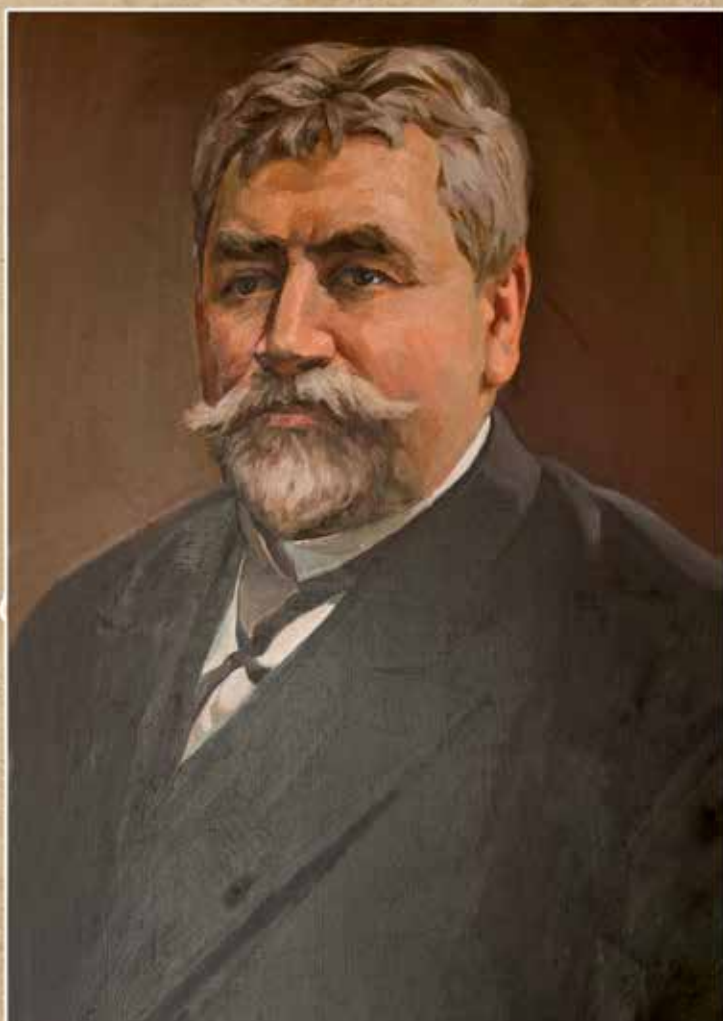


ВЕСТНИК

№2 (43)
МАЙ 2019

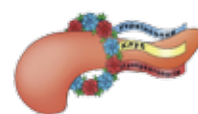
КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

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



ОБРАЗЦОВ
Василий Парменович
(1849-1920)

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ 2018
(ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ
И ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

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

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ЗА КОМОРБІДНОГО
ПЕРЕБІГУ З МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ: МЕХАНІЗМИ
РОЗВИТКУ

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ БОЛЬНЫХ
К СОБЛЮДЕНИЮ ВРАЧЕБНЫХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ (COMPLIANCE)
КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Я. С. Циммерман,
Л. Г. Вологжанина



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY



олія м'яти перцевої

Капсумен

капсули кишковорозчинні

**КОМПЛЕКСНА ДІЯ
при синдромі подразненого
кишечнику:**



**усунення
болю**



**усунення
спазму**



**усунення
надмірного
газоутворення**



**нормалізація
дефекації**



НАТУРАЛЬНІ ЗАСОБИ З ДОВЕДЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ

Додаток дієтичний. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА» Київ, Україна, 02088, м. Київ, вул. Олександра Мишули, 10, тел.: +38 (044) 377-51-15

www.omnifarma.com.ua

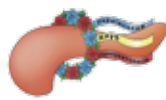
OMNIFARMA

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГASTРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

Рекомендовано Ученым Советом

Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,
Протокол № 3 от 29.11.2018 г.

ОСНОВАТЕЛИ:

Общественная организация
«Украинский Клуб Панкреатологов»
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

Свидетельство

о государственной регистрации
КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009
ISSN 2077 – 5067

Журнал входит в Перечень научных периодических специализированных изданий по медицинским наукам в соответствии с Приложением 7 к Приказу Министерства образования и науки Украины № 7 от 28.11.2014 г.

Журнал включён в электронный архив научных периодических изданий Украины «Наукова періодика України» Национальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского, в наукометрические базы данных e-library.ru, Science Index

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория Медицинского Бизнеса»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 24.04.2019
№ заказа: 032704/2019
Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стещенко, 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. Khomyak), Киев, Украина
(Национальный институт хирургии и трансплантологии
им. А. А. Шалимова НАМН Украины)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

А. Н. Агibalov (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)
Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина
(Национальный институт рака МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Т. Н. Христин (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. Л. В. Винокурова (L. V. Vinokurova), Москва, Россия
(Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова)
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. Дорофеев (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. А. П. Кошель (A. P. Koshel), Томск, Россия
(Сибирский государственный медицинский университет, Томск)
Д.мед.н., проф. Л. М. Пасиешвили (L. M. Pasieshvili), Харьков, Украина
(Харьковский национальный медицинский университет)
Д.мед.н., проф. Е. Ю. Плотникова (E. Y. Plotnikova), Кемерово, Россия
(Кемеровская государственная медицинская академия)
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)
Д.мед.н., проф. Е. Я. Скляр (E. Y. Sklyarov), Львов, Украина
(Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)
К. мед. н., доцент А. А. Супрун (A. A. Suprun), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Киев, Украина
(Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев)

НА ОБЛОЖКЕ



Василий Парменович Образцов
(1849–1920) — выдающийся терапевт. Профессор медицины, новатор в области методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

В. П. Образцов описал методическую глубокую скользящую пальпацию органов брюшной полости.

Он описал и методику пальпации поджелудочной железы. Поджелудочная железа обычно прощупывается через тело желудка и располагается на 2–3 см выше его большой кривизны или на 4–5 см выше уровня пупка.

Если прощупывание нормальной поджелудочной железы или иногда патологически измененной в результате ее воспалительного процесса (хронический панкреатит) часто затруднительно, то совершенно иначе обстоит дело с пальпацией значительно увеличенной в объеме железы, встречающейся при ее опухолях, особенно при кистах.

В этих случаях поджелудочная железа ближе подходит к передней брюшной стенке, не говоря уже о том, что увеличение и уплотнение органа также увеличивает возможность его прощупывания. Нередко уже осмотр больного позволяет при наличии кисты поджелудочной железы выявить нарушение конфигурации брюшной стенки и выпячивание, локализирующееся преимущественно в эпигастриальной и окологрудиной областях, ближе к левому подреберью. При глубокой пальпации в этих случаях обнаруживается железа в виде плотноватого тела, причем опухоли, локализирующиеся в области головки и хвоста железы, обычно легче прощупываются, чем опухоли, исходящие из ее тела. Пальпация измененной поджелудочной железы необходимо проводить в положении больного и стоя, и лежа. При этом, чтобы иметь более веские основания считать прощупываемое тело поджелудочной железой, нужно уточнить его отношение к окружающим органам — желудку, печени, селезенке с помощью отчасти перкуссии и другими дополнительными методами исследования, в частности рентгенологическим.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



Содержание

3 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ОБЗОРЫ

- 4 **Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная, А. А. Супрун

- 15 **Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку**

Т. М. Христич, Д. О. Гончарюк

- 20 **Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите**
В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

- 25 **Хирургическое лечение хронического панкреатита: уровень развития**
M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 32 **Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит**
О. О. Крылова
- 39 **Эндоскопическая и радиохирургическая диагностика и лечение панкреатобилиодигестивных кровотечений**
В. И. Мамчич, С. В. Верещагин, М. А. Чайка
- 47 **Статистическая характеристика объемов и структуры госпитализаций и лечения больных с острым и хроническим панкреатитом в хирургических отделениях Кемеровской области**
В. И. Подолужный, В. А. Пельц, И. А. Радионов
- 52 **Дигностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью**
Т. И. Вьун, Л. М. Пасиешвили

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

- 60 **Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций (compliance) как важный фактор повышения эффективности лечения (на примере кислотозависимых заболеваний)**
Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина
- 70 **Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич
- 82 **Условия публикации**

Contents

PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

REVIEWS

- Evidence-based pancreatology 2018 (review of research results on diseases and exocrine pancreatic insufficiency)**
N. B. Gubergits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, E. V. Berezhnaya, O. O. Suprun

- Comorbidity of chronic pancreatitis and metabolic syndrome: mechanisms of development**

T. N. Hristich, D. O. Hontsariuk

- New aspects of formation and progression of pancreatic fibrosis in pancreatitis**
V. A. Akhmedov, O. V. Gaus

LECTURES

- Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art**
M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

ORIGINAL RESEARCH

- Functional state of pancreas in patients with chronic pancreatitis**
O. O. Krylova
- Endoscopic and radiosurgical diagnostics and treatment of biliodigestive bleeding**
V. I. Mamchich, S. V. Vereshchagin, M. A. Chaika
- Statistical characteristics of number and structure of hospitalizations and treatment of patients with acute and chronic pancreatitis in the surgical departments in Kemerovo region**
V. I. Podoluzhnyi, V. A. Pelts, I. A. Radionov
- Diagnostic and prognostic value of polymorphism of candidate genes of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertension**
T. I. Viun, L. M. Pasiyeshvili

NOT ONLY PANCREATOLOGY

- Adherence of patients to medical recommendations (compliance) as an important factor in increasing the effectiveness of treatment (by example of acid-dependent diseases)**
Y. S. Tsimmerman, L. G. Vologzhanina
- Engilen: from different therapeutic possibilities to effective clinical use**
N. B. Gubergits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, G. M. Lukashevich

Terms of publication



Уважаемые коллеги!

Во второй номер Вестника Клуба Панкреатологов за 2019 год, как обычно, включены информативные и полезные для практики материалы. В нашем обзоре «Доказательная панкреатология 2018» мы отразили наиболее важные, на наш взгляд, результаты исследований в области панкреатологии, опубликованные в 2018 году. Мы постарались написать о различных аспектах: патогенезе, диагностике, лечении заболеваний поджелудочной железы. Отдельно выделены рубрики, посвященные патологии поджелудочной железы у детей, наследственному и аутоиммунному панкреатитам, функциональной недостаточности поджелудочной железы. Надеемся, что обзор последних новостей панкреатологии окажется полезным в научном и практическом отношении.

Обзор проф. Т. Н. Христич с соавт. (Черновцы) посвящен актуальной проблеме — патогенезу сочетания хронического панкреатита и метаболического синдрома. В наш век пандемии ожирения и ассоциированных с ним заболеваний важно разобратся в механизмах развития этой патологии, в частности хронического панкреатита на фоне метаболического синдрома. Авторы глубоко проанализировали эти механизмы, направив врачей на возможные пути лечения.

