где в качестве моделей *in vivo* для изучения вирулентности *H. pylori* использовались грызуны. Однако штаммы *H. pylori*, адаптированные у грызунов, часто теряют функциональные TFSS и, таким образом, не могут предоставить *CagA* [4]. Макаки также были использованы в качестве экспериментальной модели для инфекции *H. pylori* [8]. Но, опять же, исследования с нечеловеческими приматами отнимают много времени, утомительны, трудоемки и чрезвычайно дороги по стоимости, что затрудняет оценку степени вирулентности для отдельных *CagA*-позитивных штаммов с использованием нечеловеческих приматов. В последнее время стало возможным генерировать органоспецифические трехмерные культуры клеток, известные как «органойды» [1]. Органойды желудка, образующиеся из изолированной слизистой

оболочки желудка, представляют собой сферы эпителиального клеточного слоя с просветом внутри, которые могут быть инфицированы *H. pylori* [21]. Желудочные органойды также были разработаны из эмбриональных стволовых клеток [17]. Органойды, полученные из эмбриональных клеток, могут быть более подходящими, чем органойды, полученные из желудочно-кишечных крипт, для изучения взаимодействия хозяина и патогена, поскольку они включают три различных компонента: слой эпителиальных клеток, мезенхимальные клетки и слизистую пластинку мускулатуры.

В работе Kana Hashi et al. был выделен штамм *H. pylori* (Hp_TH2099), естественно заражающий желудок макаки, что указывает на зоонозную особенность инфекции *H. pylori*. Анализ последовательности всего генома показал, что Hp_TH2099 принадлежит к кластеру HpAsia2 и обладает ABC-типом западного *CagA*, который содержит до сих пор не сообщенные вариации как в последовательностях EPIYA-C, так и в последовательностях мультимеризации *CagA*. В отличие от стандартного штамма *H. pylori*, инфицирование мышинных клеточных желудочных органойдов Hp_TH2099 не вызывало *CagA*-зависимой деструкции эпителия. Таким образом, выделенный из макаки *H. pylori* показал низкую вирулентность из-за ослабленной активности *CagA* через множественные замены в последовательностях, участвующих в связывании с SHP2 и PAR1b [13].

В 2018 г. группой ученых под руководством Manal Diab было опубликовано, что отсутствие более вирулентного восточно-азиатского генотипа *CagA*, который является самым сильным фактором риска канцерогенеза желудка, может объяснить очень низкий уровень рака желудка среди населения Египта по сравнению с другими частями мира. Однако они подчеркнули, что этот вывод требует дальнейших молекулярных исследований с использованием секвенирования всего генома и большего количества образцов для определения точного нехарактерного генотипа *CagA* для выявления фактического риска развития гастродуоденальных заболеваний в Египте [15]. Также исследователи отметили, что их показатель сопоставим с предыдущими исследованиями из Иордании и Ливана [12, 14]. Тем не менее, он также был ниже, чем в предыдущих исследованиях из стран Южной и Восточной Азии (более 90%) [6].

В популяции достаточно много людей, инфицированных *H. pylori*. Однако лишь у 10–15% из них развивается язвенная болезнь или рак желудка. Так, благодаря генетической устойчивости некоторых людей, в частности постоянных жителей Африки, высокая обсемененность *H. pylori* не приводит к развитию язв двенадцатиперстной кишки и желудка; среди постоянных жителей Индонезии язвенная болезнь у китайцев, постоянно проживающих в этой стране, развивается в 8 раз чаще, чем у коренных жителей этой страны. Это несоответствие отражается на распространенности *CagA*-позитивного штамма *H. pylori* и может быть связано с различием изучаемых популяций или

генетических разновидностей исследуемых изолятов в разных географических зонах. Понимание молекулярно-генетического механизма канцерогенеза, индуцированного *H. pylori*, имеет очень большое значение для разработки новых стратегий борьбы с возникновением рака желудка. Частота рака желудка, причиной которого непосредственно является *H. pylori*, различается в различных популяциях, наибольший процент (75%) таких раков отмечают в Японии, а наименьший процент (около 10%) отмечен в европейских популяциях [16]. Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 80% случаев происходит на IV стадии, когда вероятность успешного лечения крайне мала, что делает разработку ранней системы диагностики рака желудка хеликобактерной этиологии очень важной. Штаммы, имеющие одновременно EPIYA-A и B-мотивы или содержащие один EPIYA-C-мотив, обуславливают более чем семикратное увеличение

риска развития рака желудка по сравнению с CagA-негативными штаммами [5]. Штаммы, содержащие два или более EPIYA-C-мотивов, обуславливают более чем 30-кратное повышение риска [11]. Большее число EPIYA-C или D мотивов ассоциируется с увеличением риска кишечной метаплазии, предзлокачественных изменений [7].

Таким образом, определение типа и количества EPIYA-мотивов в карбоксильном конце участка CagA-белка *H. pylori*, полученной из клинических изолятов, имеет важное прогностическое значение в оценке риска развития патологических состояний, связанных с инфекционным процессом, вызванным циркулирующими штаммами *H. pylori*. Увеличение количества EPIYA-мотивов служит прогностическим фактором неблагоприятного развития заболеваний желудочно-кишечного тракта. Количество и тип EPIYA-мотивов могут быть использованы как дополнительные критерии с целью определения групп риска по развитию рака желудка.

Литература:

1. Васильев Ю. В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori*. *Международный медицинский журнал*. 2007. № 1. С. 53–64.
2. Исаева Г. Ш., Валиева Р. И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018. № 20 (1). С. 14–23.
3. Akkerman N., Defize L. H. Dawn of the organoid era: 3D tissue and organ cultures revolutionize the study of development, disease, and regeneration. *Bioessays*. 2017. Vol. 39, No 4. Epub 2017 Feb 21.
4. Barrozo R. M. Functional plasticity in the type IV secretion system of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9. P. e1003189.
5. Batista Sérgio A. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiology*. 2011. Vol. 11. P. 61.
6. Chomvarin C. Prevalence of *Helicobacter pylori* VacA, CagA, CagE, I and BabA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int. J. Infect. Dis*. 2008. Vol. 12. P. 30–36.
7. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. P. 659–672.
8. Dubois A. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori*: implications for human disease. *Infect. Immun*. 1996. Vol. 64. P. 2885–2891.
9. Forman D. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991. Vol. 302. P. 1302–1305.
10. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 44, No 4. P. 239–248.
11. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proceedings of the Japan Academy. Series B. Physical and Biological Sciences*. 2017. Vol. 93, No 4. P. 196–219.
12. Hussein N. R. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in the Middle East: a new enigma? *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, No 26. P. 3226–3234.
13. Kana Hashi. Evaluating the origin and virulence of a *Helicobacter pylori* cagA-positive strain isolated from a non-human primate. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, No 1. P. 15981.
14. Khayat A. E. Prevalence and Clinical Relevance of *Helicobacter pylori* CagA and VacA genes in Lebanese patients with gastritis and peptic ulcer disease. *J. Infect Dev. Ctries*. 2007. Vol. 1. P. 55–61.
15. Manal Diab. *Helicobacter pylori* Western CagA genotype in Egyptian patients with upper gastrointestinal disease. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018. Vol. 19, No 4. P. 297–300.
16. Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012. Vol. 4, No 7. P. 156–169.
17. Noguchi T. K. Generation of stomach tissue from mouse embryonic stem cells. *Nat. Cell Biol*. 2015. Vol. 17. P. 984–993.
18. Parsonnet J., Friedman G. D., Orentreich N., Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997. Vol. 40. P. 297–301.
19. Peek R. M., Jr. Blaser M. J. Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and peptic ulcer disease. *Am. J. Med*. 1997. Vol. 102. P. 200–207.
20. Ren S., Higashi H., Lu H., Azuma T., Hatakeyama M. Structural basis and functional consequence of *Helicobacter pylori* CagA multimerization in cell. *J. Biol. Chem*. 2006. Vol. 281. P. 32344–32352.

21. Schlaermann P. A novel human gastric primary cell culture system for modelling *Helicobacter pylori* infection in vitro. *Gut*. 2016. Vol. 65. P. 202–213.
22. Vianna J. S. Detection of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA in gastric biopsy specimens and its relation to gastric diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015. Vol. 83, No 2. P. 89–92.

УДК 616.33/.342:579.835.12Helicobacter pJ-035.2
doi: 10.33149/vkr.2020.01.08

RU **Оценка риска развития патологических состояний, вызванных циркулирующими штаммами *H. pylori***

Д. К. Каримова, Г. Н. Собирова, М. М. Каримов
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, EPIYA, CagA-штаммы, канцерогенез, гастрит, язвенная болезнь

На протяжении последних лет отмечается рост распространенности воспалительно-деструктивных заболеваний гастродуоденальной зоны, что объясняют, в первую очередь, инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Одним из основных факторов патогенности *H. pylori* считается наличие цитотоксин-ассоциированного гена — CagA. Известно, что инфицирование CagA-положительными штаммами *H. pylori* ассоциировано с развитием атрофии, опухолевой инвазией и быстрым метастазированием. В ряде недавно опубликованных исследований установлено, что CagA является полиморфным геном, который может содержать разное количество повторяющихся последовательностей, расположенных в 3' регионе. Каждый повторяющийся регион CagA содержит Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) профили, включающие фосфорилирование тирозина. В зависимости от последовательности EPIYA-профиля различают четыре сегмента: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C, EPIYA-D, каждый из которых содержит повторяющийся регион. Выявлены географические особенности распространенности штаммов *H. pylori* в зависимости от последовательности EPIYA: EPIYA-A регион западных изолятов этой бактерии ассоциирован с EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C сегментами, тогда как восточным CagA-положительным изолятам *H. pylori* свойственен A-B-D тип гена CagA. Приведены данные, иллюстрирующие сильную взаимосвязь между инфицированием западными CagA-положительными штаммами *H. pylori*, имеющими повторяющийся EPIYA-C сегмент, и развитием предраковых состояний, а также раком желудка. Инфицирование штаммами *H. pylori*, содержащими одновременно A-B мотивы EPIYA или один C-тип гена CagA, сопряжено с 7-кратным возрастанием риска рака желудка по сравнению с CagA-негативными штаммами; наличие двух и более EPIYA-C мотивов связывают с 30-кратным увеличением риска.

23. Xia Y. A comprehensive sequence and disease correlation analyses for the C-terminal region of CagA protein of *Helicobacter pylori*. *PLoS One*. 2009. Vol. 4. P. e7736.
24. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol. 7, No 11. P. 629–641.

УДК 616.33/.342:579.835.12Helicobacter pJ-035.2
doi: 10.33149/vkr.2020.01.08

UA **Оцінка ризику розвитку патологічних станів, викликаних циркулюючими штаммами *H. pylori***

Д. К. Каримова, Г. Н. Собирова, М. М. Каримов
Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, EPIYA, CagA-штами, канцерогенез, гастрит, виразкова хвороба

Протягом останніх років спостерігається зростання поширеності запально-деструктивних захворювань гастродуоденальної зони, що пояснюють, насамперед, інфікуванням бактерією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Одним з основних факторів патогенності *H. pylori* вважається наявність цитотоксин-асоційованого гена — CagA. Відомо, що інфікування CagA-позитивними штаммами *H. pylori* асоційоване з розвитком атрофії, пухлинної інвазії і швидким метастазуванням. Низкою нещодавно опублікованих досліджень встановлено, що CagA є поліморфним геном, який може містити різну кількість послідовностей, що повторюються та розташовані у 3' регіоні. Кожен регіон CagA, що повторюється, містить Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) профілі, які включають фосфорилування тирозину. Залежно від послідовності EPIYA профілю розрізняють чотири сегменти: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C, EPIYA-D, кожен з яких містить повторюваний регіон. Виявлено географічні особливості поширеності штамів *H. pylori* залежно від послідовності EPIYA: EPIYA-A регіон західних ізолятів цієї бактерії асоційований з EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C сегментами, тоді як східним CagA-позитивним ізолятам *H. pylori* властивий A-B-D тип гена CagA. Наведено дані, що ілюструють сильний взаємозв'язок між інфікуванням західними CagA-позитивними штаммами *H. pylori*, які мають повторюваний EPIYA-C сегмент, і розвитком передракових станів, а також раком шлунка. Інфікування штаммами *H. pylori*, які одночасно містять A-B мотиви EPIYA або один C-тип гена CagA, пов'язане з 7-кратним зростанням ризику раку шлунка порівняно з CagA-негативними штаммами; наявність двох та більше EPIYA-C-мотивів пов'язують з 30-кратним збільшенням цього ризику.

EN Risk assessment of pathological conditions caused by circulating *H. pylori* strains**D. K. Karimova, G. N. Sobirova, M. M. Karimov**

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

Key words: *Helicobacter pylori* infection, EPIYA, CagA strains, carcinogenesis, gastritis, peptic ulcer

In recent years, there has been an increase in the prevalence of inflammatory and destructive diseases of the gastroduodenal zone, which is primarily explained by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. One of the main factors of *H. pylori* pathogenicity is presence of cytotoxin-associated gene — CagA. It is known that CagA-positive *H. pylori* strains are associated with the development of atrophy, tumor invasion and rapid metastasis. A number of recently published studies have revealed that CagA is a polymorphic

gene which contains a different number of repetitive sequences located in the 3' region. Each repetitive region of CagA contains Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) profiles including tyrosine phosphorylation. Depending on the sequence of the EPIYA profile, there are 4 segments: EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C, EPIYA-D, each containing a repetitive region. Geographical features of the prevalence of *H. pylori* strains depending on the sequence of EPIYA have been revealed: EPIYA-A region of the western isolates of this bacterium is associated with EPIYA-A, EPIYA-B, EPIYA-C segments, while the eastern CagA-positive *H. pylori* isolates are characterized by the A-B-D type of the CagA gene. Data illustrating the strong correlation between the western CagA-positive *H. pylori* strains, which have a repeating EPIYA-C segment, and the development of precancerous states, as well as gastric cancer, are presented. *H. pylori* strains containing simultaneously A-B motives of EPIYA or one C-type of the CagA gene are associated with a 7-fold increase of risk of gastric cancer compared to CagA-negative strains; presence of two or more EPIYA-C motives is associated with a 30-fold increase of this risk.

Роль ендоскопії у діагностиці та лікуванні жовчнокам'яної хвороби, ускладненої патологією позапечінкових жовчних шляхів (огляд літератури)

Г. Є. Самойленко, Р. П. Кліманський, С. О. Жаріков, В. В. Махнік

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холедохолітиаз, ендоскопія, діагностика, лікування

На сьогоднішній день, незважаючи на значні досягнення, нові технології та методи в лікуванні жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), проблема захворюваності ускладненими формами залишається актуальною, оскільки холедохолітиаз зустрічається у 8–25% випадків, а у осіб старше 60 років спостерігається до 30% випадків. При гострому холециститі холедохолітиаз зустрічається до 35% у хворих із ЖКХ. Поняття холедохолітиаза включає наявність каменів не лише в дистальній частині печінкової протоки, але також і в проксимальних відділах (внутрішньо- та позапечінкових протоках) [2].