Очень важен в научном аспекте обзор проф. В. А. Ахмедова с соавт. (Омск) о формировании фиброза поджелудочной железы при панкреатитах. Мы «стоим на пороге» антифибротической терапии в панкреатологии, возлагаем на нее

большие надежды, и без понимания механизмов фиброобразования не сможем добиться позитивных результатов в разработке соответствующих лекарственных средств.

В настоящем номере журнала опубликована лекция проф. М. Kemper et al. (Гамбург, Германия) о современных подходах к хирургическому лечению хронического панкреатита. В Украине хирургия поджелудочной железы находится на высоком уровне, но преимущественно в столице. Изучение лекции проф. М. Kemper et al., на наш взгляд, позволит ознакомиться с европейским опытом и позволит соотнести его с собственным опытом наших хирургов.

Представляют безусловный научный и практический интерес четыре оригинальных исследования, отражающие новые и интересные результаты как в области хирургии (проф. В. И. Мамчич с соавт., Киев; проф. В. И. Подолужный с соавт., Кемерово), так и в области терапии (Е. А. Крылова, Днепр; Т. И. Вьюн с соавт., Харьков).

В разделе «Не только панкреатология» опубликована важная лекция проф. Я. С. Циммермана (Пермь) о значении взаимопонимания между пациентом и врачом для достижения оптимального результата лечения.

Наша статья о составе, особенностях действия и эффективности фитогепатопротектора Энгилена, подкреплённая результатами собственного опыта, будет полезна практическому врачу.

Дорогие коллеги! Желаю всего самого доброго! Успехов!

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

Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляева^{1,2}, А. Е. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Э. В. Бережная², А. А. Супрун¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, ферментная заместительная терапия

Факты в тысячу раз важнее слов.

И. П. Павлов [2]

Мы решили сделать традицией публикацию результатов наиболее значительных исследований, касающихся патологии поджелудочной железы (ПЖ). Часть этих данных, опубликованных в начале 2018 года, мы изложили в нашей статье по доказательной панкреатологии, опубликованной в прошлом году [1]. В настоящей статье продолжим рассказывать о наиболее интересных достижениях в области панкреатологии.

Патогенез заболеваний ПЖ

В последнее время в патогенезе различных заболеваний ПЖ большое значение придается синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. В одноцентровом исследовании с помощью водородного теста с глюкозой изучали частоту СИБР у 35 нехирургических больных хроническим панкреатитом и 31 практически здорового [26]. Частота СИБР у больных составила 15%, тогда как у здоровых его не выявили ни в одном случае. Чаше СИБР имел место при алкогольной этиологии панкреатита, приеме ингибиторов протонной помпы и при наличии внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), а также сахарного диабета (СД). Обнаружено, что похудание было более характерно и выражено при наличии СИБР. Учитывая, что при СИБР снижается эффективность заместительной ферментной терапии, следует своевременно его диагностировать и лечить.

Л. В. Винокурова с соавт. изучали метаболическую активность кишечной микробиоты у взрослых больных муковисцидозом [37]. В исследование были включены 14 пациентов в возрасте 20–34 лет. Изучали уровень С-пептида в крови, содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале и выполняли

фекальный эластазный тест. Тяжелая панкреатическая недостаточность диагностирована у 9 больных, СД — у 3 пациентов. Метаболическая активность кишечной микробиоты была снижена: показатель короткоцепочечных жирных кислот у больных — $(6,03 \pm 4,11)$ мг/г, при норме — $(10,61 \pm 5,11)$ мг/г ($p < 0,05$). У пациентов, которые получали пробиотики, содержание короткоцепочечных жирных кислот приближалось к норме, тогда как у получавших антибиотиков было резко снижено. Выявлена зависимость между показателями фекального эластазного теста и короткоцепочечных жирных кислот. Сделан вывод о необходимости включения в терапию муковисцидоза не только ферментных препаратов, но и пробиотиков.

А. Sheel et al. провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование, продолжавшееся 3 года, для оценки роли злоупотребления алкоголем и курения в прогрессировании от предполагаемого хронического панкреатита (панкреатита с минимальными изменениями ПЖ) до определенного хронического панкреатита [31]. Обследованы 807 больных, которым выполнена эндоскопическая сонография. У 40 больных выявлены минимальные изменения ПЖ. В процессе наблюдения у 12 (30%) пациентов развился хронический панкреатит, у 5 (12,5%) больных произошла полная регрессия изменений ПЖ, у 23 (57,5%) изменения оставались стабильными (не было ни регресса, ни прогрессирования). Из 12 больных с прогрессированием изменений ПЖ 8 (67%) злоупотребляли алкоголем, 10 (83%) когда-либо курили, причем 9 (75%) продолжали курить в период наблюдения. У 8 (67%) больных с прогрессированием изменений ПЖ развилась ВНПЖ. В среднем период от

выявления минимальных изменений ПЖ до определенного хронического панкреатита составлял 30 месяцев. Среди пациентов с регрессом и стабильными изменениями ПЖ злоупотребление алкоголем и курение имели место достоверно реже, существенно ниже была частота панкреатической недостаточности. 6 (50%) больных с прогрессирующими изменениями ПЖ подверглись хирургическому лечению, 3 (25%) умерли. Таким образом, злоупотребление алкоголем и курение способствуют прогрессированию от панкреатита с минимальными изменениями ПЖ до определенного хронического панкреатита.

Диагностика

С. V. Gil et al. провели одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование для оценки связи между результатами фекального эластазного теста и эндоскопической сонографии ПЖ [15]. В исследование включен 61 пациент с подозрением на хронический панкреатит. «Большие» эндосонографические критерии хронического панкреатита (гиперэхогенные фокусы с тенью и конкременты в вирсунгиановом протоке) соответствовали низким показателям фекальной эластазы 1: соответственно 106 мкг/г и 114 мкг/г.

Сходное одноцентровое исследование выполнено в Румынии [5]. В исследование были включены 42 больных хроническим панкреатитом. Проводили эндосонографию и фекальный эластазный тест. Была найдена корреляция между степенью снижения показателей эластазы 1 и выраженностью структурных изменений ПЖ. Особенно сниженная внешнесекреторная функция ПЖ имела место у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, курильщиков и при расширении вирсунгианова протока. Авторы сделали вывод об информативности результатов фекального эластазного теста как предиктора степени морфологических изменений ПЖ при хроническом панкреатите.

Перекрестное исследование с целью изучения информативности различных диагностических методов для оценки риска развития ВНПЖ при хроническом панкреатите выполнили S. Pongprasobchai et al. [27]. Обследованы 49 больных, которым выполняли фекальный эластазный тест, а затем разделили на группу пациентов с тяжелой (эластаза 1 менее 15 мкг/г; 27 больных) и нетяжелой (эластаза 1 более 15 мкг/г; 22 больных) панкреатической недостаточностью. При тяжелой недостаточности достоверно чаще имели место макроскопически определяемая стеаторея, атрофия ПЖ при компьютерной томографии (КТ) и большее количество эндосонографических критериев хронического панкреатита. Тяжелая недостаточность имела место у всех больных с 7 и более эндосонографическими критериями хронического панкреатита. Соответственно, сделан вывод о том, что появление стеатореи, атрофии ПЖ при визуализации (7 и более эндосонографических критериев хронического панкреатита) свидетельствует о высоком риске тяжелой панкреатической недостаточности.

Аутоиммунный панкреатит

В странах Европы, Азии и в США по-прежнему изучается аутоиммунный панкреатит. Н. W. Lee et al. опубликовали результаты одноцентрового наблюдения течения аутоиммунного панкреатита I типа в большой когорте больных [20]. В исследование были включены 138 пациентов, которых после успешной инициальной терапии кортикостероидами наблюдали не менее двух лет. В исследование не включали больных, перенесших оперативные вмешательства на ПЖ, а также пациентов, лечение которых кортикостероидами было недостаточно эффективным. У 66 (47,8%) больных, несмотря на первоначальный успех терапии, развился рецидив заболевания. Наблюдение продолжалось в среднем 60 месяцев (24–197 месяцев). Среди тех больных, у которых развился рецидив, в 74% случаев этот рецидив диагностирован в течение первых трех лет наблюдения.

В 60% случаев (82 из 138 больных) имело место вовлечение других органов, преимущественно желчных протоков (26,8%). Именно склерозирующий холангит при мультивариантном анализе был независимым фактором риска рецидива ($p < 0,002$). За период наблюдения в 11,6% случаев развилась внешне- и/или внутрисекреторная недостаточность ПЖ, в 23,2% случаев — кальцификация ПЖ. Рак ПЖ не диагностирован ни у одного больного. Авторы сделали вывод о необходимости длительной поддерживающей кортикостероидной терапии, особенно при наличии склерозирующего холангита.

В одноцентровом исследовании было изучено, влияет ли уровень IgG4 крови при установлении диагноза аутоиммунного панкреатита на течение и исход заболевания [25]. В исследование включены 47 пациентов, в 66% случаев уровень IgG4 был повышен в 2 и более раза. Наблюдение длилось в среднем 40 месяцев. У этих больных достоверно чаще выявлялась ВНПЖ (78,9% по сравнению с 46,2% у больных с менее выраженным повышением IgG4; $p = 0,035$). Другие характеристики заболевания (ответ на кортикостероиды, частота рецидивов и вовлечения других органов, эндокринной недостаточности ПЖ) не имели достоверных отличий в двух группах. Все же авторы обращают внимание, что разница в частоте рецидивов приближалась к существенной (36,8% против 15,4%; $p = 0,160$). Вывод: при подъеме уровня IgG4 крови в 2 и более раза необходимо особенно тщательно контролировать внешнесекреторную функцию ПЖ и сам показатель IgG4 для своевременной коррекции лечения.

Наследственный панкреатит

В национальном исследовании наследственного панкреатита в Японии анализировали эпидемиологию и особенности течения заболевания [23]. В исследование включен 271 пациент с наследственным панкреатитом из 100 семей. В 41% случаев обнаружены мутации *PRSS1* (R122H 33%, N29I 8%) и в 37% случаев мутации *SPINK1* (N34S 22%, c.194+2T>C 14%, P45S 1%). Средний возраст появления симптомов составил 17,8 лет. Частота ВНПЖ

и СД были соответственно 16,1% и 5,5% в возрасте 20 лет, 45,3% и 28,2% в возрасте 40 лет. 44% больных выполнено эндоскопическое и/или хирургическое лечение. Частота диагностики рака ПЖ составляла 2,8% в возрасте 40 лет, 10,8% в возрасте 60 лет и 22,8% в возрасте 70 лет. Сделан вывод, что наследственный панкреатит в Японии характеризуется ранним началом клинических проявлений, частым развитием экзокринной недостаточности ПЖ и СД, необходимостью эндоскопического и/или хирургического лечения и повышенным риском развития рака ПЖ. В Японии при наследственном панкреатите чаще имеют место мутации *PRSS1* и *SPINK1*.

Вне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ

Часть работ посвящена ВНПЖ при СД. Опубликован систематический обзор о патогенезе, частоте, диагностике и лечении ВНПЖ у больных СД [35]. Патогенез ВНПЖ при СД не до конца ясен, но основные механизмы представлены на рис. 1. Инсулин стимулирует рост ацинарных клеток ПЖ через инсулиноподобный рецептор фактора роста 1, т. е. оказывает трофический эффект на экзокринную ткань ПЖ. Трофический и иммуностимулирующий эффекты инсулина снижаются при СД. Помимо этого, морфологически особая система кровотока (инсулоацинарная система) обеспечивает функциональное взаимодействие между эндокринной и экзокринной тканью ПЖ, при этом имеет значение стимулирующее и ингибирующее влияние на внешнюю панкреатическую секрецию островковых гормонов. Кроме того, повышенные уровни ингибирующих внешнюю секрецию ПЖ островковых гормонов (глюкагона, соматостатина) дополнительно способствуют развитию ВНПЖ при ХП. Снижение показателей фекальной эластазы 1 у пациентов с СД связано с плохим гликемическим контролем. В формировании ВНПЖ имеет значение диабетическая нейропатия. Кроме того, при СД изменяется высвобождение некоторых гастроинтестинальных гормонов (мотилина, холецистокинина и др.), что также имеет значение для изменения базальной и постпрандиальной секреции ферментов ПЖ. При СД в крови пациентов обнаруживают антитела к панкреатической липазе (у 75% пациентов с СД 1-го типа и у 17% пациентов с СД 2-го типа). В патогенезе ВНПЖ при СД принимает участие генная дисрегуляция. При СД

развивается ангиопатия, приводящая к междольковому фиброзу ПЖ со снижением продукции пищеварительных ферментов.

Исследование J. J. Ross et al. [30] основано на недавних данных об уменьшении продукции трипсина, массы, объема ПЖ при СД 1-го типа. Авторы предположили, что продукция амилазы и липазы также может быть уменьшена при СД 1-го типа, а также у пациентов без СД, но имеющих аутоантитела, характерные для СД 1-го типа. Обследованы 70 больных с СД 1-го типа, у которых заболевание развилось недавно (менее трех месяцев назад); 57 больных с СД 1-го типа, у которых заболевание развилось давно (более трех месяцев назад); 56 пациентов с аутоантителами, характерными для СД 1-го типа, но не больных СД; 110 практически здоровых (без аутоантител и СД) — контрольная группа. Активность амилазы и липазы крови обследованных была достоверно ниже у больных СД 1-го типа, в т. ч. заболевших недавно, по сравнению с теми, кто имел аутоантитела, характерные для СД 1-го типа, но не болел СД. Показатели амилазы и липазы были достоверно ниже в указанных выше группах по сравнению с контролем. Сделан предварительный вывод о том, что снижение продукции панкреатических ферментов может быть предиктором развития и прогрессирования СД 1-го типа.

Исследование B. Lindkvist et al. [21] посвящено частоте ВНПЖ и трофологических нарушений при СД 2-го типа. В открытом рандомизированном перекрёстном исследовании обследованы 315 больных СД 2-го типа, которым выполняли фекальный эластазный тест и исследовали нутритивные показатели. Тяжёлая ВНПЖ диагностирована в 5,2%, умеренная — в 4,9% случаев. Обнаружено снижение показателей эйкозапентаеновой кислоты и 25-гидроксикальциферола в крови пациентов.

Н. R. Prasanna Kumar et al. [28] проводили проспективное перекрёстное исследование больных СД 2-го типа, выполнялся фекальный эластазный тест. Найдены достоверные корреляции между показателями фекальной эластазы 1 и гликозилированного гемоглобина, а также выраженностью ретинопатии.

Интересные данные получены в проспективном исследовании по оценке внешнесекреторной функции ПЖ у больных с функциональной диспепсией [34]. Обследованы 35 пациентов с функциональной диспепсией и 35 практически здоровых без диспептических жалоб. Оценку внешнесекреторной функции проводили с помощью фекального эластазного теста. Показатели фекальной эластазы 1 у больных были достоверно ниже, чем в контроле ($367,47 \pm 43,27$ мкг/г и $502,48 \pm 50,94$ мкг/г соответственно; $p=0,04$). Количество пациентов со сниженными показателями фекального теста было больше в группе функциональной диспепсии, чем в группе практически здоровых. Авторы сделали вывод, что у части больных с предварительным диагнозом функциональной диспепсии жалобы обусловлены ВНПЖ. Это является основанием для проведения фекального эластазного теста, особенно в случаях



Рис. 1. Патогенез развития ВНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017 [35]).

недостаточной эффективности лечения функциональной диспепсии.

Вероятность развития эндокринной недостаточности ПЖ после острого панкреатита изучалась в одноцентровом исследовании J. Tu et al. [36]. Состояние эндокринной функции ПЖ оценивали с помощью определения глюкозы крови натощак и теста толерантности к глюкозе. Проводили сопоставление с результатами КТ (наличие или отсутствие панкреонекроза), тяжестью острого панкреатита, развитием полиорганной недостаточности по данным историй болезни во время пребывания в госпитале. Обследованы 256 больных, у 154 (60,2%) из которых впервые диагностирован СД. У этих пациентов тяжесть панкреатита по шкале APACHE II и Balthazar была достоверно больше, чем у больных без СД после острого панкреатита. Частота панкреонекроза составила соответственно 64,7% и 53,0% ($\chi^2=3,506$, $p=0,06$). Отмечена также более высокая частота развития СД после оперативного лечения панкреонекроза, при наличии полиорганной недостаточности. В группе СД индекс НОМА был существенно выше. Таким образом, факторами риска развития СД после острого панкреатита являются тяжелое течение панкреатита, панкреонекроз и его оперативное лечение, полиорганная недостаточность. Основным механизмом, приводящим к СД после острого панкреатита, по мнению авторов, является инсулинорезистентность.

Обзор литературы за последние 10 лет по проблеме панкреатогенного СД опубликовали N. Ewald et al. [13]. Панкреатогенный СД встречается чаще, чем СД 1-го типа, и часто неправильно интерпретируется. Его следует подозревать в каждом случае впервые выявленного СД. Обследование должно включать изучение жалоб с особым акцентом на симптомы ВНПЖ, показатели глюкозы, С-пептида натощак и после специальной нагрузки, гликозилированного гемоглобина, а если это возможно, то и уровень панкреатического полипептида крови, аутоиммунные маркеры (антитела к островкам и инсулину), тест для оценки экзокринной функции ПЖ, уровень витамина D в крови и методы визуализации ПЖ. При нормальном уровне С-пептида в крови и наличии ВНПЖ необходима заместительная ферментная терапия, которая может способствовать улучшению эндокринной функции ПЖ, предотвратить развитие панкреатогенного СД. При необходимости может быть назначен метформин. В случае сниженных показателей С-пептида показан инсулин. Необходимо иметь в виду возможность снижения продукции глюкогона, что приводит к гипогликемии.

Опубликованы систематический обзор и метаанализ исследований по определению частоты ВНПЖ после острого панкреатита [8]. В метаанализ включены результаты 37 проспективных и рандомизированных исследований с периодом наблюдения за больными не менее 1 месяца (1700 пациентов). Частота ВНПЖ в период пребывания в стационаре составила 62% с постепенным снижением до 35% в периоде наблюдения. Причем после легкого острого панкреатита эта частота была 21%, после

тяжелого панкреатита — 42%. Показатель оказался особенно высоким у больных, перенесших алкогольный острый панкреатит (50%). Результаты фекального эластазного теста реже выявляли панкреатическую недостаточность, чем данные других функциональных исследований (триглицеридного дыхательного теста и т. д.). Результаты метаанализа указывают на необходимость контроля внешней секреции ПЖ после острого панкреатита, т. к. частота ее снижения велика. Эти пациенты нуждаются в заместительной ферментной терапии.

Связь между функциональной недостаточностью ПЖ при хроническом панкреатите и сердечно-сосудистой патологией была предметом изучения проспективного когортного исследования [7], в которое были включены 430 больных хроническим панкреатитом. Диагноз подтверждали с помощью КТ и/или эндоскопической сонографии. Оценивали эндокринную (глюкоза крови натощак, гликозилированный гемоглобин) и экзокринную (триглицеридный дыхательный тест) функции ПЖ. Учитывали частоту кардиоваскулярных событий (острый коронарный синдром, инсульт, заболевания периферических артерий) в течение периода наблюдения, которое длилось в среднем ($8,6 \pm 4,6$) лет. ВНПЖ и СД диагностированы соответственно в 29,3% и 29,5% случаев, причем в 72,4% случаев выявлены и экзо-, и эндокринная недостаточность ПЖ. В целом зафиксированы 45 (10,5%) кардиоваскулярных событий; у 21 пациента развились «большие» кардиоваскулярные события (острый коронарный синдром или инсульт) и у 27 пациентов — клинически значимые периферические кардиоваскулярные события (заболевания периферических артерий). Пациенты с кардиоваскулярными событиями были старше (53,7 против 46,5 лет; $p=0,001$), чаще мужчины (97,8% против 76,9%; $p=0,001$), курильщики (86,7% против 59,7%; $p=0,001$), страдали СД (57,8% против 26,2%; $p=0,001$) и имели ВНПЖ (64,4% против 25,2%; $p<0,001$). При мультивариантном анализе были выделены следующие независимые факторы риска: классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, злоупотребление алкоголем и курение, СД, ВНПЖ. Таким образом, функциональная недостаточность ПЖ является значительным фактором риска сердечно-сосудистой патологии при хроническом панкреатите.

Определенный интерес представляют результаты проспективного исследования по определению частоты ВНПЖ у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию [40]. В исследование включены 100 пациентов старше 18 лет, которые получали антиретровирусную терапию 6 и более месяцев. Им выполняли фекальный эластазный тест. 32% обследованных имели ВНПЖ (фекальная эластаза 1 <200 мкг/г) и 20% имели тяжелую панкреатическую недостаточность (фекальная эластаза 1 <100 мкг/г). Однако не было найдено корреляции между симптомами и показателями фекального эластазного теста. Всем пациентам с низкими показателями была назначена заместительная ферментная терапия, но только 12 больных стали принимать

ферментные препараты. Авторы сделали вывод о целесообразности диагностики ВНПЖ у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, т. к. ферментные препараты могут уменьшить жалобы со стороны пищеварительного тракта и улучшить качество жизни пациентов.