Виділяють первинний та вторинний холедохолітиаз. У першому випадку камені, біліарний сладж, конкременти утворюються безпосередньо в жовчній протоці, в другому відбувається міграція каменів з жовчного міхура в жовчну протоку (97%). При цьому спостерігається менший діаметр каменя в порівнянні з діаметром протоки. За даними літератури, у більшості випадків дрібні конкременти жовчного міхура є основною причиною холедохолітиаза [18]. Холедохолітиаз є причиною таких ускладнень, як механічна жовтяниця, холангіт, гострий панкреатит, абсцес печінки, печінкова та поліорганна недостатність, сепсис, біліарний цироз [3].

Холедохолітиаз є причиною механічної жовтяниці у 35–48%, післяопераційна летальність при цьому становить 0,7–30,9% залежно від тяжкості механічної жовтяниці. Післяопераційні ускладнення спостерігаються у 1,6–59% випадків. Холангіт, як ускладнення холедохолітиаза, зустрічається від 3% до 50,6% хворих, а при поєднанні із механічною жовтяницею досягає 86,5%, при цьому летальність становить 0,8–25%. Гострий панкреатит, як ускладнення холедохолітиаза, зустрічається у 4–11,7% випадків [17]. Холедохолітиаз у 14–27% хворих є причиною абсцесу печінки і сепсису, післяопераційна летальність при цьому сягає 5–25% [1]. Окремою формою ускладнення ЖКХ є холецистохоледохеальний

свищ або синдром Міріззі, який, за даними різних авторів, зустрічається у 0,3–14% випадків і частіше у пацієнтів похилого віку, при цьому післяопераційна смертність сягає 5,7% та створює значні складнощі при хірургічному лікуванні [46].

Залежно від вираженості клінічної симптоматики, Б. А. Сотниченко із співавт. (2006) виділяють п'ять форм холедохолітиаза — холецистичну (38,3%), панкреатичну (17,5%), холангічну (16,7%), жовтяничну (24%), безсимптомну (3,5%) [16].

Діагностику холецистохоледохолітиаза можна розділити на доопераційну та інтраопераційну, неінвазивну та інвазивну. Так, при холецистохолангілітизі, ускладненому холангітом, найбільш характерною клінічною картиною є триада Шарко, що включає підвищення температури тіла, жовтяницю і больовий синдром [14]. Значну роль у доопераційній діагностиці відіграє клініко-біохімічне дослідження. До основних неінвазивних доопераційних методів діагностики ускладненої ЖКХ можна віднести ультразвуковий скринінг у різних варіантах, спіральну комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ), МРТ-холангіографію. Базовим скринінговим методом неінвазивної діагностики патології панкреатобіліарної зони є ультразвукове дослідження (УЗД) [40].

Однак УЗД не позбавлене певних недоліків: згідно з вітчизняними і закордонними авторами, помилки виникають у 12–38% випадків. Точність коливається від 51,4% до 98,7%, а точність визначення конкрементів в жовчній протоці знаходиться в межах 25,4–56%. Модифікацією УЗД є ендоскопічні УЗД, що підвищують чутливість діагностики поєднаної патології, особливо візуалізації великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДПК). Ендоскопічна ультрасонографія підвищує можливості доопераційного обстеження, дозволяє визначити причину та диференціювати патологію. Перевагою даного методу є неінвазивність, простота, низька

вартість та висока точність, яка, за даними низки авторів, наближається до 100% [48].

До порівняно недавнього часу у хворих з підозрою на холангіолітіаз виконувалася екскреторна холангіографія. Однак у зв'язку з появою нових методів обстеження та низькою діагностичною інформативністю екскреторна холангіографія на теперішній час практично не застосовується [8].

Інвазивні методи діагностичного дослідження хворих з холедохолітіазом включають фіброгастро-дуоденоскопію (ФГДС), ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ), черезшкірну-черезпечінкову холангіографію (ЧЧХГ), діагностичну лапароскопію, операційну холангіографію, інтра-операційне УЗД, ангіографію. При виконанні ФГДС оцінюють зміни з боку слизової оболонки стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, а також непрямі ознаки панкреатиту (наявність ерозій в області дна шлунка, екзоорганної деформації задньої стінки шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки), оглядається ВСДПК в плані диференціальної діагностики, що дозволяє виявити поліпи, пухлини, дивертикули, защемлений конкремент в ВСДПК (прямі і непрямі), гнійну жовч [6].

Основним методом прямої діагностики холедохолітіазу є ЕРПХГ. Вперше успішну ЕРПХГ здійснили К. Rabinov (1965) і G. Simon (1968) [5]. ЕРПХГ може виконуватися хворим з поза- та внутрішньопечінковою формою холестазу. Дана методика дозволяє досить точно й відносно просто провести диференціальну діагностику захворювань гепатодуоденальної зони та вибрати адекватну лікувальну тактику при мінімальному часовому інтервалі. Під час виконання цього дослідження досить точно (до 79–98% випадків) можна встановити діагноз (наявність конкрементів, їх розташування відносно біліарного дерева). Показаннями до ЕРПХГ є рецидивуюча жовтяниця та панкреатит в анамнезі, жовтяниця, особливо неясної етіології, підвищення активності печінкових ферментів, дилатація холедоха та наявність каменя у жовчній протоці за даними УЗД, ознаки блоку жовчної протоки [30].

ЕРПХГ включає два основних етапи – ФГДС та пряме контрастування жовчних протоків. Після виконання ФГДС за наявності показань (ознаки біліарної гіпертензії за даними неінвазивної діагностики, жовтяниця, ознаки блоку дистальної частини жовчної протоки) проводиться канюляція, контрастування та візуалізація протокової системи. Ретроградні втручання значною мірою ускладнюються та стають небезпечними при складних формах холедохолітіазу – великий розмір, незручна для маніпуляцій форма і локалізація конкрементів або інші порушення в анатомічній структурі біліарного дерева [28].

Ускладнення після ретроградного черезпапілярного втручання виникають у 0,8–36%, летальні випадки становлять 0,05–4%. До ускладнень, які виникають при ЕРПХГ, відносять гострий панкреатит, гострий холецистит, гнійний холангіт, нагноєння кіст підшлункової залози, кровотечі, травми жовчної протоки [31]. Тому варто з обережністю визначати показання до виконання даного дослідження.

Так, за даними зарубіжних дослідників А. Liverani et al. (2013), А. А. El-Geidie et al. (2014), після виконання ЕРПХГ тільки у 30–73% випадків було необхідне проведення хірургічного лікування патології жовчних шляхів [27, 35].

Перші повідомлення про виконання ЧЧХГ опублікували J. Remolar et al. (1956) та S. I. Seldinger et al. (1957) [43, 45]. ЧЧХГ спочатку виконувалася за допомогою товстих ригідних голок, тому вирізнялась високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень (гемобілія, жовчний перитоніт, холангіт, утворення абсцесів, пневмоторакс та ін.), тому застосовувалася рідко та за обмеженими показаннями. Наразі даний метод перестає бути «сліпим» у зв'язку з удосконаленням діагностичної апаратури та матеріальної бази. ЧЧХГ дозволяє з високою точністю визначити конфігурацію, величину, локалізацію конкрементів і стан термінального відділу холедоха, встановити топічний та етіологічний діагноз. Інформативність даного методу становить 98%, також дане дослідження може трансформуватися у лікувальний захід. Однак зберігається ризик ускладнень, який варіюється від 1% до 9,3% [24].

Одним з найбільш інформативних методів дослідження жовчних шляхів при холангіолітіазі є холангіоскопія. Холангіоскопія дозволяє оглянути всі відділи жовчних протоків. З діагностичного методу холангіоскопія може трансформуватися в лікувальний захід, точність якого сягає 100% [32].

Окремо варто відзначити двухпросвітну холангіоскопію через гастроскоп за допомогою так званих бекіскопів, яка дозволяє виконувати пероральну ретроградну холангіоскопію. Тому двухпросвітна холангіоскопія також може носити лікувально-діагностичний характер [47].

Оперативне лікування хворих з ускладненою ЖКХ є одним з найбільш трудомістких завдань хірургії жовчних шляхів. Ускладнені форми ЖКХ (холедохолітіаз, холангіт, жовтяниця, свищі) та різні варіанти перебігу захворювання, переважно у хворих старшої вікової категорії, впливають на діагностику і вибір способу хірургічного лікування [42]. Питання вибору тактики досі обговорюється (одноетапне, двоетапне лікування, санація жовчних шляхів до холецистектомії, під час, або після). Однозначної раціональної тактики лікування хворих з холецистехоледохолітіазом в даний час не визначено і тому вона частіше залежить від характеристик певної клініки. Актуальність вибору тактики лікування зберігається у зв'язку з появою великої кількості мініінвазивних технологій, можливості яких у хворих з даною патологією до кінця не вирішені [1].

У зв'язку із розвитком і впровадженням в останні десятиліття малоінвазивних технологій в хірургічній тактиці при холедохолітіазі відбулися деякі тактичні зміни, які, насамперед, пов'язані із розширенням вибору засобів і способів виконання хірургічного лікування. Вперше лапароскопічну холецистектомію виконали С. Nezhth в 1986 р. та Р. Mouret в 1987 р. Арсенал малоінвазивної хірургії доповнився у 1993 р., коли М. І. Прудкий впровадив в практику мінілапаротомію [13, 36].

Малоінвазивні втручання на жовчних шляхах при холецистохоледохолітазі можна умовно розділити на лапароскопічні, з мінідоступу, ендоскопічні за допомогою дуоденоскопа, холангіоскопію, втручання на жовчних шляхах під контролем УЗД, а також, найголовніше, — їх численні комбінації з метою вирішення основного завдання [29]. При поєднанні певних факторів (високого ступеня операційного ризику, високої кваліфікації ендохірурга, наявності якісного інструментарію та обладнання для розтину та ревізії жовчної протоки) вдаються до комплексного малоінвазивного хірургічного лікування [22].

Багато авторів дотримуються двоетапної тактики корекції ЖКХ з патологією позапечінкових жовчних шляхів, коли на першому етапі виконується їх декомпресія, санація, а на другому — холецистектомія [42]. До недавнього часу основним способом ендоскопічної корекції порушення відтоку жовчі при холедохолітазі була ретроградна ендоскопічна папілосфінктеротомія (РЕПСТ) із видаленням конкрементів кошиком Дорміа. Вперше РЕПСТ виконана у 1973 р. М. Classen та L. Demling в Німеччині і незалежно від них К. Kawai зі співавторами в Японії. З того часу значно скоротилася кількість інтраопераційних втручань на жовчній протоці та варіантів їх завершення — накладенням анастомозів з тонкою кишкою. Успішна ендоскопічна ретроградна папілосфінктеротомія з видаленням каменів, за даними різних джерел, можлива у 87–100% хворих [21]. При ускладненій ЖКХ, коли холедохолітаз проявляється синдромом холестази, холангітом, панкреатитом, першим етапом виконується РЕПСТ із можливою літоекстракцією та стентуванням жовчних протоків (внутрішнє або назобіліарне). Це втручання дозволяє стабілізувати загальносоматичний стан хворого, провести підготовку хворого до наступних етапів оперативного лікування [33].

При папілотомії порушується стриктура ВСДПК, меншою мірою руйнується його замикальна частина. При цьому зберігається верхня частина власного сфінктера загальної жовчної протоки, що перешкоджає розвитку дуоденобіліарного рефлюксу. Альтернативою папілотомії може служити балонна дилатація ВСДПК, при цьому зберігається автономність біліарного тракту, однак частота розвитку гострого панкреатиту та рецидиву холедохолітазу значно зростає [34].

Зараз немає остаточного рішення на користь вибору одно- або двоетапної тактики лікування ускладненої ЖКХ. Н. А. Майстренко із співавт. (2011) дотримуються думки, що тільки системний підхід, заснований на раціональній хірургічній тактиці в поєднанні із адекватною інтенсивною терапією, забезпечує зменшення частоти летальних випадків і підвищує якість життя пацієнтів [12]. При цьому в арсеналі є весь набір хірургічних доступів. На думку Е. Н. Деговцева із співавт. (2015), кращим є одномоментне інтраопераційне усунення патології позапечінкових жовчних шляхів у поєднанні з холедохолітазом, як з лапароскопічного, так і з мінідоступу [7]. А. М. Шулутко із співавт. (2013) при одноетапному лікуванні перевагу віддає мінідоступу [19].

Актуальним залишається і традиційний доступ, тому що, на думку багатьох авторів, в цій групі концентруються хворі з найбільш складною патологією, а також при обмеженні можливостей малоінвазивних втручань [18].

В даний час існує декілька варіантів одномоментного лікування ускладненої ЖКХ із застосуванням малоінвазивних технологій: виконання холедохоскопії і санації жовчної протоки; виконання ендоскопічної папілосфінктеротомії, папілодилатації (антеградним та ретроградним способом і їх комбінацією) з наступною санацією жовчної протоки [37].

У дослідженні, проведеному М. R. Sahoo, А. Т. Kumar, А. Patnaik з 2008 по 2012 р., аналізується ефективність двоетапної тактики лікування холедохолітазу з проведенням спочатку доопераційної ретроградної ЕПСТ, потім холецистектомії та одноетапної методики лікування із застосуванням інтраопераційної РЕПСТ. При аналізі 10-річного лікування із застосуванням інтраопераційної РЕПСТ під час холецистектомії виявлена її ефективність, оскільки спостерігалось зменшення кількості ускладнень (панкреатиту), скорочення термінів перебування хворих у стаціонарі [44]. У той же час, за повідомленням N. Alexakis et al. (2012), вчені не вбачають різниці між результатами одноетапного та двоетапного лікування, крім тривалості перебування в стаціонарі [1].

Е. Cavina вперше описав рандеву-технологію (Rendezvous) у 1998 р. Цей метод є комбінацією ретроградного та антеградного доступу, коли корзинкою, проведеною в дванадцятипалу кишку в просвіт ВСДПК, заводиться папілотом через дуоденоскоп [23]. Надалі методику спростували: антеградно в ДПК заводився провідник, який під контролем дуоденоскопа витягувався через рот, по ньому у ВСДПК встановлювався папілотом, і виконувалася папілосфінктеротомія. Завдяки цій методиці виключається сліпа катетеризація ВСДПК і, внаслідок цього, спостерігається зменшення кількості ускладнень. Успіх становить 85–100%, ускладнення — 0,37–10%. Ще одним позитивним моментом рандеву-технології є скорочення часу операції та безпека у разі парапапілярного дивертикулу [41].

R. Noel et al. (2013) при аналізі 10-річного досвіду зазначає мінімальні ризики розвитку ускладнень при одноетапному лікуванні з виконанням ЕПСТ по рандеву-технології [38]. А. А. El-Geidie et al. (2014) при аналізі численних рандомізованих досліджень показав ефективність застосування одноетапної тактики (з виконанням РЕПСТ, ЕПСТ по рандеву-технології) під час лапароскопічної холецистектомії в порівнянні з РЕПСТ, виконаній після лапароскопічної холецистектомії. У вітчизняній літературі також відзначається перевага одномоментного лікування холецистохоледохолітазу з виконанням ЕПСТ по рандеву-технології, але кількість досліджень та хворих не велика [27].

Вперше А. П. Крендаль (1989) повідомив про дві інтраопераційно виконані антеградні ендоскопічні папілосфінктеротомії (ІАЕПСТ) під контролем дуоденоскопа [10]. У 1993 р. А. L. DePaula описав ІАЕПСТ. Дана методика включала спочатку

проведення антеградно через ВСДПК провідника, на який одягався папілотом, виконувалася ЕПСТ під контролем дуоденоскопа і видалення або проштовхування конкрементів [26]. У 1995 р. М. J. Curet також повідомив про шість ІАЕПСТ [25].

У 2008 р. Ю. В. Канищев повідомив про 83 випадки виконання інтраопераційної антеградної папілотомії оригінальним біполярним електродом при одноетапному лікуванні ускладненої ЖКХ [9]. Н. В. Левченко із співавт. (2016) опублікував досвід виконання 31 ІАЕПСТ через холедохоскоп антеградно високочастотним лазером при одноетапному лікуванні [11].

При виявленому інтраопераційному холедохолітіазі та стенозі, а також при недіагностованій патології ВСДПК на доопераційному етапі (виконання операційної холангіографії) ІАЕПСТ особливо показана. Прихильники збереження сфінктерного апарату ВСДПК пропонують виконання балонної дилатації ВСДПК, але при цьому відзначається збільшення кількості гіперамілаземії (гострого панкреатиту). Позитивні сторони ІАЕПСТ, антеградної балонної дилатації і малоінвазивного підходу в лікуванні холангіолітіазу цілком очевидні та виражаються у одномоментності проведення складного комплексу поєднаних ендоскопічних оперативних прийомів. Завдяки цьому значно скорочується термін лікування хворих, мінімізуються ускладнення та зменшуються численні негативні психоемоційні навантаження, пов'язані із багатоетапністю лікування [39].

А. С. Балаликін із співавт. (2006) повідомляють про виконання ІАЕПСТ у 341 пацієнта, при цьому відзначають, що ускладнення, пов'язані

з втручанням на ВСДПК, виникли в 1,6% випадків, а успіх становив 98,4%, що є кращим результатом у порівнянні з ретроградним втручанням [4].

У літературі зустрічаються нечисленні публікації про виконання ІАЕПСТ у хворих з холедохолітіазом з невеликою кількістю досліджень і випадків, до цього часу не визначені показання і можливості даного методу лікування. Найбільша кількість спостережень в одному з досліджень, присвяченому ІАЕПСТ, — 538 випадків при одноетапному лікуванні ускладненої ЖКХ (Ю. В. Снігірьов із співавт., 2003): у даному дослідженні відзначається, що одноетапне лікування з виконанням ІАЕПСТ можливо у 98,5% випадків, при цьому ускладнення, що виникають у зв'язку із втручанням на ВСДПК, виявлені у 1,7% випадків, але вони не потребували хірургічної корекції [15].

Висновки

Після аналізу даних вітчизняної та зарубіжної літератури стає очевидним, що на теперішній час не до кінця вирішене питання тактики застосування одноетапного лікування ускладненої ЖКХ, варіантом якої є одноетапне виконання холецистектомії з пріоритетним використанням інтраопераційної антеградної ендоскопічної папілосфінктеротомії і ретроградної літоекстракції під контролем дуоденоскопа. Кількість опублікованих в літературі досліджень, присвячених використанню ІАЕПСТ, обмежена. Відсутність чіткої тактики, методики і технічних прийомів виконання ІАЕПСТ дозволяє стверджувати, що вивчення та обґрунтування одноетапної тактики з переважним використанням ІАЕПСТ у пацієнтів із ЖКХ, ускладненою патологією позапечінокових жовчних шляхів, є своєчасним і актуальним.

Література:

1. Алиев Ю. Г., Курбанов Ф. С., Чинников М. А. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа у больных острым калькулёзным холециститом. *Хирургия*. 2014. № 1. С. 30–33.
2. Ардасенов Т. Б., Будзинский С. А., Паньков А. Г. Особенности хирургического лечения сложных форм холедохолитиаза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 1. С. 23–28.
3. Ахаладзе Г. Г. Холедохолитиаз. Холангит и билиарный сепсис: где граница? *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 1. С. 54–58.
4. Балалыкин А. С., Снигирев Ю. В., Гвоздик В. В. Эндоскопическая папиллотомия и холангиолитиаз (доступы, принципы, эффективность). *Клиническая эндоскопия*. 2006. Т. 2, № 8. С. 13–19.
5. Бекбауов С.А., Котовский А. Е., Глебов К. Г. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении больных с синдромом механической желтухи. *Эндоскопическая хирургия*. 2013. № 4. С. 81–86.
6. Габриэль С. А., Дурлештер В. М., Дынько В. Ю. Эндоскопические чреспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении больных с заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны. *Хирургия*. 2015. № 1. С. 30–34.
7. Деговцев Е. Н., Возлюбленный С. И., Прохоренко А. В., Фёдоров А. О. Реализация фиброхолангиоскопии в хирургическом лечении больных холецистехолангиолитиазом. *Альманах института им. А. В. Вишневского*. 2015. С. 840–842.
8. Жерлов Г. К., Кошель А. П., Аутлев К. М. Механическая желтуха: некоторые аспекты диагностики и хирургического лечения. Томск: Изд-во Том. унта, 2007. 67 с.
9. Канищев Ю. В., Назаренко Н. П., Волков Д. В., Колесник И. М. Антеградная папилосфинктеротомия в лечении осложнённых форм желчнокаменной болезни. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008. Т. 13, № 3. С. 55.
10. Крендаль А. П., Цацаниди К. Н., Галлингер Ю. И. Эндоскопическая папилосфинктеротомия у больных острым холециститом с поражением общего желчного протока. *Хирургия*. 1989. № 7. С. 62–66.
11. Левченко Н. В., Хрячков В. В., Шавалиев Р. Р. Антеградная папиллотомия с применением высокоэнергетического лазерного излучения. *Альманах института им. А. В. Вишневского*. 2016. № 1. С. 642.
12. Майстренко Н. А., Стукалов В. В., Прядко А. С. Диагностика и лечение синдрома механической

- желтухи доброкачественного генеза. *Анналы хирургии гепатологии*. 2011. Т. 16, № 3. С. 26–34.
13. Прудков М. И. Минилапаротомия и «открытая» лапароскопия лапароскопия в лечении больных желчнокаменной болезнью: дисс. док. мед. наук в форме научного доклада. М., 1993. 53 с.
 14. Прудков М. И., Ковалевский А. Д., Натрошвили И. Г. Эндоскопические чресфистульные и трансабдоминальные вмешательства при холангиолитиазе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 1. С. 42–53.
 15. Снигирев Ю. В., Трошкин В. В., Модзелевская С. М. Возможности интраоперационной антеградной эндоскопической папиллосфинктеротомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2003. С. 126–127.
 16. Сотниченко Б. А., Макаров В. И., Савинцева Н. В. Новые технологии в диагностике и лечении осложнённых форм холецистохоледохолитиаза. *Материалы XIII международного конгресса хирургов гепатологов*. Алматы. 2006. Т. 11, № 3. С. 112.
 17. Хаджибаев А. М., Хаджибаев Ф. А., Тилемисов С. О. Комплексная видеоэндоскопическая, лучевая диагностика и малоинвазивное лечение синдрома механической желтухи. *Эндоскопическая хирургия*. 2015. № 1. С. 7–12.
 18. Шаповальянц С. Г. Холедохолитиаз, холангит, абсцессы печени. *Абдоминальная хирургия. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-М, 2016. С. 536–542.
 19. Шулутко А. М., Агаджанов В. Г., Натрошвили А. Г., Натрошвили И. Г. Минимально инвазивные операции при холецистохоледохолитиазе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 1. С. 38–41.
 20. Alexakis N., Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. *HPB (Oxford)*. 2012. Vol. 14. P. 254–259.
 21. Bansal V. K., Misra M. C., Rajan K. et al. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with concomitant gallbladder stones and common bile duct stones: a randomized controlled trial. *Surg. Endosc.* 2014. No 28. P. 875–885.
 22. Casillas R. A., Yegiyants S., Collins J. C. Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis. *Arch. Surg.* 2008. Vol. 143, No 6. P. 533–537.
 23. Cavina E., Franceschi M., Sidoti F. Laparo-endoscopic 'Rendezvous': a new technique in the choledocholithiasis treatment. *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. P. 1430–1435.
 24. Chaitowitz I. M., Heng R., Bell K. W. Management of iatrogenic porto-biliary fistula following biliari stent. *Australas. Radiol.* 2007. Vol. 51. P. 316–318.
 25. Curet M. J., Pitcher D. E., Martin D. T., Zucker K. A. Laparoscopic antegrade sphincterotomy. A new technique for the management of complex choledocholithiasis. *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221. P. 149–155.
 26. DePaula A. L., Hashiba K., Bafutto M. Laparoscopic antegrade sphincterotomy. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1993. Vol. 3. P. 157–160.
 27. El-Geidie A. A. Single-session minimally invasive management of common bile duct stones. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 41. P. 15144–15152.
 28. Fukino N., Oida T., Kawasaki A. Impaction of a lithotripsy basket during endoscopic lithotomy of a common bile duct stone. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, No 22. P. 2832–2834.
 29. Ghazal A. H., Sorour M. A., El-Riwini M., El-Bahrawy H. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. *Int. J. Surg.* 2009. Vol. 7, No 4. P. 338–346.
 30. Guo Y., Lei S., Gong W. A preliminary comparison of endoscopic sphincterotomy, endoscopic papillary large balloon dilation, and combination of the two in endoscopic choledocholithiasis treatment. *Med. Sci. Monit.* 2015. Vol. 21. P. 2607–2612.
 31. Gurcillo P. G., Wu A. S., Podolsky E. R. Single-port-access (SPA) cholecystectomy: a multi-institutional report the first 297 cases. *Surg. Endoscop.* 2010. Vol. 24. P. 1854–1860.
 32. Hong D. F., Xin Y. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with in-traoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surg. Endosc.* 2006. Vol. 20. P. 424–427.
 33. Kilian M., Raue W., Menenakos C. Transvaginal-hybrid vs. single-port-access vs. "conventional" laparoscopic cholecystectomy: a prospective observational study. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011. Vol. 396, No 5. P. 709–715.
 34. Lee D. K., Jahng J. H. Alternative methods in the endoscopic management of difficult common bile duct stones. *Dig. Endosc.* 2010. Vol. 22, No 1. P. 79–84.
 35. Liverani A., Muroli M., Santi F. One-step laparoscopic and endoscopic treatment of gallbladder and common bile duct stones: our experience of the last 9 years in a retrospective study. *Am. Surg.* 2013. Vol. 79, No 12. P. 1243–1247.
 36. Meinerio M., Melotti G., Mouret P. H. Laparoscopic surgery. Milano: Masson, 1994. 440 p.
 37. Morino M., Baracchi F., Miglietta C. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendez-vous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244. P. 889–893.
 38. Noel R., Enochsson L., Swahn F. A 10-year study of rendezvous intraoperative endoscopic retrograde cholangiography during cholecystectomy and the risk of post-ERCP pancreatitis. *Surg. Endosc.* 2013. Vol. 27, No 7. P. 2498–2503.
 39. Qiu W., Sun X. D., Wang G. Y. The clinical efficacy of laparoscopy combined with choledochoscopy for cholelithiasis and choledocholithiasis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, No 19. P. 3649–3654.
 40. Rábago L. R., Chico I., Collado D. Single-stage treatment with intraoperative ERCP: management of patients with possible choledocholithiasis and gallbladder in situ in a non-tertiary Spanish hospital. *Surg. Endosc.* 2012. Vol. 26, No 4. P. 1028–1034.
 41. Rábago L. R., Ortega A., Chico I. Intraoperative ERCP: what role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? *World J. Gastrointest Endosc.* 2011. Vol. 16, No 3. P. 248–255.

42. Reinders J. S., Goud A., Timmer R. Early laparoscopic cholecystectomy improve outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 2315–2320.
43. Remolar J., Katz S., Rybak B. Percutaneous transhepatic cholangiography. *Gastroenterology*. 1956. Vol. 31, No 1. P. 39–46.
44. Sahoo M. R., Kumar A. T., Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendez-vous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of choledocholithiasis with choledocholithiasis. *J. Minim. Access Surg*. 2014. Vol. 10, No 3. P. 139–143.
45. Seldinger S. I. A simple method of catheterization of the spleen and liver. *Acta. Radiol*. 1957. Vol. 48, No 2. P. 93–96.
46. Stefanidis G., Viazis N., Pleskow D. Large balloon dilation vs. mechanical lithotripsy for the management of large bile duct stones: a prospective randomized study. *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106, No 2. P. 278–285.
47. Trikudanathan G., Navaneethan U., Parsi M. A. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 2. P. 165–173.
48. Vazquez-Segueros E., Gonzales-Panizp-Tamargo F., Boixeda-Miguel D., Milicua J. M. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate suspicion of choledocholithiasis and absence of kinking in magnetic resonance cholangiography. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2011. Vol. 103, No 9. P. 464–471.