Опубликованы рекомендации по диагностике и лечению ВНПЖ на уровне первичного звена медицинской помощи в Канаде [11]. Наиболее характерными симптомами ВНПЖ являются стеаторея, т. е. объемный жирный стул; снижение массы тела и дефицит жирорастворимых витаминов и других микронутриентов. Заместительная терапия ферментными препаратами может облегчить симптомы и предотвратить осложнения ВНПЖ. Диагностика ВНПЖ и инициация заместительной терапии обычно находятся в сфере ответственности гастроэнтеролога. Тем не менее врачи первичной медицинской помощи также могут заподозрить ВНПЖ и принимать участие в долгосрочном лечении пациентов, уже проконсультированных специалистом. В рекомендациях группа канадских гастроэнтерологов провела анализ литературы и разработала практические рекомендации по диагностике и лечению ВНПЖ. Эти рекомендации содержат основные позиции по выявлению пациентов, подверженных риску ВНПЖ, ее диагностике и совместному лечению с гастроэнтерологами.

F. Antonini et al. опубликовали систематический обзор о патогенезе, диагностике и лечении ВНПЖ после резекции желудка [4]. Основные патогенетические механизмы панкреатической недостаточности после резекции желудка следующие:

- нарушение релаксации желудка вследствие отсутствия физиологических рефлексов;
- отсутствие адекватной желудочной секреции для обеспечения стимуляции внешней секреции ПЖ;
- быстрое опорожнение культи желудка и асинхронизм между поступлением химуса и желчи, панкреатического секрета в тонкую кишку;
- СИБР в тонкой кишке;
- денервация ПЖ вследствие ваготомии и диссекции лимфатических узлов.

После резекции по Бильрот I панкреатическая недостаточность развивается реже, т. к. меньше, чем после резекции по Бильрот II, выражен асинхронизм пассажа химуса и желчи, панкреатического секрета.

Среди диагностических тестов оптимальным является фекальный эластазный тест как достаточно информативный и доступный на практике.

После резекции желудка пациентам следует рекомендовать частый дробный прием пищи, необходимо назначение ферментных препаратов в виде минимикросфер в дозе 40–50 тыс. ЕД на основной прием пищи. При ускорении эвакуации из желудка рекомендуется открыть капсулу и смешать минимикросферы с пищей. В ряде случаев для оптимизации эффекта ферментных препаратов целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы. При тяжелой ВНПЖ больные нуждаются в приеме жирорастворимых витаминов.

Течение хронического панкреатита

Китайские панкреатологи провели одноцентровое исследование, целью которого было сравнить течение алкогольного и идиопатического хронического панкреатита [16]. В исследование включены 2037 больных. Среди них 19,8% (404) страдали алкогольным и 80,2% (1633) — идиопатическим хроническим панкреатитом. При алкогольном панкреатите чаще и раньше развивались СД, стеаторея, кальцификация ПЖ, билиарные стриктуры (рис. 2). Не было существенной разницы в частоте развития аденокарциномы ПЖ. После выявления кальцификации ПЖ при алкогольном панкреатите чаще развивались внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ (рис. 3).

Интересные результаты получены в популяционном когортном исследовании, в котором анализировали естественное течение хронического панкреатита [22]. В исследование включены 89 больных с определенным хроническим панкреатитом (46 с алкогольным и 43 с панкреатитом другой этиологии). Наблюдение длилось до летального исхода или до потери связи с пациентом. Средний возраст диагностики составлял 56 лет. 56% больных — мужчины.

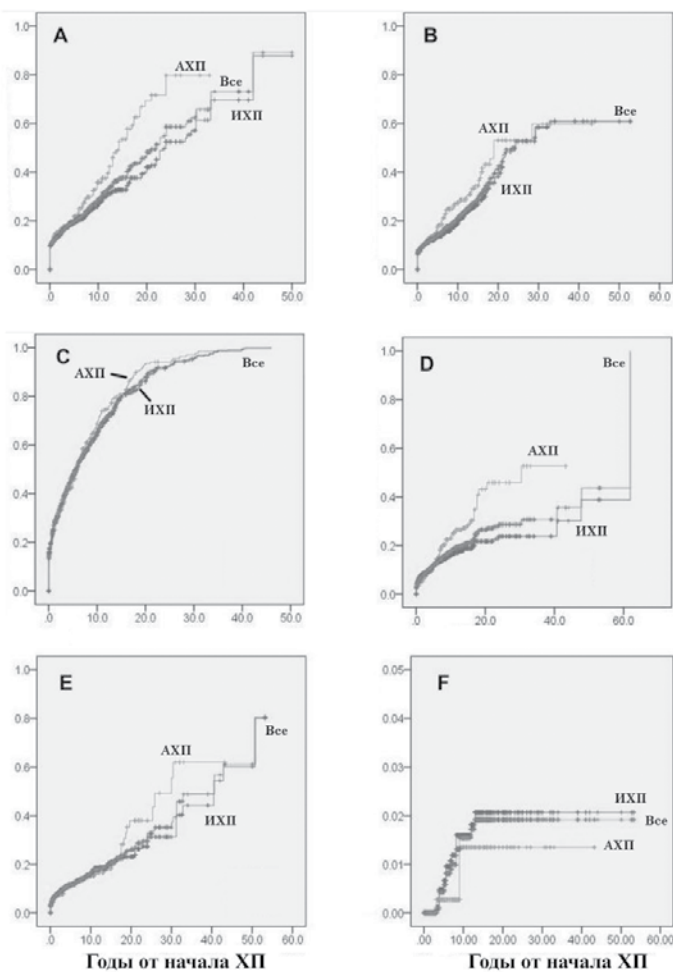


Рис. 2. Кумулятивный уровень после начала хронического панкреатита (по L. Nao et al., 2018 [16]): А — СД; В — стеатореи; С — кальцификации ПЖ; D — псевдокист ПЖ; E — билиарных стриктур; F — рака ПЖ; АХП — алкогольный хронический панкреатит; ХП — хронический панкреатит; ИХП — идиопатический хронический панкреатит.

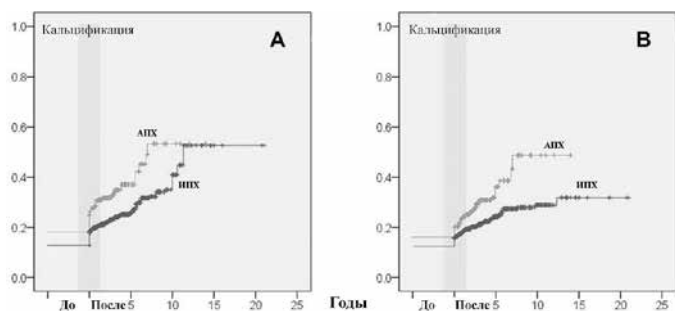


Рис. 3. Кумулятивные уровни после выявления кальцификации ПЖ (по L. Nao et al., 2018 [16]): А — СД; В — стеатореи; АХП — алкогольный хронический панкреатит; ИХП — идиопатический хронический панкреатит.

Во время наблюдения в течение 10 лет 68 (76%) больных испытывали абдоминальную боль. Но только 27 из 89 больных (30%) нуждались в каком-либо инвазивном вмешательстве: в 23% случаев выполнены эндоскопические пособия и в 11% случаев применили хирургическое лечение. У пациентов с алкогольным панкреатитом значительно чаще, чем при неалкогольном панкреатите (во всех случаях $p < 0,05$) имели место боль (87% против 65%), рецидивирующий острый панкреатит (44% против 23%), псевдокисты ПЖ (41% против 16%), ВНПЖ (60% против 21%) и ежегодные госпитализации (0,79 против 0,25). Совокупный риск развития СД, кальцификации ПЖ, хирургического вмешательства и общей выживаемости был аналогичным для алкогольного и неалкогольного панкреатита. Выводы: алкогольный хронический панкреатит протекает тяжелее, чем панкреатит другой этиологии.

Заболевания ПЖ у детей

Опубликованы согласительные рекомендации Североамериканского и Европейского обществ педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) по питанию детей с панкреатитами [3]. Отмечено, что данные литературы о питании при панкреатите у детей ограничены. У детей с легким острым панкреатитом более эффективно раннее энтеральное питание. Такое же питание целесообразно при тяжелом остром панкреатите, если позволяет состояние больного; энтеральное питание является предпочтительным по сравнению с парентеральным питанием. Дети с рецидивирующим острым панкреатитом должны постоянно получать диетическое питание. Дети с хроническим панкреатитом нуждаются в постоянной оценке трофологического статуса, внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ и в соответствующем питании. В будущих исследованиях должны быть рассмотрены пробелы в знаниях, в частности касающиеся оптимального питания при остром панкреатите у детей, роли диеты при повторных атаках панкреатита, методов мониторинга для выявления трофологической недостаточности при хроническом панкреатите и факторов риска, которые predispose к снижению нутритивных показателей у детей.

Обнадёживающие результаты получены в мультицентровом исследовании эффективности Ивакафтора у больных с муковисцидозом в возрасте 1–2 лет [29]. Ивакафтор — это пероральный препарат, который увеличивает ионную функцию CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — белка, участвующего в транспорте ионов хлора через мембрану клетки. В исследование включены 7 пациентов, которые получали 50–75 мг (в зависимости от массы тела) Ивакафтора каждые 12 часов в течение трех дней (группа А) и 18 пациентов, которые получали 50 мг Ивакафтора 2 раза в сутки в течение 24 недель (группа В). В 74% случаев в группе В развился побочный эффект в виде кашля, но он не требовал отмены препарата. В группе В после лечения отмечено достоверное улучшение показателей хлоридов в поте, трипсиногена, амилазы, липазы крови и фекальной эластазы 1. Сделан вывод о том, что Ивакафтор — эффективное и безопасное средство лечения муковисцидоза. Вероятно, в случае раннего начала лечения он способствует сохранению внешнесекреторной функции ПЖ.

В Польше проведено одноцентровое исследование влияния наличия *pancreas divisum* на течение хронического панкреатита у детей [38]. В исследование включены 327 больных. *Pancreas divisum* выявлена у 34 (10,4%) детей. При этом панкреатит развивался раньше, выше была частота обострений и кальцификации ПЖ, чаще проводилось эндоскопическое лечение, в т. ч. стентирование вирсунгианова протока, а также оперативное лечение. Частота внешнесекреторной недостаточности была сходной у детей с *pancreas divisum* и без нее, а частота СД — выше у больных хроническим панкреатитом без *pancreas divisum*. Сделан вывод о более тяжелом течении панкреатита при наличии *pancreas divisum* (больше частота обострений, необходимость в эндоскопическом и хирургическом лечении).

Одноцентровое исследование, проведенное в Финляндии, подтвердило связь между ВНПЖ и развитием СД у детей [19]. Показатели фекального эластазного теста у детей при диагностике впервые выявленного СД 1-го типа были достоверно ниже, чем в контрольной группе (без СД). Однако этой разницы не было раньше — при первом выявлении аутоантител к островкам. Авторы предположили, что внешнесекреторная функция ПЖ снижается после формирования аутоантител. Полученные данные требуют проведения дальнейших исследований.