УДК 616.3-07 616-072.1 61-089
doi: 10.33149/vkr.2020.01.09

UA Роль ендоскопії у діагностиці та лікуванні жовчнокам'яної хвороби, ускладненої патологією позапечінкових жовчних шляхів (огляд літератури)

Г. Є. Самойленко, Р. П. Кліманський, С. О. Жаріков, В. В. Махнік

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холедохолітаз, ендоскопія, діагностика, лікування

У статті представлені сучасні літературні дані вітчизняних та зарубіжних авторів щодо основних проблем ендоскопічної діагностики та комплексного підходу до лікування жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), ускладненої патологією позапечінкових жовчних шляхів. Розглянуто ефективність одноетапного та двоетапного методів оперативного лікування ЖКХ і можливість їх практичного застосування. Проаналізовано комплексний підхід при малоінвазивних втручаннях на жовчних шляхах при холецистохоледохолітазі, які можна умовно поділити на лапароскопічні, з мінідоступу, ендоскопічні за допомогою дуоденоскопа, холангіоскопію, втручання на жовчних шляхах під контролем ультразвуку, а також, найголовніше, — їх численні комбінації. Розглянуті методи діагностичних досліджень, які можна розділити на доопераційні та інтраопераційні, неінвазивні та інвазивні, що застосовуються у хворих з холецистохоледохолітазом, а саме фіброгастродуоденоскопія, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, черезшкірна-черезпечінкова холангіографія, діагностична лапароскопія, інтраопераційна холангіографія, інтраопераційне ультразвукове дослідження, ангиографія. Представлені нові концепції надання хірургічної допомоги хворим з даною патологією, які включають одноетапне виконання холецистектомії з пріоритетним використанням інтраопераційної антеградної ендоскопічної папілосфінктеротомії і ретроградної літоекстракції під контролем дуоденоскопа, у

порівнянні з двоетапною тактикою корекції ЖКХ з патологією позапечінкових жовчних шляхів, коли на першому етапі виконується їх декомпресія, санація, а на другому — холецистектомія. Наведені статистичні дані ускладнень, які виникають під час проведення діагностичних та лікувальних маніпуляцій у хворих з ЖКХ, ускладненою патологією позапечінкових жовчних шляхів. Також розглянуто кількість випадків післяопераційної летальності залежно від тяжкості форм ускладнень ЖКХ.

УДК 616.3-07 616-072.1 61-089
doi: 10.33149/vkr.2020.01.09

RU Роль эндоскопии в диагностике и лечении желчнокаменной болезни, осложненной патологией внепеченочных желчных путей (обзор литературы)

Г. Е. Самойленко, Р. П. Климанский, С. О. Жариков, В. В. Махник

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, эндоскопия, диагностика, лечение

В статье представлены современные литературные данные отечественных и зарубежных авторов об основных проблемах эндоскопической диагностики и комплексном подходе к лечению желчнокаменной болезни (ЖКБ), осложненной патологией внепеченочных желчных путей. Рассмотрена эффективность одноэтапного и двухэтапного методов оперативного лечения ЖКБ и возможность их практического применения. Проанализирован комплексный подход при малоинвазивных вмешательствах на желчных путях при холецистохоледохолитиазе, которые можно условно разделить на лапароскопические, из минидоступа, эндоскопические с помощью дуоденоскопа, холангиоскопию, вмешательства на желчных путях под контролем ультразвука, а также, самое главное, — их многочисленные комбинации. Рассмотрены методы диагностических исследований, которые можно разделить на дооперационные и интраоперационные, неинвазивные и инвазивные,

применяемые у больных с холецистохоледохолитиазом, а именно фиброгастроуденоскопия, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, чрескожная-чреспеченочная холангиография, диагностическая лапароскопия, интраоперационная холангиография, интраоперационное ультразвуковое исследование, ангиография. Представлены новые концепции оказания хирургической помощи больным с данной патологией, включающие одноэтапное выполнение холецистэктомии с приоритетным использованием интраоперационной антеградной эндоскопической папиллосфинктеротомии и ретроградной литоэкстракции под контролем дуоденоскопа, по сравнению с двухэтапной тактикой коррекции ЖКБ с патологией внепеченочных желчных путей, когда на первом этапе выполняется их декомпрессия, санация, а на втором — холецистэктомия. Приведены статистические данные осложнений, которые возникают во время проведения диагностических и лечебных манипуляций у больных с ЖКБ, осложненной патологией внепеченочных желчных путей. Также рассмотрено количество случаев послеоперационной летальности в зависимости от тяжести форм осложнений ЖКБ.

EN **Role of endoscopy in diagnosis and treatment of gallstone disease complicated by the pathology of the extrahepatic biliary tract (literature review)**

G. E. Samoilenko, R. P. Klimanskyi, S. O. Zharikov, V. V. Makhnik

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: gallstone disease, choledocholithiasis, endoscopy, diagnosis, treatment

The article presents current literature data of domestic and foreign authors on the main problems of endoscopic diagnostics and complex approach to treatment of gallstone disease complicated by pathology of the extrahepatic biliary tract. Efficiency of one-stage and two-stage methods of surgical treatment of cholelithiasis and the possibility of their practical application are considered. Complex approach for minimally invasive bile duct interventions with cholecystoccholedocholithiasis, which can be conditionally divided into laparoscopic, mini-access, endoscopic by duodenoscope, cholangioscopy, ultrasound-controlled biliary intervention, is analyzed. Methods of diagnostic testing that can be divided into preoperative and intraoperative, non-invasive and invasive used in patients with cholecystoccholedocholithiasis, namely fibrogastroduodenoscopy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous-transhepatic cholangiography, diagnostic laparoscopy, intraoperative cholangiography, intraoperative ultrasound, angiography. New concepts of providing surgical care to patients with this pathology are presented, which include one-stage performance of cholecystectomy with priority use of intraoperative antegrade endoscopic papillosphincterotomy, and retrograde litho-extraction under duodenoscope control, in comparison with the two-stage tactics of correction of cholelithiasis with pathology of extrahepatic biliary tract, when the first stage includes its decompression, rehabilitation, and the second — cholecystectomy. Statistical data of complications arising during diagnostic and therapeutic manipulations in patients with cholelithiasis complicated by pathology of the extrahepatic biliary tract are presented. Number of cases of postoperative mortality depending on the severity of complications of cholelithiasis is also considered.

Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению

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

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, частота, классификация, патогенез, лечение, урсодезоксихолевая кислота

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). К ним относят рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, включая растительные препараты, и обширный перечень других органических и неорганических веществ, которые употребили случайно или намеренно; они могут находиться в окружающей среде, на рабочем месте или дома. К ксенобиотикам относят пестициды, гербициды, вещества растительного, грибкового или микробного происхождения, каждое из которых может обладать токсическими и/или канцерогенными свойствами. При лекарственном поражении печени (ЛПП) токсическое воздействие оказывают лекарственные препараты, которые используются в медицинской практике или применяются больными с диетической целью, а также наркотики, вызывающие зависимость [16, 19].

ЛПП — это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой [15]. Острые медикаментозные поражения печени могут быть спровоцированы большим количеством препаратов (около 1 тыс.), примерно 200 из которых являются потенциально гепатотоксичными [17]. Хронические медикаментозные поражения печени развиваются значительно реже. В целом лекарственные средства являются причиной почти 40% всех случаев гепатита и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности. Медикаментозные поражения печени встречаются в общей медицинской практике с частотой 0,3 случая на 100 тыс. пациентов, хотя данные ряда фармакоэпидемиологических исследований позволяют считать, что эти цифры занижены [18]. Ежегодно более 1 млн человек страдает от побочных эффектов фармакотерапии и около 180 тыс. больных от них умирают [2, 13].

ЛПП — это одна из основных причин трансплантации печени в Европе и США и 7,4% причин всех смертей от побочных реакций [1].

К факторам, повышающим риск ЛПП, относят дозу и длительность приема лекарственного средства, возраст и пол больного, сопутствующие

нарушения обмена веществ и заболевания печени, генетическую предрасположенность, параллельный прием других медикаментов [16].

Безусловно, риск ЛПП зависит не только от указанных выше факторов пациента, но и от особенностей препарата и прочих факторов (рис. 1).



Рис. 1. Основные факторы, определяющие риск ЛПП (по Т. Е. Полуниной с соавт., 2009 [9]).

Обращаем внимание, что растительные препараты, вопреки мнению об их безопасности, могут быть гепатотоксичными. Описаны случаи развития ЛПП при применении чистотела большого, солодки, александрийского листа, дубровника, окопника, мяты болотной, шлемника, алкалоидов пирролизидина, китайских трав Jin Bu Huan и Ma-Huang, китайских, индийских и тайских препаратов растительного происхождения для снижения массы тела и «очищения» организма, некоторых биологически активных добавок [5].

Для понимания патогенеза ЛПП необходимо пояснить механизмы метаболизма лекарственных средств. Традиционно преобразование исходной молекулы препарата до нетоксичных метаболитов происходит в две фазы. В I фазу непосредственно

изменяется исходная структура препарата: как правило, к гидроксильной группе присоединяется атом кислорода. Во II фазу формируются ковалентные связи между препаратом и полярными лигандами. В случае формирования токсичных метаболитов они могут накапливаться в гепатоцитах и превышать порог токсичности, что приводит далее к повреждению клеток (рис. 2). Некоторые авторы выделяют также III фазу — выведение метаболитов с желчью и мочой [2, 16].



Рис. 2. Центральная роль токсических метаболитов в медикаментозном поражении печени (по Ю. Р. Шиффу с соавт., 2011 [16]).

Метаболизм препаратов в I фазу происходит под действием большого количества ферментов, которые объединяются с системой цитохрома P450 (CYP). Принципиально важных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, относительно немного, их относят к трем генетическим семействам, которые обозначают CYP1, CYP2, CYP3.

В состав каждого семейства P450 входят подсемейства, их обозначают прописными буквами. К каждому подсемейству относится множество ферментов, которые обозначают арабскими цифрами.

Что касается ферментов II фазы, которые принимают участие в процессе формирования и выведения метаболитов, то лучше всего изучены уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза и сульфотрансфераза.

Пути реализации поражения печеночной ткани включают как прямое дозозависимое токсическое действие («предсказуемое»), так и независимую от дозы идиосинкразию к лекарственному препарату («непредсказуемое») [1, 2, 11, 12].

Выделяют 4 основных механизма патологического действия лекарственных средств на печень [5]:

- прямое токсическое действие на гепатоциты;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- иммуноаллергические поражения печени;
- идиосинкразию.

Проникновение лекарств в гепатоцит зависит от липофильности медикаментов. Способность растворяться в жирах является важнейшим фактором, который необходимо учитывать при назначении медикаментов, т. к. он оказывает большое влияние на

попадание медикамента в системную циркуляцию и проникновение в энтероцит. Лекарства с незначительной липофильностью плохо абсорбируются и экскретируются с каловыми массами, а в комплексе с протеином, обычно альбумином, обладают высокой проницаемостью в различные ткани. Практически все лекарственные препараты, назначенные *per os*, попадают в печень. Степень печеночной экскреции медикаментов зависит от печеночного кровотока и активности метаболитов лекарственных энзимов. В печеночных синусоидах белки, связанные ферментами как полярные компоненты, диффундируют к эндотелиальному ретикулуму и через пространство Диссе поступают в гепатоциты.

Некоторые водорастворимые молекулы возвращаются к синусоидам, другие проникают в билиарные каналы [9].

На рис. 3 представлен пример лекарственного повреждения печени.

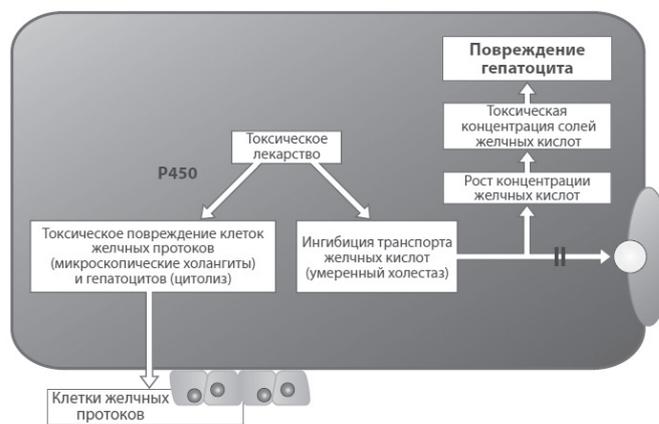


Рис. 3. Механизм холестаза (по В. М. Фролову с соавт., 1994 [14]).

Токсическое лекарственное средство блокирует транспорт желчных кислот, повреждает клетки желчных протоков и гепатоцитов, вызывая легкий холестаз. Аккумуляция желчных кислот усиливает повреждающее действие за счет возникновения смешанной реакции, включающей холестаз и цитолиз. Особенностью лекарственного холестаза является микроскопический холангит, проявляющийся поражением клеток мелких желчных ходов [9].

Лекарственно индуцированный холестаз развивается с участием трех механизмов [5]:

- обструкция мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков (может протекать остро и разрешаться самостоятельно после отмены препарата или принимать затяжное течение, приводить к вторичному билиарному циррозу печени);
- нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит);
- внепеченочная обструкция (склерозирующий холангит).

Лекарственно индуцированный холестаз может носить воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин) характер.

Иммуноаллергические ЛПП развиваются за счет реакций гиперчувствительности замедленного типа на лекарственное средство. Характерны гранулематозное поражение печени и системные проявления. Процесс может приобрести аутоиммунный характер с появлением антинуклеарных и антимикросомальных антител. Однако, в отличие от истинного аутоиммунного гепатита, при лекарственно индуцированном варианте процесс прекращается после отмены вызвавшего его препарата.

Важно также знать, что ЛПП делят на поражения с преобладанием цитолиза (некроз зоны 3 печеночной доли, стеатогепатит, острый гепатит, аллергические реакции, фиброз), холестаза (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, дуктулярный холестаз и сладж-синдром), сосудистых реакций (расширение печеночных синусоидов, пелиоз, веноокклюзионная болезнь) и неопластической трансформации (гепатоцеллюлярная аденома).

Прямое гепатотоксическое действие лекарственных препаратов является дозозависимым, предсказуемым, следовательно, в ряде случаев возможна профилактика ЛПП. Прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому (гепатоцеллюлярному, паренхиматозному), холестатическому или смешанному варианту (табл. 1).

Цитолитическим эффектом обладают НПВП, противоишемические средства, статины, цитостатики, антибактериальные препараты (особо следует выделить противотуберкулезные средства). Холестатический эффект оказывают пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, цефтриаксон, фибраты, противосудорожные препараты, антидепрессанты. Смешанные варианты прямых гепатотоксических реакций наблюдаются при применении НПВП, ацетилсалициловой кислоты, никотиновой кислоты, аминосалицилатов, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, вальпроевой кислоты и противоопухолевых средств [5].

Наиболее часто диагностируемым клиническим вариантом ЛПП является лекарственный гепатит. Выделяют пять форм гепатита, индуцированного приемом фармакологических средств [5]:

- лекарственный гепатит с изолированным повышением уровня трансаминаз (противотуберкулезные препараты, метилдопа, амиодарон, статины);

- острый гепатит с желтухой;
- псевдохирургическая форма острого гепатита: боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь (цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты);
- тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью;
- хронический лекарственный гепатит.

Клиническая картина ЛПП неспецифична: пациентов беспокоят общая слабость, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота, кожный зуд, диарея, субфебрилитет, реже боли в животе, боль в суставах и/или мышцах, экзантема, лимфоаденопатия и др. [19]. В настоящее время для диагностики ЛПП рекомендуется пользоваться следующим практическим алгоритмом (табл. 2).

Таблица 2. Практический алгоритм распознавания и предотвращения ЛПП (по V. J. Navarro et al., 2017 [24])

<p>Шаг 1. Не игнорировать симптомы. В случае использования лекарственных препаратов не игнорировать даже незначительные симптомы, которые могут привести к мысли о возможной гепатотоксичности: тошнота, анорексия, усталость, недомогание и дискомфорт в правом квадранте живота, также зуд и желтуха.</p>
<p>Шаг 2. Тщательно изучить анамнез. Установить детальный анамнез использования назначенных и не назначенных (продаваемых без рецепта) фито- и других лекарственных препаратов с указанием времени начала приема и использованной дозы.</p>
<p>Шаг 3. Отменить прием препарата, предположительно являющегося причиной гепатотоксичности. Прекратить прием препарата, который возможно спровоцировал реакцию гепатотоксичности, особенно в случаях возникновения клинических симптомов или появления отклонений в функциональных тестах (например, увеличение уровня билирубина или рост протромбинового времени).</p>
<p>Шаг 4. Обратит внимание на следующую закономерность. Желтуха как проявление ЛПП свидетельствует о серьезном и потенциально фатальном поражении печени, что требует немедленной консультации специалиста в этой области.</p>

Таблица 1. Классификация ЛПП (по Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993 [6])

Прямые гепатотоксические реакции	АлАТ	ЩФ	АлАТ/ЩФ	Лекарственные средства
Гепатоцеллюлярные	>2	Норма	>5	Амиодарон, НПВП, метотрексат, изониазид, омепразол, статины, лозартан, амоксициллин/клавулановая кислота
Холестатические	Норма	>2	<2	Анаболические стероиды, клопидогрел, пероральные контрацептивы, эритромицин, амоксициллин/клавулановая кислота
Смешанные	<2	<2	2-5	Амитриптилин, азатиоприн, верапамил, сульфаниламиды, фенобарбитал, каптоприл

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Необходимость точного этиологического диагноза объясняется большим диапазоном взаимоисключающих мероприятий при желтухах различного происхождения. Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации больного для выяснения причины желтухи.

Лекарственно индуцированный аутоиммунный гепатит обычно развивается через 2–4 недели лечения НПВП, анти тиреоидными, противосудорожными препаратами, хинидином. Проявления варьируют от умеренно активного до высокоактивного острого гепатита с желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией, гемолизом. Клиническим вариантом иммуноаллергического поражения печени является DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophil and Systemic Symptoms), который проявляется лихорадкой, экзантемой, эозинофилией, наличием атипичных лейкоцитов, лимфоаденопатией и гепатитом. DRESS-синдром чаще развивается при приеме аллопуринола, противосудорожных средств, содержащих в структуре молекулы ароматическое кольцо (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) [4].

Важно проанализировать анамнез и установить связь заболевания печени с применением лекарственного препарата. Для этого используют критерии Roussel-Uclaf (RUCAM) (табл. 3).

Таблица 3. Критерии Roussel-Uclaf (RUCAM) определения связи лекарственного препарата/биологически активной добавки с повреждением печени

Показатель	Баллы
Время начала ЛПП (момент выявления лабораторного феномена или клинического проявления)	0–2
Длительность ЛПП	–2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение лекарственного средства	–2–3
Исключение не связанного с лекарственным средством ЛПП	–3–2
Вероятность связи ЛПП с лекарственным средством	0–2
Применение других препаратов	0–3
Время начала ЛПП и его длительность варьируют, находясь в зависимости от характера внутрипеченочного поражения: гепатоцеллюлярное vs холестатическое/смешанное. В последнем случае сроки увеличиваются. Диапазон результирующей суммы от -8 до 14. Окончательный результат распределяется в 5 категорий, описывающих вероятность связи лекарственного средства с поражением печени: 1) связь высоко вероятна (>8 баллов); 2) связь вероятна (6–8 баллов); 3) связь возможна (3–5); 4) связь маловероятна (1–2); 5) связь исключена (<0).	

Биохимические критерии диагностики ЛПП (уровень доказательности 2b) [19]:

- АлАТ ≥ 5 норм (верхней границы нормы);
- АлАТ ≥ 5 норм при одновременном повышении уровня билирубина ≥ 2 верхних границ нормы;
- ЩФ ≥ 2 норм (особенно при параллельном возрастании концентрации γ -глутамилтранспептидазы и отсутствии патологии костей, способной спровоцировать повышение ЩФ).

При наличии сопутствующего заболевания печени, которое может сопровождаться изменением биохимических показателей, верхнюю границу нормы заменяют средним значением показателя до начала приема препарата, вызвавшего ЛПП. От этого уровня и определяют степень прироста уровня АлАТ, ЩФ, билирубина. Исключение составляют поражения печени, связанные с метотрексатом (фиброз и узловатая гиперрегенераторная гиперплазия).

Гистологические изменения печени при ЛПП разнообразны и зависят от клинико-морфологического варианта ЛПП [15].

Основные принципы лечения ЛПП представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные принципы лечения ЛПП (по В. Т. Ивашкину с соавт., 2016 [6]).

Основные принципы терапии	Комментарии
Отмена лекарственного препарата, вызвавшего поражение печени	Как правило, ведет к исчезновению клинических симптомов, нормализации биохимических показателей крови и к восстановлению морфологической структуры печени
Применение антидотов	Возможно только в некоторых случаях: например антидотом парацетамола является N-ацетилцистеин, а при отравлении бледной поганкой используется силимарин или пенициллин
Назначение глюкокортикостероидов	Обосновано при реакциях гиперчувствительности
Профилактика истощения глутатиона	Адеметионин
Воздействие на цитохром P450, митохондриальную дисфункцию, цитокины (TNF- α)	УДХК, силимарин, глицирризиновая кислота
Трансплантация печени	В тяжелых случаях при прогрессирующей печеночной недостаточности

Принципиально важной является отмена препарата, вызвавшего ЛПП. Возможны исключения при следующих условиях:

- препарат жизненно необходим и нет возможности его заменить;
- повышение уровня трансаминаз ≤ 3 норм;
- при динамическом наблюдении не происходит дальнейшего повышения уровня трансаминаз;

- отсутствие клинических проявлений ЛПП;
- отсутствие беременности (при беременности отмена препарата обязательна).

Применение антидотов возможно редко (табл.4). Диета включает рекомендации по здоровому умеренному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут. Только при печеночной недостаточности рассматривается вопрос об ограничении белка.

Глюкокортикоиды показаны всем пациентам с иммуноопосредованными ЛПП, а также при среднетяжелых и тяжелых ЛПП любого патогенеза. Следует учитывать наличие сахарного диабета, сопутствующей инфекции, желудочно-кишечного кровотечения. При наличии этих состояний в каждом конкретном случае необходимо тщательно анализировать соотношение пользы и риска назначения глюкокортикостероидов. При отсутствии противопоказаний кортикостероиды вводят вначале парентерально на протяжении нескольких дней, затем начинают пероральное применение.

Патогенетически обоснованным является также назначение гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота (УДХК), силимарин, адеметионин, L-орнитин-L-спартат, эссенциальные фосфолипиды), инфузионной терапии, тиопозтинов, пентоксифиллина, витаминов [5].

Применение адеметионина патогенетически обосновано в качестве средства, повышающего синтез и запасы глутатиона в печени, он показан при ЛПП, связанных с действием токсических метаболитов лекарственного средства, при дефиците глутатиона и необходимости продолжения приема препарата, вызвавшего ЛПП.

Доказательных исследований, подтверждающих эффективность адеметионина при ЛПП, не проведено. Целесообразность назначения этого препарата при ЛПП, которое сопровождается цитолизом и холестазом, определяется опытом отдельных клиник и специалистов. Пероральная форма адеметионина имеет низкую биодоступность, поэтому при принятии решения о назначении данного лекарственного средства следует предполагать только его парентеральное введение в дозе ≥ 800 мг/сут с целью достижения насыщающей концентрации в тканях с последующим переходом на пероральное применение в дозе 1600 мг/сут. На наш взгляд, перспективной является сублингвальная форма адеметионина, но ее эффективность и безопасность, в т. ч. при ЛПП, требует дальнейших

исследований. Силимарин/силибинин имеет доказательную базу в отношении лечения ЛПП. Оригинальный силибинин высокоэффективен при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, индуцированной воздействием гепатотоксичных лекарственных средств. Установлено, что активность глутамат-пируваттрансаминазы у больных жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших силибинин, нормализовалась в течение 7 дней, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, подобный результат достигался только на 23-й день. Активность глутаматоксалааттрансаминазы нормализовалась, соответственно, на 10-й и 14-й дни [10]. Значительная эффективность оригинального силибинина (Легалон) при лекарственных гепатитах, в т. ч. связанных с приемом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании [29], а также в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [26].

Назначение L-орнитин-L-аспартата показано при печеночной недостаточности, энцефалопатии [20]. Эссенциальные фосфолипиды не имеют достаточной доказательной базы при ЛПП (мнение экспертов). Предположительный механизм их действия основан на стабилизации мембран и косвенном влиянии на активность цитолитического синдрома. В странах бывшего СССР эссенциальные фосфолипиды применяются часто, хотя в Европейском союзе и США они не используются в клинической практике, поскольку рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, в частности Veterans Affairs Cooperative Study, проведенное в 2003 году и включившее 789 больных гепатитами алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии, не выявило никаких положительных влияний данных препаратов на функцию печени по сравнению с плацебо [23]. Более того, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах они противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестатического синдрома и увеличению цитолиза [7]. На наш взгляд, препараты эссенциальных фосфолипидов могут назначаться при стеатозе печени, неактивном стеатогепатите, которые развились вследствие токсического поражения печени.

Универсальным гепатопротектором при ЛПП, который показан при любом патогенетическом варианте развития рассматриваемого состояния, является УДХК (табл. 5).

Таблица 5. Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития (по Е. Ю. Ереминой, 2012 [5]).

Преобладающий механизм ЛПП	Глюкокортикоиды	УДХК	Силибинин	Адеметионин	Фосфолипиды	Пентоксифиллин
Прямой цитолитический	+	+	±	—	±	+
Прямой холестатический	—	+	—	±	—	—
Прямой смешанный	±	+	±	±	±	±
Токсическое действие метаболитов лекарственных средств	—	+	±	+	+	—
Идиосинкразия	+	+	±	—	—	±
Иммуноаллергическое ЛПП	+	+	—	—	—	+

Выделенная более ста лет назад УДХК стала применяться в практической медицине с середины 70-х годов XX века после описания ее способности дестабилизации желчи и растворения холестериновых камней. По мере накопления клинического опыта доказаны другие положительные эффекты УДХК на внутривенную циркуляцию желчи, метаболизм гепатоцитов и слизистую оболочку верхней половины пищеварительного тракта, что значительно расширило показания к ее применению (табл. 6).

Таблица 6. Механизмы действия УДХК (по И. Н. Григорьевой, 2012 [3]).

<p>Литолитический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней.
<p>Антихолестатический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca^{2+}-зависимой α-протеинкиназы, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот.
<p>Холеретический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; – вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; – стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации кальций-зависимой α-протеинкиназы (приводит к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот).
<p>Цитопротекторный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с ее стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам.
<p>Дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – стимуляция митоза и регенерации гепатоцитов после резекции печени у экспериментальных животных; – торможение пролиферации клеток гепатомы у человека.
<p>Модуляция апоптоза:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение концентрации Ca^{2+} в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, в свою очередь блокирующего активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов; – торможение апоптоза гепатоцитов при холестатических заболеваниях печени; – антиапоптотический эффект УДХК не ограничивается только печенью, но имеет место и в центральной нервной системе (ЦНС); – в слизистой оболочке толстой кишки УДХК влияет на апоптоз противоположно — стимулирует его.

<p>Иммуномодулирующий эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, что снижает их аутоиммунность; снижение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, γ-интерферона).
<p>Противовоспалительный эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение исходно повышенного уровня эозинофилов и содержания простагландина E_2 в крови у пациентов с первичным билиарным циррозом; – уменьшение активности фосфолипазы A_2 в крови больных желчнокаменной болезнью; – торможение высвобождения воспалительных медиаторов из тучных клеток при воспалительных заболеваниях кишечника.
<p>Антитоксический эффект в отношении ЦНС и печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> – торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов (в экспериментах на животных); – мобилизация транспортных систем нейронов ЦНС, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; – нейропротекторное действие; – индукция CYP3A4 в печени.
<p>Гипохолестеринемический эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени и экскреция холестерина в желчь.
<p>Противоопухолевый эффект:</p> <ul style="list-style-type: none"> – предотвращение специфичных для рака толстой кишки клеточных (Ras)-мутаций; – блокирование активации «диких» типов Ras; – подавление экспрессии на раковых клетках циклооксигеназы-2; – стимуляция апоптоза в слизистой оболочке толстой кишки.

В настоящее время УДХК используется при желчнокаменной болезни, холестатических заболеваниях печени, вирусных, алкогольных, лекарственных гепатитах, неалкогольном стеатогепатите, холестерозе желчного пузыря, рефлюкс-гастритах и других состояниях. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты: холевая и хенодезоксихолевая кислоты. Из них в кишечнике в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования под влиянием кишечной микрофлоры образуются дезоксихолевая и литохолевая кислоты (вторичные желчные кислоты). УДХК — третичная гидрофильная желчная кислота, которая образуется из хенодезоксихолевой кислоты. УДХК составляет не более 5% от общего пула желчных кислот, содержащихся в желчи. Гидрофобные свойства желчных кислот и связанная с ними токсичность нарастают в следующем порядке: холевая кислота → УДХК → хенодезоксихолевая кислота → дезоксихолевая кислота → литохолевая кислота. Такая связь гидрофобности и токсичности желчных кислот обусловлена тем, что гидрофобные кислоты липофильны. Это свойство позволяет им проникать в липидные слои,

в том числе в клеточные мембраны и мембраны митохондрий, провоцируя нарушение их функции и гибель [3]. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию этой кислоты. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК замещает токсичные желчные кислоты и составляет около половины пула желчных кислот в желчи. Особое значение при лечении ЛПП имеет не только антитоксический, но и антиоксидантный эффект УДХК. В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что УДХК способна связывать супероксид-анион и гидроксильный радикал — самые активные формы гидроксильных радикалов, т. е. является антиоксидантом прямого действия. УДХК также способствует увеличению концентрации в клетках глутатиона, являющегося компонентом внутриклеточной антиоксидантной системы. Кроме того, УДХК подавляет активность митохондриальных оксидазных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона. Таким образом, УДХК тормозит перекисное окисление липидов и уменьшает окислительный стресс, т. е. восстанавливает баланс окислителей и антиоксидантов в цитоплазме гепатоцитов [15]. При хронических ЛПП важен антифибротический эффект УДХК. Он является дозозависимым и обусловлен уменьшением количества рецепторов к трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), причем за счет снижения их синтеза. На фоне приема УДХК зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звездчатых клетках. Как известно, TGF- $\beta 1$ высвобождается поврежденными гепатоцитами и является основным активатором звездчатых клеток — ключевых клеток в процессе фиброгенеза. Их активация осуществляется путем связывания TGF- $\beta 1$ рецепторами, находящимися на поверхности звездчатых клеток. Кроме того, под действием УДХК усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ — ингибиторов процесса активации клеток. Все это ведет к существенному замедлению процесса фиброгенеза в печени [15]. Разнообразные механизмы действия УДХК позволяют использовать ее при всех формах ЛПП, особенно протекающих с холестаазом.