J. Garah et al. обследовали 27 детей (1 месяц – 18 лет) с транзиторной ВНПЖ [14]. Средний возраст диагностики (использовали фекальный эластазный тест) транзиторной панкреатической недостаточности составил 5,3 года. Контролировали динамику показателей фекальной эластазы 1, показателей нутритивного статуса, а также рост и массу тела пациентов. Средний период нормализации результатов фекального эластазного теста — 11,8 месяцев (2–36 месяцев). У всех пациентов при сонографии не выявлено изменений со стороны ПЖ. Кроме того, ни у одного из обследованных не было

серологических маркеров целиакии. Всем детям были назначены препараты ферментов ПЖ до нормализации показателей фекальной эластазы 1. По мнению авторов, транзиторная панкреатическая недостаточность может быть связана с неизвестным инфекционным агентом. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Лечение

Ж. Е. Domínguez-Munoz et al. опубликовали рекомендации по питанию при ВНПЖ [10]. По мнению авторов, мальнутриция при панкреатической недостаточности является не только ее следствием, но и результатом злоупотребления алкоголем, нарушения транзита по пищеварительному тракту. Мальнутриция при хроническом панкреатите ассоциируется с остеопорозом, саркопенией, низким качеством жизни и высокой летальностью. Больные нуждаются в наблюдении с оценкой антропометрических и нутритивных показателей. Основные направления лечения — полноценное питание и постоянный прием адекватных доз минимикросферического ферментного препарата (40–50 тыс. ЕД на основной приём пищи и 20–25 тыс. ЕД на промежуточный приём пищи).

Ж. Е. Domínguez-Munoz et al. провели ретроспективное исследование влияния заместительной ферментной терапии на выживаемость больных с нерезектабельным раком ПЖ [9]. Внешнесекреторная недостаточность при раке ПЖ чаще развивается вследствие обструкции опухолью панкреатического протока. Обследованы 160 пациентов, все они получали химиотерапию. Больные были разделены на две

группы: группа 1 (86 пациентов) — только химиотерапия; группа 2 (74 пациента) — химиотерапия + заместительная ферментная терапия. Выживаемость в группе 2 составила 189 дней, а в группе 1 — 95 дней ($p < 0,001$). Кроме того, заместительная ферментная терапия также была независимым фактором удлинения продолжительности жизни больных с неоперабельным раком ПЖ.

Опубликованы результаты исследования по оценке экономической выгоды приверженности больных с ВНПЖ лечению ферментными препаратами [17]. В ретроспективное исследование включали больных с хроническим панкреатитом, раком ПЖ и перенесших резекцию ПЖ (панкреатэктомию), которым минимум дважды назначались ферментные препараты. Наблюдение продолжалось в течение года с первого назначения. Среди 5358 больных 35,9% подверглись хирургическому лечению. Приверженность ферментной терапии составила 48% при хроническом панкреатите, 52% при раке ПЖ, 52% у больных после хирургического лечения. Подавляющая часть пациентов (около 70%) прекратили прием ферментных препаратов в течение года после назначения. Доказано, что пациенты, придерживающиеся назначений, реже госпитализируются, и у них реже возникает необходимость в экстренной медицинской помощи.

Особого внимания заслуживает лечение ВНПЖ при СД. Преимущества в отношении эффективности и безопасности имеет минимикросферический ферментный препарат (Креон). Важно, что результатом терапии является не только компенсация снижения панкреатической секреции, но и улучшение течения СД (табл. 1.).

Таблица 1

Эффективность и безопасность Креона в лечении ВНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017) [35]

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
N. Ewald et al., 2007 [12]	Проспективное мультицентровое	Креон/плацебо	Повышение уровня витамина D в группе Креона и повышение уровня витамина E в крови в обеих группах во время периода наблюдения. Снижение частоты лёгкой и умеренной гипогликемии в группе Креона на 16-й неделе	Сходные в обеих группах (головная боль, инфекции, диарея, диспепсия)
F.K. Knop et al., 2007 [18]	Открытое	Креон/стандартное питание	Общий глюкагоно-подобный пептид 1 ($(7,8 \pm 1,2)$ нМ против $(5,3 \pm 1,6)$ нМ, $p = 0,01$) и общий инсулинотропный полипептид ((375 ± 77) нМ против (270 ± 84) нМ, $p = 0,04$) увеличились после назначения Креона по мере повышения уровня инсулина крови и общей секреции инсулина	Нет указания на побочные эффекты
D.C. Whitcomb et al., 2016 [39]	Анализ после окончания рандомизированного клинического исследования	Креон/плацебо	Увеличение индекса абсорбции жира от начала исследования при СД составило 36% (18,6%) в группе Креона и 7,5% (12,3%) в группе плацебо ($p < 0,0001$). Изменение коэффициента абсорбции азота от начала исследования при СД составило 33,4% (30,5%) в группе Креона и 3,7% (29%) в группе плацебо ($p < 0,0002$). Среднее изменение обоих коэффициентов в группе Креона было достоверно выше, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$)	У большинства больных СД побочных эффектов не было. Однако у одного больного СД в группе Креона изменился и участился стул, контроль гликемии стал неадекватным. У одного пациента с СД регистрировались эпизоды гипер- и гипогликемии

U. C. Bang et al. провели исследование типа случай-контроль, в которое вошли 4807 пациентов с хроническим панкреатитом [6]. Наблюдение длилось до 20 лет. Больные были разделены на две группы: получавшие и не получавшие статины. Применение статинов ассоциировалось со снижением прогрессирования хронического панкреатита и меньшим риском развития рака ПЖ (рис. 4).

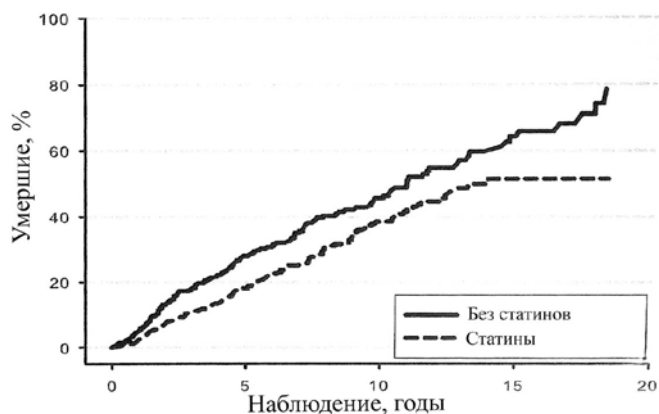


Рис. 4. Доля умерших больных ХП в процессе наблюдения (по U. C. Bang et al., 2018 [6]).

В одноцентровом исследовании, проведенном в Японии, изучены ближайшие и отдаленные результаты операции Фрея при хроническом панкреатите [32]. В исследовании участвовали 11 мужчин и 1 женщина с хроническим панкреатитом, которым была выполнена операция Фрея (91,7% против 8,3%, средний возраст $(50,3 \pm 6,8)$ года). Панкреатит был вызван алкоголем у 9 (75%) пациентов и был идиопатическим у 3 (25%) пациентов. Средний период наблюдения составил $(82,5 \pm 46,5)$ месяцев (диапазон 16,9–152,1) месяца). Операционной летальности не было. При выписке из стационара абдоминальной боли не было ни в одном случае. Не было случаев впервые диагностированного СД после операции, у 1 пациента (8,3%) развилась ВНПЖ. В периоде наблюдения у всех пациентов повысился индекс массы тела. При долгосрочном наблюдении только у 1 пациента возобновилась абдоминальная боль. Вывод: результаты наблюдения за пациентами, которым выполнена операция Фрея, свидетельствуют о том, что это вмешательство безопасно и эффективно в отношении купирования боли.

Подведен итог 35-летнего опыта выполнения дистальной резекции ПЖ по поводу нейроэндокринных опухолей ПЖ в Центре хирургической панкреатологии Падуи (Италия) [24].

Литература:

1. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В., Рахметова В. С. Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). Вестник Клуба панкреатологов. 2018. № 2. С. 12–20.

По поводу нейроэндокринных опухолей ПЖ выполнено 82 дистальные резекции ПЖ. В 48 случаях опухоли были нефункционирующими, а в 34 случаях — функционирующими, из них 25 — инсулиномы. СД после операции развился в 19,5%, а ВНПЖ — в 6% случаев. 20-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 75%. Через 5 лет умерли менее 15% оперированных и 40% неоперированных больных ($p < 0,001$).

A. Szentesi et al. провели анализ активности исследовательской работы в области гастроэнтерологии и отметили, что исследования по панкреатитам проводятся все реже (рис. 5) [33]. Особенно это касается работ по панкреатитам и раку ПЖ. Увеличивается только количество работ в области диабетологии. Мы приводим эту публикацию 2016 года ввиду ее особой важности. Авторы сделали вывод о том, что панкреатология находится в реальной опасности. Присоединяемся к их мнению.

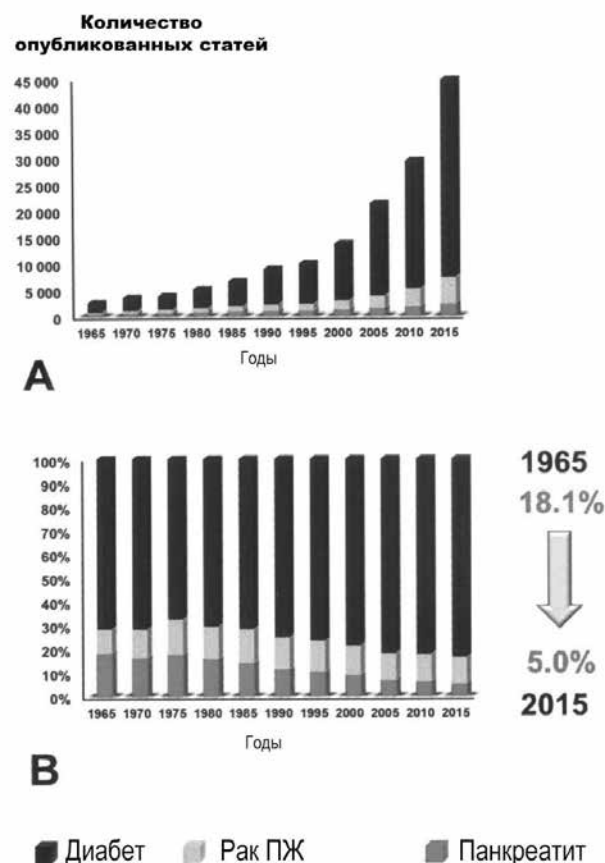


Рис. 5. Опубликованные статьи по болезням ПЖ (по A. Szentesi et al., 2016 [33]).

2. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / Авт. композиции Я. С. Циммерман: 4-е изд., доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
3. Abu-El-Haija M., Werlin S. L., Freeman A. J., Georgieva M., Jojkic-Pavkov D., Kalnins D., Kochavi B., Koot B. G. P., Van Biervliet S., Walkowiak J., Wilschanski M., Morinville V. D. Nutritional considerations in

- pediatric pancreatitis: a position paper from the NASPHAN Pancreas Committee and ESPHAN Cystic Fibrosis/Pancreas. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 67, No 1. P. 131–143.
4. Antonini F., Crippa S., Falconi M., Macarri G., Pezzilli R. Pancreatic enzyme replacement therapy after gastric resection: an update. *Dig. Liver Dis.* 2018. Vol. 50, No 1. P. 1–5.
 5. Balaban D. V., Robu G., Zoican A., Ciochina M., Jinga M. Does fecal elastase correlate with EUS morphologic alterations of chronic pancreatitis? *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S172.
 6. Bang U. C., Watanabe T., Bendtsen F. The relationship between the use of statins and mortality, severity, and pancreatic cancer in Danish patients with chronic pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 30, No 3. P. 346–351.
 7. De La Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Lopez-Lopez A., Prada-Ramallal G., Iglesias-Garcia J., Larino-Noia J., Nieto-Garcia L., Dominguez-Munoz J. E. Effect of pancreatic exocrine and endocrine insufficiency in cardiovascular events in patients with chronic pancreatitis (CP). A prospective cohort study. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S170–S171.
 8. De La Iglesia-Garcia D., Huang W., Baston-Rey I., Calvino-Suarez C., Larino-Noia J., Iglesias-Garcia J., Shi N., Zhang X., Cai W., Moore D., Szatmary P., Nunes Q. M., Mukherjee R., Sum X., Singh V. K., Xia Q., Dominguez-Munoz J. E., Sutton R. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, No 4 (Suppl.). P. S102.
 9. Dominguez-Munoz J. E., Nieto-Garcia L., Lopez-Diaz J., Larino-Noia J., Abdulkader I., Iglesias-Garcia J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 534.
 10. Dominguez-Munoz J. E., Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 47, No 1. P. 95–106.
 11. Durie P., Baillargeon J.-D., Bouchard S., Donnellan F., Zepeda-Gomez S., Teshima C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in primary care: consensus guidance of a Canadian expert panel. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018. Vol. 34, No 1. P. 25–33.
 12. Ewald N., Bretzel R. G., Fantus I. G., et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23. P. 386–391.
 13. Ewald N., Hardt P., Andersen D. Pancreatogenic diabetes: peculiarities in diagnosis and treatment. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, No 4 (Suppl.). P. S39–S40.
 14. Garah J., Rosen I., Shaoul R. Transient exocrine pancreatic insufficiency in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66 (Suppl. 2). P. 257.
 15. Gil C. V., Luque R. S., Viedma B. L., Portugues M. U., Munoz J. R., Rincon L. Role of faecal elastase in predicting echoendoscopic findings in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S111.
 16. Hao L., Wang L. S., Liu Y., Wang T., Guo H. L., Pan J., Wang D., Bi Y. W., Ji J. T., Xin L., Du T. T., Lin J. H., Zhang D., Zeng X. P., Zou W. B., Chen H., Xie T., Li B. R., Liao Z., Cong Z. J., Xu Z. L., Li Z. S., Hu L. H. The different course of alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis: a long-term study of 2,037 patients. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No 6. e0198365.
 17. Khandelwal N., Wang S., Johns B., Vora J., Castelli-Haley J., Singh V. K. Economic impact of treatment adherence in exocrine pancreatic insufficiency (EPI) patients treated with pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). *Value in Health.* 2018. Vol. 21 (Suppl.). P. S85–S86.
 18. Knop F. K., Vilsboll T., Larsen S., et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E324–E330.
 19. Kondrashova A., Nurminen N., Lehtonen J., Hyoty M., Toppari J., Ilonen J., Veijola R., Knip M., Hyoty H. Exocrine pancreas function decreases during the progression of the beta-cell damaging process in young prediabetic children. *Pediatric Diabetes.* 2018. Vol. 19, No 3. P. 398–402.
 20. Lee H. W., Moon S.-H., Kim M.-H., Cho D. H., Jun J. H., Nam K., Song T. J., Park D. H., Lee S. S., Seo D.-W., Lee S. K. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No 8. P. 967–977.
 21. Lindkvist B., Nilsson C., Kvarnström M., Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover study. *Pancreatology.* Vol. 18. 2018. P. 550–558.
 22. Machicado J. D., Chari S. T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 39–45.
 23. Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Nakano E., Kume K., Inui A., Shimizu T., Takeyama Y., Nio M., Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No 1. P. 152–160.
 24. Milanetto A. C., Menato R., Lio V., Pedrazzoli S., Pasquali C. 35 years of distal pancreatectomy for neuroendocrine neoplasms in a single centre. *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, Iss. 4 (Suppl.). P. S157.
 25. Nayar M., Oppong K., Leeds J., Bekkali N., Tsang P. Does IGG4 level at the time of diagnosis correlate with outcome in IGG4-related disease? *Gut.* 2018. Vol. 67 (suppl.). P. A153.
 26. Ni Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M., Ryan B. M., Duggan S. N., Conlon K. C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, Iss. 4. P. 379–385.
 27. Pongprasobchai S., Thanathane P., Pausawasdi N., Prachayakul V., Leelakusolvong S., Tanwandee T.

- Clinical, radiological, and endosonographic features to predict severe pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis: a cross-sectional study. *J. Med. Ass. Thailand*. 2018. Vol. 101, No 5. P. 643–650.
28. Prasanna Kumar H. R., Basavana Gowdappa H., Tejashwi Hosmani, Tejashri Urs. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 22, No 1. P. 121–125.
 29. Rosenfeld M., Wainwright C. E., Higgins M., Wang L. T., McKee C., Campbell D., Tian S., Schneider J., Cunningham S., Davies J. C., ARRIVAL study group. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2018. Vol. 6, No 7. P. 545–553.
 30. Ross J. J., Wasserfall C., Perry D. J., Mcgrail K. M., Posgai A. L., Brusko T. M., Schatz D., Haller M. J., Atkinson M. A., Ocala F. L., Gainesville F. L. Exocrine pancreatic function as a novel biomarker in pre-T1D. *Diabetes*. 2018. Vol. 67 (Suppl.). P. A412–A413.
 31. Sheel A., Baron R., Ramesh J., Ghaneh P., Raraty M., Yip V., Sutton R., Campbell F., Farooq A., Halloran C., Neoptolemos J. Alcohol excess and continued smoking are risk factors for progression from minimal change chronic pancreatitis to established chronic pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S103–S104.
 32. Suzumura K., Hatano E., Okada T., Asano Y., Uyama N., Nakamura I., Hai S., Fujimoto J. Short- and long-term outcomes of the Frey procedure for chronic pancreatitis: a single-center experience and summary of outcomes in Japan. *Surgery Today*. 2018. Vol. 48, No 1. P. 58–65.
 33. Szentesi A., Toth E., Balint E., Fanczal J., Madacsy T., Laczko D., Ignath I., Balazs A., Pallagi P., Maleth J., Rakonczay Z. Jr., Kui B., Illes D., Marta K., Blasko A., Demcsak A., Parniczky A., Par G., Godi S., Mosztbacher D., Szucs A., Halasz A., Izbeki F., Farkas N., Hegyi P., Hungarian Pancreatic Study Group. Analysis of research activity in gastroenterology: pancreatitis is in real danger. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No 10. e0165244.
 34. Tahtaci M., Koseoglu H., Alisik M., Tayfur Yurekli O., Tahtaci G., Erel O., Ersoy O. Association of low fecal elastase-1 and non-ulcer dyspepsia. *J. Clin. Med.* 2018. Vol. 7, No 6.
 35. Talukdar R., Reddy D. N. Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes: therapeutic implications. *J. Assoc. Physicians India*. 2017. Vol. 65, No 9. P. 64–70.
 36. Tu J., Yang Y., Zhang J., Yang Q., Lu G., Li B., Tong Z., Ke L., Li W., Li J. Effect of the disease severity on the risk of developing new-onset diabetes after acute pancreatitis. *Medicine*. 2018. Vol. 97, No 22. P. e10713.
 37. Vinokurova L., Baimakanova G., Krasovsky S., Silvestrova S., Varvanina G., Dubtsova E., Bordin D. Functional insufficiency of the pancreas and the metabolic activity of the microbiota in cystic fibrosis adults patients. *Pancreatolgy*. 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S54.
 38. Wejnarska K., Kolodziejczyk E., Rygiel A. M., Bal J., Oracz G. Does the pancreas divisum reflect the clinical course of chronic pancreatitis in children? *Pancreatolgy*. 2018. Vol. 18, Iss. 4 (suppl.). P. S22.
 39. Whitcomb D. C., Bodhani A., Beckmann K., et al. Efficacy and safety of pancrealipase/pancreatin in patients with exocrine pancreatic insufficiency and a medical history of diabetes mellitus. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 676–686.
 40. Yilmaz A., Hagberg L. Exocrine pancreatic insufficiency is common in people living with HIV on effective antiretroviral therapy. *Infectious Diseases*. 2018. Vol. 50, No 3. P. 193–199.

УДК 616.37-008.64-071]:001.5«2018»

doi: 10.33149/vkp.2019.02.01

RU Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляева^{1,2}, А. Е. Клочков¹, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Э. В. Бережная², А. А. Супрун¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, ферментная заместительная терапия

В статье проведен подробный обзор результатов исследований в области панкреатологии, опубликованных в

2018 году. Отдельные разделы обзора посвящены патогенезу, диагностике, течению панкреатитов, лечению, а также аутоиммунному, наследственному панкреатиту, патологии поджелудочной железы у детей и их лечению. При изучении патогенеза панкреатитов большое внимание уделяется генетическим маркерам панкреатитов, а также роли синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке как в отношении ухудшения течения панкреатита, так и в отношении недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии. Продолжается изучение места злоупотребления алкоголем и курения в патогенезе патологии поджелудочной железы.

Развивается диагностика. Наиболее современным методом остается эндосонография, которая обладает большей информативностью по сравнению с другими методами.

Ряд исследований посвящены изучению внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы как при панкреатитах, опухолях поджелудочной железы, так и при функциональной диспепсии, ВИЧ-инфекции.

Все чаще диагностируется аутоиммунный панкреатит, ряд исследований посвящены его диагностике и лечению.

Заболевания поджелудочной железы у детей развиваются преимущественно на фоне генетической предрасположенности. Так же, как у взрослых пациентов, возникает функциональная панкреатическая недостаточность.

Продолжается изучение особенностей действия заместительной ферментной терапии. Проводится оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения патологии поджелудочной железы.

УДК 616.37-008.64-071]:001.5«2018»

doi: 10.33149/vkp.2019.02.01

UA Доказова панкреатологія 2018 (огляд результатів досліджень із захворювань та зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози)

**Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляєва^{1,2}, О. Є. Клочков¹,
Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Е. В. Бережна²,
О. О. Супрун¹**

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

Ключові слова: панкреатологія, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дослідження, стеаторея, цукровий діабет, ферментна замісна терапія

У статті проведено детальний огляд результатів досліджень у галузі панкреатології, опублікованих у 2018 році. Окремі розділи огляду присвячені патогенезу, діагностиці, перебігу панкреатитів, лікуванню, а також аутоімунному, спадковому панкреатиту, патології підшлункової залози у дітей та їх лікуванню.