Література:

1. Бабак О. Я. Лекарственно-индуцированные поражения печени: особенности выявления, постановки диагноза и ведения пациентов. *Здоров'я України*. 2012. № 2. С. 32–35.
2. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. Киев: Здоровье Украины, 2011. 576 с.
3. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. Москва: Медпрактика-М, 2012. 152 с.
4. Джоши Д., Кин Д., Бринд Э. Наглядная гепатология. Пер. с англ. Ю. О. Шульпековой под ред. Ч. С. Павлова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.
5. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2012. № 1. С. 16–23.
6. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Москва: Медпресс-информ, 2016. 176 с.
7. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие для врачей. Москва: Форте Принт, 2012. 36 с.
8. Мудрые мысли о медицине и врачевании. Автор композиции Я. С. Циммерман. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.

Эффективность УДХК при ЛПП продемонстрирована в ряде доказательных исследований. Назначение препарата больным сахарным диабетом, получавшим флуклоксациллин по поводу инфицированных язв диабетической стопы, способствовало нормализации уровня билирубина сыворотки крови на 16–21-й день [27]. Показана эффективность УДХК при холестазах, связанном с приемом амиодарона [28]. С помощью УДХК удается достичь разрешения холестаза, вызванного фенотиразином/прохлорперазином [25], иммунодепрессантами, назначенными после трансплантации сердца [22], анаболическими стероидами [21].

УДХК может применяться для профилактики ЛПП при назначении гепатотоксических препаратов, в частности метотрексата.

Показано, что УДХК предотвращает некроз гепатоцитов и воспаление [30].

Для дезинтоксикации проводят инфузии 5% раствора глюкозы, растворов Рингера, Рингер-лактата, гидролизатов крахмала, янтарной кислоты, L-орнитин-L-аспартата, 5–10% альбумина (обладает высокой связывающей способностью) и др. В тяжелых случаях показан плазмаферез.

При оценке прогноза для жизни используют правило «Нy's Law»: сочетание выраженного гепатоцеллюлярного поражения (уровень АЛАТ >3 норм) и желтухи (уровень билирубина >3 норм) ассоциировано с плохим прогнозом — летальность >10% [6]. Острая печеночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин. При фульминантной печеночной недостаточности вследствие ЛПП летальность достигает 30–50%.

В общей популяции у лиц, принимающих лекарственные препараты, летальность или потребность в трансплантации печени при повышении уровня АЛАТ и билирубина ≥ 2 норм при условии отсутствия обструкции составляет 2,4–14,3% в зависимости от лекарственного препарата [5].

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта и клинического фармаколога Б. Е. Вотчала: «Лозунгом клинической фармакологии должно быть: «Поменьше лекарств — только самые необходимые», а не «Что бы еще дать больному?» ... Лечить надо тогда, когда нельзя не лечить» [8].

9. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача. Москва: Авторская Академия, 2009. 354 с.
10. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь: Збруч, 1995. 272 с.
11. Скрипник І. М., Мельник Т. В., Потяженко М. М. Клінічна гепатологія: навч. посібн. Полтава: Диво-світ, 2007. 424 с.
12. Скрыпник И. Н. Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины. *Здоров'я України*. 2009. № 7. С. 36–37.
13. Ушкалова Е. А., Коровякова Э. А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Леч. врач*. 2012. № 2. С. 84–88.
14. Фролов В. М., Романюк Б. П., Петруня А. М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение. Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. 106 с.
15. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для врачей. Москва: Форте Принт, 2012. 40 с.
16. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания. Пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина, Д. Т. Абдурахмановой, Э. З. Бурневича. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
17. Biour M., Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases. *Pathol. Biol*. 1999. Vol. 47. P. 928–937.
18. Denk H. Drug-induced liver injury. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 2002. Vol. 86. P. 120–125.
19. Dooley J. S., Lok A. S. F., Burroughs A. K., Heathcote E. J. *Sherlock's Diseases of the liver and biliary system*. 12th ed. New Delhi: WILEY-BLACKWELL, 2011. 771 p.
20. Grünreiff K., Lambert-Baumann J. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten. *Med. Welt*. 2001. Vol. 52. P. 219–226.
21. Habscheid W., Abele U., Dahm H. H. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1999. Vol. 124, No 36. P. 1029–1032.
22. Kallinowski B., Theilmann L., Zimmermann R. Effective treatment of cyclosporine-induced cholestasis in heart-transplanted patients treated with ursodeoxycholic acid. *Transplantation*. 1991. Vol. 51, No 5. P. 1128–1129.
23. Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2003. Vol. 27, No 11. P. 1765–1772.
24. Navarro V. J., Khan I., Björnsson E. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017. Vol. 65, No 1. P. 363–373.
25. O'Brien C. B., Shields D. S., Saul S. H., Reddy K. R. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am. J. Gastroenterol*. 1996. Vol. 91, No 7. P. 1456–1457.
26. Palasciano G., Portincasa P., Palmieri V. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research*. 1994. Vol. 55, No 5. P. 537–545.
27. Piotrowicz A., Polkey M., Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J. Hepatol*. 1995. Vol. 22, No 1. P. 119–120.
28. Reshef R., Cohen I., Shiller M. Does ursodeoxycholic acid have a place in the treatment of amiodarone-induced cholestasis? *J. Clin. Gastroenterol*. 1994. Vol. 18, No 2. P. 177–178.
29. Saba P., Galeon F., Salvadorini F. Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz. Med. Ital*. 1976. No 135. P. 236–251.
30. Uraz S., Tahan V., Aygun C. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig. Dis. Sci*. 2008. Vol. 53, No 4. P. 1071–1077.

УДК 615.065:616.36-008-03-07-08

doi: 10.33149/vkrp.2020.01.10

RU Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению

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

Донецкий национальный медицинский университет,
Лиман, Украина

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, частота, классификация, патогенез, лечение, урсодезоксихолевая кислота

В статье приведены данные о классификации, патогенезе, клинике, диагностике и дифференцированной тактике лечения, практический алгоритм распознавания и предотвращения развития лекарственных поражений печени. Проанализирован патогенез лекарственных поражений печени, для понимания которого

объяснены механизмы метаболизма лекарственных средств, описаны фазы этого метаболизма. Выделены четыре основных механизма патологического действия лекарственных средств на печень: прямое токсическое действие на гепатоциты; токсическое действие метаболитов лекарственных средств; иммуноаллергические поражения печени; идиосинкразия. Особое внимание уделено патогенезу лекарственно-индуцированного холестаза. Прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому (гепатоцеллюлярному, паренхиматозному), холестатическому или смешанному варианту. Наиболее часто диагностируемым клиническим вариантом лекарственных поражений печени является лекарственный гепатит. Выделяют пять форм гепатита, индуцированного приемом фармакологических средств: лекарственный гепатит с изолированным повышением уровня трансаминаз (противотуберкулезные препараты, метилдопа, амиодарон, статины); острый гепатит с желтухой; псевдохирургическая форма острого гепатита: боли в животе,

лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь (цитостатики, антидепрессанты, антиаритмические препараты); тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью; хронический лекарственный гепатит. Представлены международные критерии диагностики, основные данные о морфологических изменениях печени. Изложено объяснение действия урсодезоксихолевой кислоты, которая обладает литолитическим, антихолестатическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным, гипоcholesterинемическим действием, а также модулирует апоптоз, оказывает дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов.

УДК 615.065:616.36-008-03-07-08

doi: 10.33149/vkr.2020.01.10

UA Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування

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

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарські ураження печінки, частота, класифікація, патогенез, лікування, урсодезоксихолева кислота

У статті наведені дані про класифікацію, патогенез, клініку, діагностику та диференційовану тактику лікування, практичний алгоритм розпізнавання і запобігання розвитку лікарських уражень печінки. Проаналізовано патогенез лікарських уражень печінки, для розуміння якого пояснені механізми метаболізму лікарських засобів, описані фази цього метаболізму. Виділено чотири основних механізми патологічного впливу лікарських засобів на печінку: прямий токсичний вплив на гепатоцити; токсичний вплив метаболітів лікарських засобів; імуноалергічні ураження печінки; ідіосинкразія. Особливу увагу приділено патогенезу лікарсько-індукованого холестазу. Прямі гепатотоксичні реакції розвиваються за цитолітичним (гепатоцелюлярний, паренхіматозний), холестатичним або змішаним варіантами. Клінічним варіантом лікарських уражень печінки, який найчастіше діагностують, є лікарський гепатит. Виділяють п'ять форм гепатиту, індукованого прийомом фармакологічних засобів: лікарський гепатит із ізольованим підвищенням рівня трансаміназ (протитуберкульозні препарати, метилдопа, аміодарон, статини); гострий гепатит із жовтяницею; псевдохірургічна форма го-

строого гепатиту: болі в животі, лихоманка, жовтяниця, збільшений жовчний міхур (цитостатики, антидепрессанти, антиаритмічні препарати); тяжкі форми гострого гепатиту з печінковою недостатністю; хронічний медикаментозний гепатит. Наведені міжнародні критерії діагностики, основні дані про морфологічні зміни печінки. Пояснено ефект урсодезоксихолевої кислоти, яка справляє літолтичну, антихолестатичну, цитопротекторну, імуномодулюючу, протизапальну, антиоксидантну, гіпоcholesterинемічну дію, а також модулює апоптоз, спричинює диференційований вплив на регенерацію гепатоцитів.

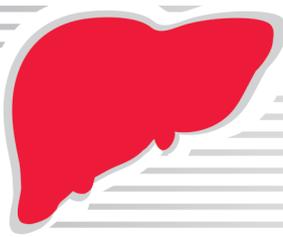
EN Drug-induced liver injury: from pathogenesis to treatment

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: drug-induced liver injury, frequency, classification, pathogenesis, treatment, ursodeoxycholic acid

The article presents data on classification, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and differentiated treatment tactics, as well as practical algorithm for recognizing and preventing the development of drug-induced liver injury. Pathogenesis of drug-induced liver injury is analyzed, mechanisms of drug metabolism are explained, metabolism phases are described. Four main mechanisms of the pathological effect of drugs on the liver are identified: direct toxic effect on hepatocytes; toxic effect of drug metabolites; immunoallergic liver injury; idiosyncrasy. Peculiar attention is paid to the pathogenesis of drug-induced cholestasis. Direct hepatotoxic reactions develop according to the cytolytic (hepatocellular, parenchymal), cholestatic or mixed option. The most commonly diagnosed clinical variant of drug-induced liver injury is drug-induced hepatitis. Five forms of hepatitis induced by the use of pharmacological agents are distinguished: drug-induced hepatitis with an isolated increase in transaminases (anti-TB drugs, methyl dopa, amiodarone, statins); acute hepatitis with jaundice; pseudo-surgical form of acute hepatitis: abdominal pain, fever, jaundice, enlarged gall bladder (cytostatics, antidepressants, antiarrhythmic drugs); severe forms of acute hepatitis with liver failure; chronic drug hepatitis. International diagnostic criteria, basic data on morphological liver changes are presented. Action of ursodeoxycholic acid is explained. It has a litholytic, anticholestatic, cytoprotective, immunomodulating, anti-inflammatory, antitoxic, hypocholesterolemic effect, modulates apoptosis, has a differentiated effect on the regeneration of hepatocytes.



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. Гепатопротекторы: 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 жовчаних 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. **Противпоказання.** Гіперчутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу; гостре запалення жовчного міхура або жовчних протоків; непрохідність жовчних протоків (закупорка 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; невідомий результат портоентеростомії або відсутність адекватного жовчного відтоку у дітей з атрезією жовчних шляхів. **Діти.** Принципових обмежень 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 ліванні 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 ІЛАЧ САН. БЕ ТДЖ. 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

ЗДОРОВІ КЛІТИНИ – ТРИВАЛЕ ЖИТТЯ

УЛЬТРА ЛЕЦИТИН

Есенціальні фосфоліпіди у лецитиновому комплексі
(фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін)

1000 мг

Олія насіння сафлору красильного

200 мг

Містить
натуральний
вітамін Е

Збагачений
сафлоровою
олією

Ефективне
дозування –
1000 мг
есенціальних
фосфоліпідів

Потенційований
клінічний ефект



✓
✓
✓
✓
Поліпшує ліпідний обмін, знижує
рівень холестерину

Запобігає утворенню каменів у
жовчному міхурі

Відновлює бар'єрну функцію печінки

Чинить протизапальний ефект

Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції щодо застосування. Без ГМО. Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників та для поширення на заходах з медичної тематики. Вироблено для: «ЮАМЕД ЮА», Торміняе тн 7-54, Кесклинн, Таллінн, Харьюмаа, 10145. Виробник: «Санте Натюрель (А.Г.) ЛТЄЕ», бульвар Матті 3555, Броссард, Квебек, J4Y 2P4. Імпортер: ТОВ «Квінтамед», Сумська 53, Харків, Україна, 61058.



ВАШЕ ЗДОРОВ'Я – НАШЕ НАТХНЕННЯ!

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных 2019 г.

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина², Г. М. Лукашевич³, П. Г. Фоменко³

¹Медицинский центр «Медикап», г. Одесса,

²Центр здорового сердца, г. Харьков,

³Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, липидный спектр, холестерин, триглицериды, доказательная медицина

*Многие имели ванну. Но гениально ее принял только один.
Владимир Колечицкий*

Относительно недавно (всего 66 лет назад) было сделано гениальное открытие — японский ученый Т. Kanasawa открыл метод синтеза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), и всего 45 лет назад группа японских исследователей представила доказательства благотворного влияния синтезированного препарата на желчь — от ее десатурации до растворения мелких холестериновых конкрементов [12]. Так началось победное шествие УДХК по всему миру. За это время накоплена огромная доказательная база как экспериментальных, так и клинических исследований: согласно результатам поиска в электронной базе данных Pubmed, на протяжении 1980–2019 гг. эффективность и безопасность УДХК анализировалась в 229 рандомизированных контролируемых исследованиях и 34 метаанализах (по состоянию на декабрь 2019 г.). Она вошла в практические рекомендации различных международных и национальных медицинских обществ по лечению первичного билиарного холангита, внутрипеченочного холестаза беременных, желчнокаменной болезни. В настоящее время убедительно доказано, что УДХК обладает множеством разнообразных свойств — холеретическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим, литолитическим, гипохолестеринемическим — благодаря чему гордо носит звание препарата с плеiotропным действием. Множество имеющихся научных публикаций раскрывают многогранность гепатопротекторных свойств УДХК, мы же хотим посвятить эту статью гипополипидемической активности препарата.