При вивченні патогенезу панкреатитів велика увага приділяється генетичним маркерам панкреатитів, а також ролі синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці як щодо погіршення перебігу панкреатиту, так і стосовно недостатньої ефективності замісної ферментної терапії. Триває вивчення ролі зловживання алкоголем і паління у патогенезі патології підшлункової залози.

Розвивається діагностика. Найбільш сучасним методом залишається ендосонаграфія, яка є більш інформативною порівняно з іншими методами.

Низка досліджень присвячені вивченню зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності підшлункової залози як при панкреатитах, пухлинах підшлункової залози, так і за функціональної диспепсії, ВІА-інфекції.

Все частіше діагностується аутоімунний панкреатит, ряд досліджень присвячено його діагностиці та лікуванню.

Захворювання підшлункової залози у дітей розвиваються переважно на тлі генетичної схильності. Так само, як у дорослих пацієнтів, виникає функціональна панкреатична недостатність.

Триває вивчення особливостей дії замісної ферментної терапії. Проводиться оцінка безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування патології підшлункової залози.

EN Evidence-based pancreatology 2018 (review of research results on diseases and exocrine pancreatic insufficiency)

**N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{1,2}, A. Ye. Klochkov¹,
G. M. Lukashevich¹, P. G. Fomenko¹, E. V. Berezhnaya²,
O. O. Suprun¹**

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical Center «Medicap», Odessa, Ukraine

Key words: pancreatology, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, studies, steatorrhea, diabetes mellitus, enzyme replacement therapy

The article presents a detailed review of the research results in the field of pancreatology published in 2018. Certain parts of the review are devoted to the pathogenesis, diagnostics, course of pancreatitis, its treatment, as well as autoimmune, hereditary pancreatitis, pancreatic pathology in children, as well as treatment.

In studying the pathogenesis of pancreatitis, attention is paid to genetic markers of pancreatitis along with a role of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, both in terms of worsening of the course of pancreatitis and the lack of effectiveness of enzyme replacement therapy. The study of the role of alcohol abuse and smoking in the pathogenesis of pancreatic pathology is still in progress. Diagnostics is going on. Endosonography remains the most informative method.

A number of studies have been devoted to the studying of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency both upon pancreatitis, pancreatic tumors, and in functional dyspepsia and HIV infection.

Autoimmune pancreatitis is increasingly being diagnosed, a number of studies are devoted to its diagnostics and treatment.

Pancreatic diseases in children develop mainly on the background of genetic predisposition, while functional pancreatic insufficiency occurs in adult patients.

The study of the peculiarities of the effect of enzyme replacement therapy continues. The immediate and remote results of the surgical treatment of pancreatic pathology are assessed.

Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, хронічний панкреатит, кишкова мікробіота, дисбіотичні порушення, корекція дисбіозу

Існує велика кількість досліджень, присвячених механізмам розвитку хронічного панкреатиту (ХП), але недостатньо уваги приділяється розгляду питань про можливу роль підшлункової залози (ПЗ) у виникненні метаболічних та гормональних порушень при ХП у коморбідності з метаболічним синдромом (МС), зважаючи на її універсальність, як органу змішаної секреції [4, 5].

При ХП у зв'язку з порушеннями у діяльності ПЗ ушкоджується як секреторний, так й інкреторний відділи залози, що має значення у регуляції гомеостатичних механізмів. Слід зауважити, що транзиторна гіперглікемія розвивається й при гострому панкреатиті. Це пояснюється набряковими процесами у ПЗ, інгібуючим впливом трипсину на продукцію інсуліну. При розвитку ХП впродовж 3 років розвивається глікемія натще, від 3 до 5 років частіше встановлюється порушення толерантності до глюкози. Якщо терміни перебігу ХП переходять за 5–10 років, може розвинути цукровий діабет (ЦД), який є складовою частиною МС [6].

Отже, саме недостатність ендокринної функції ПЗ клінічно проявляється метаболічними порушеннями через порушення інсулінового механізму регуляції. Інсулін є гормоном, який у здорових осіб викликає вазодилатацію, а в патологічних умовах (при гіперглікемії та гіперінсулінемії) — вазоконстрикцію. Крім того, інсулін активно бере участь в енергетичному та ліпідному обміні [14], у розвитку гіпертензивного синдрому, внаслідок чого збільшується внутрішньоклітинний вміст Ca^{2+} в β -клітинах ПЗ, сприяючи формуванню компенсаторної гіперінсулінемії при ХП. Цей механізм може мати значення у формуванні інсулінорезистентності як основного механізму розвитку МС при ХП. При цьому спочатку знижується чутливість до інсуліну, потім блокуються інсулінові рецептори, а глюкоза й жири, які поступають з їжею, депонуються жировою тканиною [17]. Це також підсилює формування інсулінорезистентності у пацієнтів із ХП, гіперінсулінемія стає постійною. Постійна гіперінсулінемія виснажує секреторний апарат β -клітин, впливає на прогресування порушень вуглеводного обміну

від помірного підвищення концентрації глюкози спочатку натще, а потім — після харчового навантаження і, насамкінець, сприяє розвитку ЦД 2-го типу [20].

З іншого боку, гіперінсулінемія утруднює розпад жирів, що є одним із механізмів, які сприяють розвитку і прогресуванню ожиріння у пацієнтів із ХП. Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини асоціюється з МС. Встановлено, що вісцеральна жирова тканина має більш широку сітку капілярів, ніж жирова тканина іншої локалізації, і безпосередньо з'єднується з порталною системою, відкриваючи можливість для системної дії адипоцитів на тканину не тільки печінки, а й ПЗ, сприяючи розвиткові їхнього стеатозу [10, 11].

Завдяки високій щільності β -адренорецепторів (особливо β_3 -типу), кортикостероїдних та андрогенних рецепторів, а також відносно низької щільності для α_2 -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну формується чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів та низька чутливість до антиліполітичної дії інсуліну (особливо у післяпрандіальному періоді). Такий механізм можливий за коморбідного перебігу ХП із МС із подальшим формуванням ожиріння завдяки тому, що кортизол стимулює кортизолзалежну ліпопротеїніпазу на капілярах жирових клітин верхньої половини тулуба, черевної стінки та на капілярах вісцеральних жирових клітин. Внаслідок збільшується відкладання жиру, розвивається гіпертрофія жирових клітин і абдомінальне ожиріння [19].

Слід зауважити, що паралельно у пацієнтів із ХП може формуватися артеріальна гіпертензія завдяки тому, що не тільки експансія адипозної тканини активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, але й на місцевому рівні (на рівні тканини ПЗ) при ХП порушується регуляторна функція цієї системи. Завдяки такому механізму знижується чутливість до інсуліну, а у подальшому через певний період часу може розвинути ЦД. Його розвитку може сприяти персистенція оксидативного стресу, який впливає на клітинні сигнали, клітинний ріст, проліферацію та експансію внутрішньоклітинного матриксу при ХП [19]. Надлишок

циркулюючого альдостерону пошкоджує функцію β -клітин ПЗ, порушує передачу інсулінового сигналу, підвищує продукцію прозапальних адипокінів жировою тканиною, формує ендотеліальну дисфункцію, що має неабияке значення для розвитку артеріальної гіпертензії при такій коморбідності перебігу ХП. До того ж, разом із інсуліном, глюкозоном, адреналіном та гормонами жирової тканини в регуляції ендокринних процесів при ХП беруть участь глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози, чоловічі та жіночі статеві гормони, значення яких у розвитку стеатозу печінки та ПЗ підкреслюється останніми роками [25].

Відтак, при коморбідному перебігу ХП та МС для клінічної практики (лікування, реабілітації) необхідно протидіяти розвитку та прогресуванню інсулінорезистентності, яка згодом впливає на розбалансування не тільки вуглеводного, але й жирового обміну, сприяє розвитку стеатозу печінки і ПЗ, ендотеліальній дисфункції, атеросклеротичним змінам у серцево-судинній системі, що призводить до тяжких ускладнень. Тим більше, що прояви МС при захворюваннях органів травлення, такі як інсулінорезистентність, дисліпідемія, ожиріння, гемодинамічні порушення, тенденція до гіпокаліємії зустрічаються у 29,1–89,3% випадків. Найбільший відсоток ожиріння встановлено у 89%, дисліпідемії — у 55%, метаболічних змін на ЕКГ — у 45% пацієнтів із ХП у поєднанні з такими гастроентерологічними захворюваннями, як ерозивний гастрит, гастроезофагеальна хвороба, жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит [15].

Крім того, встановлено, що ендокринні порушення ПЗ впливають на зовнішньосекреторну функцію залози, при цьому розвивається її ферментна недостатність, ентеропанкреатичний, а у подальшому трофологічний синдром. Важливо, що такому ж процесу сприяє і ЦД, стеатоз ПЗ, ожиріння (що є складовими МС). Розвиток ентеропанкреатичного синдрому зумовлений зовнішньосекреторною недостатністю, надлишковим бактеріальним ростом у тонкій кишці, дисбіозом товстої кишки. Зі свого боку вважається, що дисбактеріоз також є одним з механізмів розвитку МС [18]. Порушення глибини травлення у дванадцятипалій кишці та інших відділах тонкої кишки сприяє надходженню до кишки залишків їжі, яка не підготовлена до утилізації. Тобто за ферментної недостатності при ХП гідроліз харчових нутрієнтів під дією тонкокишкових та панкреатичних ферментів є недостатнім, що зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок активується протеолітична мікрофлора, яка забезпечує активацію процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатолау).

Такі процеси призводять до дисбіозу з розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення і до зниження противірусного та протипухлинного імунітету, гіповітамінозів. Ранні клінічні симптоми гіповітамінозів B_1 і B_6 з боку травної системи проявляються зниженням апетиту, нудотою, закрепамі. З боку нервової системи клінічними симптомами виступають головний біль, дратівливість, ослаблення пам'яті, сонливість. Крім того, у частини хворих із ХП

(наприклад, при ХП алкогольного генезу, МС) підвищується проникність кишки, що сприяє транслокації ліпополісахариду грамнегативних ентеробактерій у загальний кровотік. Слідом за цим ушкоджується тканина печінки та легень. Підтвердженням такого висновку є експериментальні дослідження, які засвідчують утворення крупних везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулуму ацинарних клітин [8]. Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність завдяки активності ліпополісахариду, що може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із толл-рецепторами (TLR), а саме з TLR4. Зниження кількості TLR4 зменшує ожиріння, яке викликається інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR2, його дефіцит сприяє розвитку діабетичної нефропатії, діабетичних васкулопатій. Саме у таких випадках (особливо за коморбідності ХП із МС) важлива функція мікробіоти як «метаболічного органу», який впливає на енергетичний гомеостаз і контроль за масою тіла, що потребує відповідного аналізу (для правильної тактики лікування). При цьому харчування є ключовим механізмом моделювання кишкового мікробіому, що важливо для формування стратегії медичної реабілітації хворих на ХП із ожирінням [16].