Чтобы что-то узнать, нужно уже что-то знать
Станислав Лем

Следуя знаменитым словам известного польского писателя, прежде чем узнать новые данные доказательной медицины об УДХК, вспомним

особенности метаболизма желчных кислот (ЖК). ЖК синтезируются в печени и экскретируются в кишечник, где их основной функцией является участие в процессах эмульгирования, всасывания и переваривания липидов. ЖК принимают участие в регуляции синтеза холестерина (ХС), желчеобразования и желчевыделения; помимо этого они также модулируют различные метаболические процессы, в том числе метаболизм глюкозы в печени и апоптоз гепатоцитов [7].

ЖК являются основными составляющими желчи, большинство ЖК содержат 24 атома углерода и 5β-стероиды [7]. Первичные ЖК — холевая кислота (ХК) и хенодесоксихолевая кислота (ХДХК) — синтезируются из ХС в печени (рис. 1) по двум основным путям — классическому и альтернативному. Классический путь инициируется ферментом холестерин-7α-гидроксилазой (СУР7А1), активность которого регулируется фарнезоидным X-рецептором (FXR). Альтернативный путь может быть инициирован различными ферментами, которые экспрессируются вне печени [7].

ЖК транспортируются из гепатоцитов по желчным канальцам в желчный пузырь, где и хранятся в межпищеварительный период. После приема пищи, содержащей жиры и белки, ЖК выделяются из ЖП в двенадцатиперстную кишку. Именно здесь происходит синтез вторичных ЖК — кишечная микробиота модифицирует первичные ЖК в ходе реакций 7α-дегидроксилирования, деконъюгации, окисления, эпимеризации гидроксильных групп (рис. 1). Вторичные ЖК — дезоксихолевая кислота (ДХК) и литохолевая кислота (ЛХК) образуются в ходе дегидроксилирования ХК и ХДХК, соответственно. Эпимеризация гидроксильных групп ХДХК под влиянием гидроксистероиддегидрогеназы приводит к образованию третичной ЖК — УДХК.

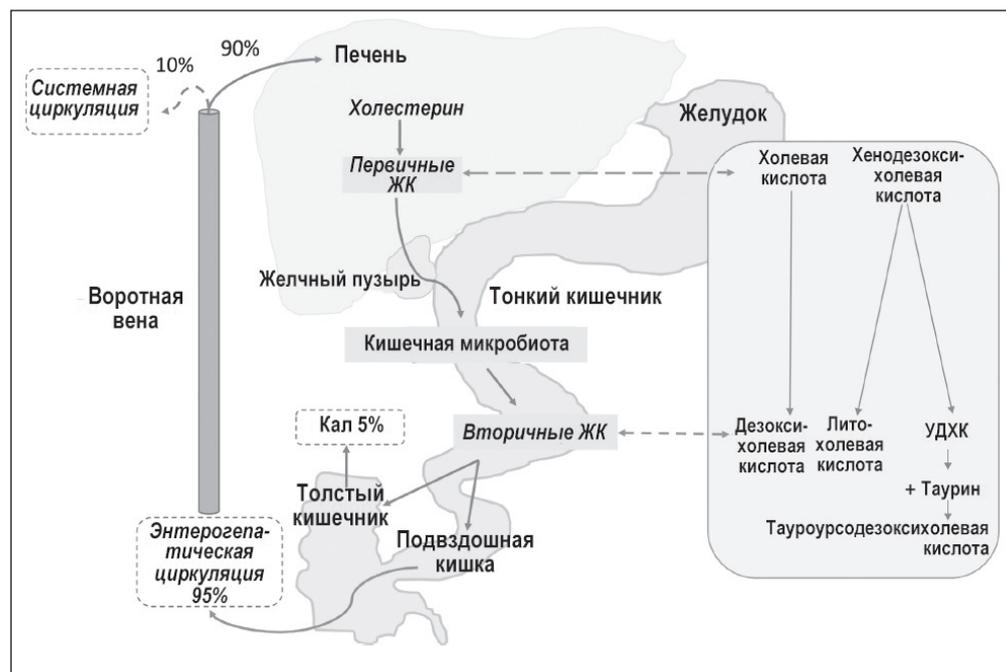


Рис. 1. Схема синтеза и циркуляции желчных кислот (по A. Daruich et al., 2019) [4]. Первичные ЖК, ХК и ХДХК синтезируются в печени из ХС и накапливаются в желчном пузыре. После приема пищи ЖК поступают в тонкую кишку. Вторичные ЖК синтезируются кишечной микробиотой в ходе модификации первичных ЖК. ДХК образуется из ХК. ЛХК и УДХК образуются из ХДХК. Конъюгация таурина с УДХК приводит к образованию тауроурсодезоксихолевой кислоты. Около 95% ЖК реабсорбируются в подвздошной кишке, 5% выводятся из организма с калом. ЖК, абсорбированные энтероцитами, поступают в воротную вену, затем, с током крови — в печень для повторного использования (энтерогепатическая циркуляция). Лишь небольшая часть (10%) ЖК выходит из энтерогепатической циркуляции, попадая в системный кровоток.

Последующая ее конъюгация с таурином приводит к образованию тауроурсодезоксихолевой кислоты. Затем ЖК перенаправляются в печень через воротную вену (энтерогепатическая циркуляция, рис. 1), при этом 95% неконъюгированных ЖК реабсорбируется энтероцитами в ходе пассивной диффузии в тощей и толстой кишке, тогда как конъюгированные ЖК активно поглощаются в подвздошной кишке, главным образом при помощи апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (ASBT) [1]. Остальные 5% неконъюгированных ЖК экскретируются с калом. Большинство ЖК, адсорбированных энтероцитами и секретированных в воротную вену, поступают в печень для рециркуляции. Менее 10% ЖК попадает в системную циркуляцию [6], в незначительном количестве они обнаруживаются в плазме крови, а также в спинномозговой жидкости [10].

Помимо своих детергентных свойств, ЖК являются сигнальными молекулами, способными активировать специальные рецепторы, например FXR, влияющий на метаболизм ЖК и липидов [2, 3]. Сигнальная функция ЖК обеспечивается и другими рецепторами клеточной мембраны [3], включая рецепторы витамина D (VDR) и прегнана X (PXR), глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, конститутивный рецептор андростанов (CAR), рецептор, сопряженный с Такеда-G-белком (TGR5), интегрин $\alpha 5\beta 1$

и сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (s1PR2). Наиболее изученными мембранными рецепторами ЖК являются FXR и TGR5, максимально экспрессирующиеся в кишечнике и печени; показано, что подавление активации этих рецепторов приводит к снижению образования ЖК в печени, усиленному синтезу ферментов, конъюгирующих их, уменьшению липогенеза, глюконеогенеза [4]. Доказано, что стимуляция FXR уменьшает триглицеридемию и уровень триглицеридов (ТГ) в печени посредством снижения экспрессии липогенных генов и их регуляторов, включая стерол-регулирующий белок 1с (SREBP1с), синтазу жирных кислот (FASN) [9]. И, наоборот, дефицит FXR у мышей приводит к значимой гипертриглицеридемии вследствие низкого уровня аполипопротеина С-II и высокого уровня аполипопротеина С-III [9]. Таким образом, активируя FXR и TGR5, ЖК регулируют не только собственный синтез и энтерогепатическую цирку-

ляцию, но и метаболизм ТГ, ХС, глюкозы и энергетический гомеостаз [4].

Миллионы людей видели, как падают яблоки, но только Ньютон спросил почему.
Бернард Барух

Миллионы врачей назначали УДХК, но лишь немногие задумались о вероятной способности этой третичной ЖК влиять на метаболизм липидов. Первоначально разрозненные сообщения о снижении уровня ТГ, ХС у экспериментальных животных и больных, получавших УДХК, обусловили появление множества работ, в которых анализировалось влияние этой ЖК на гомеостаз ЖК и ХС, экспрессию транспортеров ЖК. Пожалуй, одним из самых значимых исследований, резюмировавшим результаты многих других трайлов, является работа, выполненная под руководством M. Mueller [9]. В этом рандомизированном контролируемом фармакодинамическом трайле изучали образцы сыворотки крови, печени и висцеральной белой жировой ткани (ВБЖТ), полученные у больных морбидным ожирением (n=40), принимавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении трех недель до проведения бариатрического хирургического вмешательства. Оказалось, что кратковременный прием УДХК стимулировал синтез ЖК посредством уменьшения уровня циркулирующего фактора роста фибробластов 19

и подавления активации FXR, что приводит к индукции холестерин-7 α -гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе ЖК *de novo*, опосредующего конверсию ХС в ЖК. Изменение образования ЖК и ХС на фоне приема УДХК сопровождалось активацией основного фермента синтеза ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы (HMGCR). Под влиянием УДХК возрастала активность стеароил-СоА десатуразы (SCD) в ВБЖТ, что приводило к «переключению» метаболизма липидов в ВБЖТ на синтез менее токсичных мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота (ОК) (рис. 2).

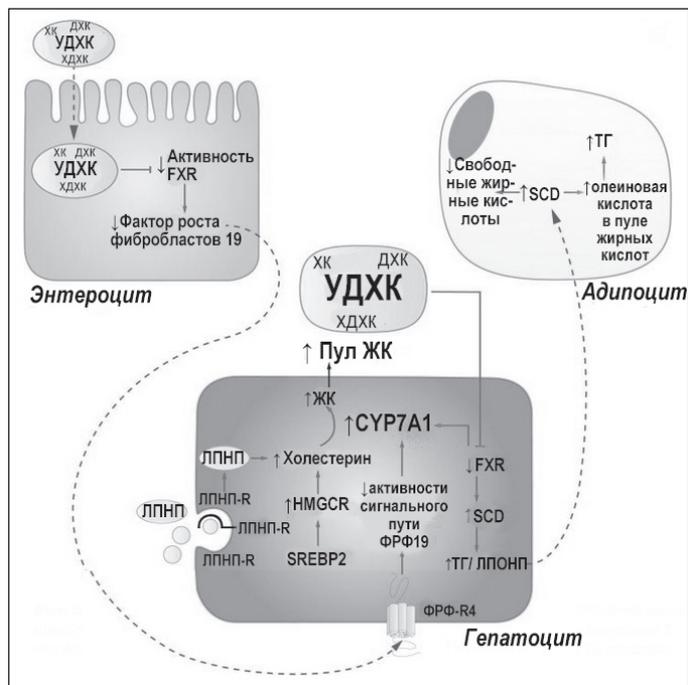


Рис. 2. Влияние УДХК на метаболизм липидов по M. Mueller et al., 2015 [9]. Кратковременная терапия УДХК угнетала активность FXR, усиливала синтез ЖК, увеличивала утилизацию ХС в печени, индуцировала синтез ХС *de novo*. Недостаточная активация FXR опосредовала SCD-индуцированный синтез ТГ в печени.

«Понимание механизмов активации SCD и цитопротекторного действия УДХК, препятствующего накоплению липотоксичных жирных кислот в ВБЖТ, может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, основанных на применении ЖК, и расширению клинического применения УДХК», — резюмировали M. Mueller et al. [9].

Новые открытия, не нашедшие себе применения, не обладают ценностью.
Антонио Грамши

В отличие от ряда препаратов, не нашедших себе клинического применения и отозванных с фармацевтического рынка в связи с проблемами безопасности (цизаприд, грепафлоксацин, троглитазон и др.), открытие каждого нового свойства УДХК способствует усилению позиций этого лекарственного средства. Только в 2019 г. опубликованы результаты нескольких экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих целесообразность использования УДХК с целью коррекции

метаболизма липидов. Ниже мы приводим данные некоторых из них.

Китайские исследователи, имитировавшие неалкогольную жировую болезнь печени в культуре человеческих клеток линии LO2 посредством введения ОК, показали, что избыток ОК способствует массивному накоплению жиров в LO2 клетках, 1,5-кратному увеличению концентрации ТГ, росту активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, соответственно, в 6, 11 и 2 раза по сравнению с контролем [5]. Введение УДХК сопровождалось снижением содержания липидов, АлАТ, аспаргатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы ($p < 0,01$ во всех случаях) и некоторому уменьшению уровня ТГ. Экспозиция LO2 клеток в ОК приводила к возрастанию уровня белка, связывающего стеролрегулирующие элементы 1 (SREBP-1), в 2,5 раза ($p < 0,01$), тогда как пребывание клеток в растворе УДХК ассоциировалось со снижением концентрации SREBP-1. Кроме того, УДХК восстанавливала уровень киназ АКТ и mTOR внутриклеточного сигнального пути АКТ/mTOR в LO2 клетках ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно). Основываясь на полученных данных, ученые полагают, что УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути АКТ/mTOR/SREBP-1 посредством УДХК может стать новой целью в лечении неалкогольной жировой болезни печени [5].

В другой экспериментальной работе, дизайн которой предполагал скормливание УДХК мышам, страдавшим ожирением, анализировали уровни ЖК, свободных жирных кислот в сыворотке, печени, эпидермисе, бурой жировой ткани [13]. Оказалось, что прием УДХК сопровождался достоверным ростом уровня ее конъюгатов (тауроурсодезоксихолевой кислоты, тауролитохолевой кислоты) и полиненасыщенных жирных кислот, снижением концентрации свободных жирных кислот. Исследователи пришли к выводу, что УДХК нивелирует метаболическую дисфункцию, поддерживая целесообразность ее назначения в подобных случаях [13].

Ярким примером изучения гипополипдемических свойств УДХК в клинических условиях может быть работа французских ученых, в которой приняли участие пациенты с синдромом короткого кишечника (СКК), находящиеся на парентеральном питании [8]. Известно, что СКК ассоциирован с выраженной дислипидемией (обусловленной снижением концентрации ЖК/мальабсорбцией) и патологией печени, индуцированной недостаточностью кишечника. Была проанализирована скорость фракционного синтеза ХС, ТГ у больных СКК, получавших УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 4 месяцев. Оказалось, что прием УДХК способствовал снижению синтеза ХС (с $0,31 \pm 0,12$ ммоль/л до $0,24 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$), падению фракционной скорости синтеза ХС (с $31,6 \pm 4,7\%$ до $26,4 \pm 4,7\%$; $p = 0,06$) и фракционной скорости синтеза ТГ (с $12,8 \pm 5,8\%$ до $9,2 \pm 5,5\%$; $p < 0,01$). Терапия УДХК также сопровождалась снижением уровня АлАТ

($p < 0,05$), но не влияла на концентрацию ТГ. T. Mouillot et al. рекомендуют назначать УДХК пациентам с СКК для коррекции дислипидемии [8].

Вершиной доказательных данных, подтверждающих гипополипидемические свойства УДХК, стала публикация метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований, в которых анализировалось влияние УДХК на метаболизм липидов [11]. Авторы зафиксировали достоверное снижение уровня общего ХС на фоне лечения УДХК (взвешенная разность средних (ВРС) $-13,85$ мг/дл; 95% доверительный интервал (ДИ) от $-21,45$ до $-6,25$; $p < 0,001$). При этом ученые отметили достоверное снижение других показателей липидного обмена: ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ВРС $-6,66$ мг/дл; 95% ДИ от $-13,99$ до $0,67$; $p = 0,075$), ТГ (ВРС $-1,42$ мг/дл; 95% ДИ от $-7,51$ до $4,67$; $p = 0,648$) и ХС липопротеинов высокой плотности (ВРС $-0,18$ мг/дл; 95% ДИ от $-5,23$ до $4,87$; $p = 0,944$). В отдельной когорте больных — пациентов с первичным билиарным холангитом — прием УДХК сопровождался статистически значимым падением уровня общего ХС (ВРС $-29,86$ мг/дл; 95% ДИ от $-47,39$ до $-12,33$; $p = 0,001$) и ХС ЛПНП (ВРС $-37,27$ мг/дл; 95% ДИ от $-54,16$ до $-20,38$; $p < 0,001$) без достоверного изменения содержания ТГ (ВРС $11,24$ мг/дл; 95% ДИ от $-1,15$ до $23,62$; $p = 0,075$) и ХС ЛПНП (ВРС $-3,27$ мг/дл; 95% ДИ от $-8,75$ до $2,22$; $p = 0,243$). Проведя углубленный статистический анализ с использованием метода метарегрессии, ученые смогли констатировать достоверное снижение уровня общего ХС (наклон регрессии $-1,51$; $p < 0,001$), ХС ЛПНП (наклон регрессии $-1,97$; $p = 0,001$), которое зависело от длительности терапии УДХК (рис. 3).

Таким образом, исследователи представили убедительные доказательные данные, подтверждающие способность УДХК нивелировать явления дислипидемии за счет уменьшения уровня общего ХС, ХС ЛПНП [11].

УДХК (известная также под торговым названием Урсоност, фирма-производитель Organosyn Life Sciences), препарат с плейотропным действием,

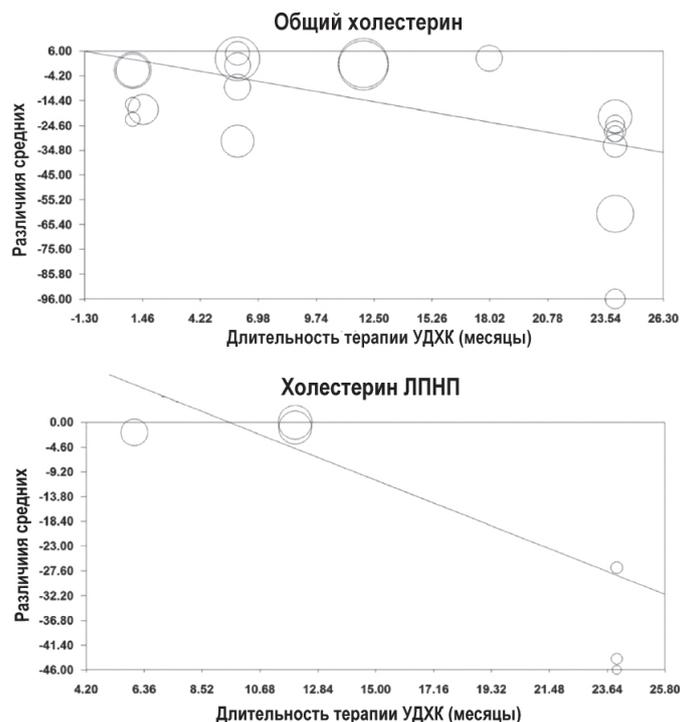


Рис. 3. Влияние УДХК на основные показатели липидограммы (по L. Simental-Mendia et al., 2019 [11])

хорошо зарекомендовал себя в лечении различных заболеваний печени и желчевыводящих путей. Безупречная репутация безопасного цито- и гепатопротектора пополнилась результатами исследований *in vitro* и *in vivo*, подтверждающими способность УДХК (Урсоност) противостоять дислипидемии, нормализуя показатели липидного обмена. История изучения механизмов действия УДХК (Урсоност), начавшаяся с формирования представлений об этом препарате как антихолестатическом средстве, сопровождалась множественными открытиями, раскрывшими ее многочисленные дополнительные свойства, в том числе гипополипидемические. Вполне возможно, что дальнейший анализ ее свойств раскроет новые, пока неизведанные нюансы, ведь как сказал американский поэт и философ Ральф Уолдо Эмерсон: «Изобретения питают изобретения».

Література:

- Alrefai W., Gill R. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm. Res.* 2007. No 24. P. 1803–1823.
- Amaral J., Viana R., Ramalho R. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J. Lipid Res.* 2009. No 50. P. 1721–1734.
- Copple B., Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res.* 2016. No 104. P. 9–21.
- Daruich A., Picard E., Boatright J., Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Molecular Vision.* 2019. No 25. P. 610–624.
- Hu J., Hong W., Yao K. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25. No 12. P. 1492–1501.
- Mertens K., Kalsbeek A., Soeters M., Eggink H. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci.* 2017. No 11. P. 617.
- Monte M., Marin J., Antelo A., Vazquez-Tato J. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2009. No 15. P. 804–816.
- Mouillot T., Beylot M., Drai J. et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: a pilot study. *Clinical Nutrition.* 2019. Article in press.

9. Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 1398–1404.
10. Reinicke M., Schröter J., Müller-Klieser D. et al. Free oxysterols and bile acids including conjugates — Simultaneous quantification in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*. 2018. No 1037. P. 245–255.
11. Simental-Mendía L., Simental-Mendía M., Sánchez-García A. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on

circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2019. No 18. P. 88.

12. Tonin F., Arends I. W. C. E. Latest development in the synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA): a critical review. *Beilstein J. Org. Chem*. 2018. No 14. P. 470–483.
13. Zhang Y., Zheng X., Huang F. et al. Ursodeoxycholic acid alters bile acid and fatty acid profiles in a mouse model of diet-induced obesity. *Front. Pharmacol*. 2019. No 10. P. 842.

УДК 612.015.32 : [577.1 : 547.932] : 001.891.3 «2019»

doi: 10.33149/vkr.2020.01.11

RU **Влияние урсодезоксихолевой кислоты на липидный обмен: сквозь призму доказательных данных 2019 г.**

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина², Г. М. Лукашевич³, П. Г. Фоменко³

¹Медицинский центр «Медикап», г. Одесса,

²Центр здорового сердца, г. Харьков,

³Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, липидный спектр, холестерин, триглицериды, доказательная медицина

После открытия метода синтеза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и публикации доказательств, подтверждающих ее способность уменьшать литогенные свойства желчи, началось активное клиническое применение УДХК во всем мире. Этот препарат, обладающий плейотропным действием (холеретическим, цитопротекторным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим, литолитическим, гипохолестеринемическим), доказал свою эффективность в лечении различных заболеваний: первичного билиарного холангита, внутрипеченочного холестаза беременных, желчнокаменной болезни.

Будучи третичной желчной кислотой, УДХК стимулирует синтез желчных кислот посредством уменьшения уровня циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и подавления активации фарнезоидного X-рецептора (FXR), что приводит к индукции холестерин-7 α -гидроксилазы, ключевого фермента в синтезе желчных кислот *de novo*, опосредующего конверсию холестерина (ХС) в желчные кислоты. Изменение образования желчных кислот и ХС на фоне приема УДХК сопровождается активацией основного фермента синтеза ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктазы (HMGCR). Под влиянием УДХК возрастает активность стеарил-СоА десатуразы (SCD) в висцеральной белой жировой ткани. По данным исследований 2019 г., УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути АКТ/mTOR, снижает синтез ХС, уменьшает фракционную скорость синтеза ХС и фракционную скорость синтеза триглицеридов. Доказано, что прием УДХК сопровождается снижением уровня общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности.

УДК 612.015.32 : [577.1 : 547.932] : 001.891.3 «2019»

doi: 10.33149/vkr.2020.01.11

UA **Вплив урсодезоксихолевої кислоти на ліпідний обмін: крізь призму доказових даних 2019 р.**

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина², Г. М. Лукашевич³, П. Г. Фоменко³

¹Медичний центр «Медикап», м. Одеса,

²Центр здорового серця, м. Харків,

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, ліпідний спектр, холестерин, триглицериди, доказова медицина

Після відкриття методу синтезу урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і публікації доказів, що підтверджують її здатність зменшувати літогенні властивості жовчі, почалося активне клінічне застосування УДХК у всьому світі. Цей препарат, який володіє плейотропною дією (холеретичною, цитопротекторною, імунотропною, антиапоптотичною, літолитичною, гіпохолестеринемічною), довів свою ефективність у лікуванні різних захворювань: первинного біліарного холангіту, внутрішньопечінкового холестазу вагітних, жовчнокам'яної хвороби.

Будучи третинною жовчною кислотою, УДХК стимулює синтез жовчних кислот за допомогою зменшення рівня циркулюючого фактору росту фібробластів 19 і блокування активації фарнезоїдного X-рецептора (FXR), що приводить до індукції холестерин-7 α -гидроксилази, ключевого ферменту в синтезі жовчних кислот *de novo*, сприяючого конверсії холестерину (ХС) в жовчні кислоти. Зміна синтезу жовчних кислот і ХС на тлі прийому УДХК супроводжується активацією основного ферменту синтезу ХС — 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА редуктази (HMGCR). Під впливом УДХК зростає активність стеарил-СоА десатурази (SCD) у висцеральній білій жировій тканині. За даними досліджень 2019 р., УДХК покращує метаболізм ліпідів за рахунок регуляції активності сигнального шляху АКТ/mTOR, знижує синтез ХС, скорочує фракційну швидкість синтезу ХС і фракційну швидкість синтезу триглицеридів. Доведено, що прийом УДХК супроводжується зниженням рівня загального ХС і ХС ліпопротеїнів низької щільності.

EN Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism: through the prism of evidence from 2019**N. B. Gubergrits¹, N.V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyna²,
G. M. Lukashevich³, P. G. Fomenko³**¹Medical Center «Medikap», Odessa,²Healthy Heart Center, Kharkiv,³Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine**Key words:** ursodeoxycholic acid, lipid spectrum, cholesterol, triglycerides, evidence-based medicine

After the discovery of the method of ursodeoxycholic acid's (UDCA) synthesis and the publication of evidence confirming its ability to reduce the lithogenic properties of bile, active clinical use of UDCA began in the world. This drug, which has pleiotropic effect (choloretic, cytoprotective, immunomodulatory, antiapoptotic, litholytic, hypocholesterolemic), has proven its effectiveness in the treatment various diseases: primary biliary cholangitis,

intrahepatic cholestasis of pregnancy, gallstone disease. Being a tertiary bile acid, UDCA stimulates bile acid synthesis by reducing the circulating fibroblast growth factor 19 and inhibiting the activation of the farnesoid X-receptor (FXR), which leads to the induction of cholesterol-7 α -hydroxylase, a key enzyme in the synthesis of bile acid de novo, mediating the conversion of cholesterol into bile acids. Changes in the formation of bile acids and cholesterol while taking UDCA intake is accompanied by activation of the main enzyme of cholesterol synthesis — 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). Under the influence of UDCA the activity of stearoyl-Coa desaturase (SCD) in visceral white adipose tissue increases. According to studies conducted in 2019, UDCA improves lipid metabolism by regulating the activity of the ACT/mTOR signaling pathway, reduces the synthesis of cholesterol, decreases the fractional synthesis rate of cholesterol and the fractional synthesis rate of triglycerides. It has been proved that UDCA is accompanied by a decrease in the level of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol.

УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

300 мг №20

ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



ПІП/УН/72572/01/02



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ¹**



**ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ УТВОРЕННЮ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ,
ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ШВИДКО СКИНУТИ ВАГУ¹**



СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ²



НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ²



БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ^{2,3}

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ
ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного застосування ЛЗ Урсоност.

Можлива побічна дія: Грипоподібні симптоми, алергія, біль у животі, диспепсія, закрел, діарея, нудота, блювання, холецистит, тощо.

1. Інструкція для медичного застосування ЛЗ Урсоност (Наказ МОЗ України №1426 від 17.11.2017)

2. Губергіц Н. Б. "Желчный рефлюкс. Современные теории и практика" / Участковый врач №3 2016.

3. Губергіц Н. Б. "Билиарный сладж. Констатировать или лечить?" / Участковый врач. 2016, Спецвыпуск №1

ТОВ "Органосін ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33



Працює для Вас!



**активність
- це важливо**

**EU GMP
Ukrainian GMP
ISO 9001:2009**

Визнано в Європі!

Тільки в синій упаковці!

До уваги лікарів!

У даний час розроблено багато ферментних препаратів, що відрізняються один від одного за складом і активністю травних ензимів.

Усі ці лікарські речовини містять ферменти підшлункової залози, але не є взаємозамінними. Кожна група ферментних препаратів має свої показання. Неправильне використання ферментних препаратів призводить не тільки до відсутності бажаного позитивного ефекту, але й до погіршення стану пацієнта. Навіть у рамках однієї групи препарати відрізняються за кількісним складом їх компонентів, способом виробництва і формою (Костюкевич О.І., 2008).

Одним з важливих факторів, що визначають успіх лікування порушень травлення, є правильний вибір ферментного препарату, його дози і тривалості лікування. Вкрай важливо враховувати, що доза ферментних препаратів залежить від ступеня панкреатичної недостатності і вмісту в препараті ліпази (Саблін О.А., Бутенко Е.В., 2008). Тож у разі, коли пацієнту необхідно приймати препарат з високою ферментативною активністю, застосування такого з низькою ферментативною активністю не дасть бажаного результату та навіть може нашкодити, особливо для хворих на хронічний панкреатит.

На фармацевтичному ринку України зареєстровано та реалізується декілька препаратів панкреатину вітчизняного виробництва з меншою фармацевтичною активністю, аніж у лікарському засобі ПАНКРЕАТИН 8000.