За даними Л. Б. Лазебника та Л. О. Звенігородської (2009) МС є основою поліморбідності в гастроентерології; характеризується змінами структури і функції органів травлення, які зумовлюються мікроциркуляторними порушеннями та відсутністю чіткої клінічної картини, а також перехрестям синдромів. Мікроби можуть впливати на формування харчової поведінки крізь ланцюг «мікробом — кишка — мозок» [9]. Вони синтезують точні аналоги гормонів, які беруть участь у настрої, поведінці пацієнтів із ХП і МС (так, серотонін має «кишкове» джерело утворення) [13]. Отже, мікрофлора кишечника є необхідною для нормального метаболізму, а низькокалорійна дієта (особливо тривала) може змінювати кишкову мікробіоту у негативному напрямку (особливо за коморбідності ХП із МС).

Слід зауважити, що у людини мікробіота по-різному реагує на компоненти їжі, зокрема при довготривалому вживанні продуктів за однаковим складом, що було і є характерним для пацієнтів, які страждають на ХП. При призначенні рекомендацій слід наголошувати на той факт, що такі бактерії, як *Bacteroides*, позитивно корелюють з багатою на білок їжею, а *Prevotella* пов'язана з дієтою, яка багата на клітковину [1]. Зі свого боку, ризик розвитку ожиріння та ЦД 2-го типу встановлено у випадках, коли співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* збільшується [3]. Зниження кількості *Bifidobacterium* спостерігається при ЦД 2-го типу, ожирінні, надлишковій масі тіла. Це важливо для складання та формування проекту індивідуального харчування, тим більше при коморбідності ХП із МС. Але важливим є й те, що рівень *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium prausnitzii* корелює з протизапальною дією [1, 12] і може профілактикувати метаболічні порушення у пацієнтів із ХП за

наявності формування інсулінорезистентності. Зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* встановлено при ЦД 2-го типу [21].

Вважається, що мікрофлора подавляє експресію 4-ангіопетинподібного антагоністу ліпопротеїніпази (ЛПЛ) у відповідь на надлишок прийнятої їжі, збільшує активність ЛПЛ та відкладання жиру в адипоцитах. ЛПЛ відіграє ключову роль у гідролізі тригліцеридів і вивільненні жирних кислот для транспортування до адипоцитів. Після входу в адипоцити жирні кислоти повторно естерифікуються в тригліцериди і зберігаються у вигляді жиру. При цьому жировою тканиною, кишечником, печінкою секретується 4-ангіопетинподібний антагоніст ЛПЛ (FIAF), який попереджає накопичення та зберігання тригліцеридів у вигляді жиру.

Загальновідомо, що аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа (АМРК) є ферментом, який відіграє велику роль в енергетичному гомеостазі. Так, щоб компенсувати енергодефіцит, підвищується активність АМРК, стимулюється окиснення жирних кислот, поглинання глюкози, секреція інсуліну та інгібується синтез холестерину, тригліцеридів та літогенез [26].

Змінений мікробіом хазяїна подавляє активність АМРК, впливаючи на окиснення жирних кислот, і стає фактором формування ожиріння та резистентності до інсуліну [23]. Наприклад, високе засвоєння жиру корелює зі збільшенням грамнегативного/грампозитивного бактеріального коефіцієнту, що може призвести до ендотоксемії і метаболічного стресу та до метаболічних захворювань, якими є ХП та МС. Частіше за все знижується кількість грамнегативних *Bacteroides*-подібних бактерій, представників групи *Eubacterium rectale* і *Clostridium coccoides* та біфідобактерій [24].

Отже, у хворих на ХП із МС і дисбіозом кишечника ендотоксемія, яка може формуватися завдяки мікрофлорі, викликає депресію ретикулоендотеліальної системи, пригнічення протиокисдантної системи захисту, підвищення вмісту модифікованих ліпопротеїдів у крові. Синтез жовчних кислот при цьому зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [7]. Відтак у пацієнтів, які страждають на ХП із МС, формується «хибне» коло:

порушення мікроекології кишечника — накопичення ендотоксинів — порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот — порушення функції печінки — порушення обміну ліпідів — жирові інфільтрації печінки та ПЗ, фіброз печінки — прогресування дисліпідемії — підтримання та прогресування кишкового дисбіозу [2].

Таким чином, роль мікробіоти у метаболічних розладах при ХП можна розглядати у декількох аспектах: як адаптаційний фактор (завдяки, наприклад, інсуліну, панкреатичному поліпептиду), як тригерний фактор, який з іншими ендокринними органами регулює енергетичний обмін, обмін вуглеводів та білків, формуючи інсулінорезистентність, атерогенну дисліпідемію (погіршуючи перебіг ішемічної хвороби серця, сприяючи розвитку абдомінальної ішемічної хвороби у пацієнтів із ХП і МС); як фактор, без якого не може відбуватися процес травлення (зокрема у шлунку, дванадцятипалій та тонкій кишці). Але для клінічної практики дуже важливим є визначення характеру інтестинального дисбіозу у таких пацієнтів. Він поділяється на дефектний, гнильний, ферментний, грибковий та дисбіоз, пов'язаний з порушенням чутливості. Дисбіоз, який асоціюється з надлишковим ростом у тонкій кишці завдяки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, вважають ферментним. Він часто спостерігається і при синдромі подразненого кишечника (що має значення для лікувальних та реабілітаційних заходів у пацієнтів за коморбідності ХП і МС). Оскільки хронічне системне запалення є єдиним механізмом прогресування такої коморбідності, то значення має й зниження або втрата толерантності імунної системи до інтестинальної мікробіоти. При цьому зменшується кількість пробіотичних бактерій, збільшується число потенційних патогенів, змінюється моторика кишечника, розвивається запалення слизової оболонки кишечника. Тому цілком справедливим є подальші дослідження ролі мікробіоти у формуванні коморбідності/мультиморбідності ХП та інших захворювань внутрішніх органів із МС з метою диференційного підходу до лікування, профілактики та реабілітації таких пацієнтів.

Література:

1. Бабак О. Я., Можина Т. А. Кишковий мікробом: склад, функції та терапевтичні можливості. Гастроентерологія. 2018, Т. 52, № 3. С. 65–71.
2. Бабінець Л. С., Коваль Ю. В., Коцаба Ю. Я. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті. Вісник клубу панкреатологів. 2013. № 1. С. 22–23.
3. Бобро Л. Н., Головки Т. В. Особенности микробного пейзажа при нестероидиндуцированных гастропатиях у больных сахарным диабетом. Сучасна гастроентерологія. 2018. № 3. С. 37–41.
4. Бондаренко О. О., Сорочка М. І. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції — від повного забезпечення до всесвітнього визнання проблеми. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. № 3. С. 13–19.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной ассоциации панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой ассоциации, Китай, Шанхай, 27–29 августа 2015 г. Вестник клуба панкреатологов. 2016. № 1. С. 5–15.
6. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н., Бондаренко О. А. Жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: ООО «Лебедь», 2013. 236 с.
7. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Стан оксидативного стресу у хворих із поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеоартрозу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. № 3.
8. Маев И. И., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 105–136.

9. Сірчак Є. С. Сучасні підходи до терапії синдрому подразненого кишечника через призму осі «кишечник — мозок». *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52, № 3. С. 81–91.
10. Степанова Е. В., Кравченко Н. А. Роль ожирения и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе инсулинорезистентности, метаболического синдрома и резистентной гипертензии. *Укр. тер. журн.* 2011. № 4. С. 105–113.
11. Ткач С. М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1. С. 127–130.
12. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н., Петренко В. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2008. № 2. С. 92–96.
13. Фадеенко Г. Д., Просолонко К. А., Дубров К. Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. *Вестник клуба панкреатологов*. 2010. № 1. С. 21–25.
14. Фадєєнко Г. Д., Колеснікова О. В., Соломенцева Т. А. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52, № 3. С. 33–38.
15. Христич Т. М., Гонцарюк Д. О., Телекі Я. М. Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу. *Здоров'я України. Гастроентерологія*. 2017. № 3. С. 2–4.
16. Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит: навчально-методичний посібник. Чернівці, 2018. 172 с.
17. Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Олійник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2017. 248 с.
18. Христич Т. Н. Значение микробиоты в патогенезе метаболических расстройств и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 31–37.
19. Христич Т. Н., Кендзерская Т. Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 8. С. 83–91.
20. Христич Т. Н., Пишак В. П., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы, 2006. 280 с.
21. Ярошенко Л. А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 1. С. 108–112.
22. Cuche G., Cuber J. C., Malbert C. H. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *Am. J. Physiol.* 2000. Vol. 279, No 5. P. G925–930.
23. Karra E., Chandarana K., Batterham R. L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J. Physiol.* 2009. Vol. 95. P. 2698–2709.
24. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonsn: a mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 31. P. 1796–1804.
25. Knauf C., Drougard A., Fourné A., Duparc T., Valet P. Hypothalamic actions of apelin on energy metabolism: new insight on glucose homeostasis and metabolic disorders. *Horm. Metab. Res.* 2013. Vol. 45, No 13. P. 928–934.
26. Sze K. C., Pirola R. C., Apte M. V., Wilson J. S. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014. Vol. 14, No 2. P. 199–215.

УДК 616.37-002.2-008.9-036.1

doi: 10.33149/vkp.2019.02.02

UA Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку

Т. М. Христич¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, хронічний панкреатит, кишкова мікробіота, дисбіотичні порушення, корекція дисбіозу

У статті автори аналізують ряд відомих та можливих механізмів, які беруть участь у формуванні метаболічних порушень при хронічному панкреатиті у коморбідності з метаболічним синдромом. Висвітлюється питання про участь ендокринного апарату підшлункової залози у розвитку інсулінорезистентності при хронічному панкреатиті, а саме роль такого гормону, як інсулін. Представлена

роль даного гормону у розвитку порушень жирового обміну, ожиріння та артеріальної гіпертензії. Автори підкреслюють роль гормонів надниркових залоз, естрогенів у патогенезі обох захворювань. Розглядається питання про значення порушень в ендокринній функції на стан зовнішньої секреції підшлункової залози з наступним розвитком порушень у складі мікробіоти, що також сприяє прогресуванню даних захворювань.

Наводяться дані щодо можливого взаємозв'язку між складом, функціональною активністю інтестинальної мікробіоти та розвитком метаболічного синдрому і хронічного панкреатиту. Висвітлено значимість кишкової мікробіоти у забезпеченні різноманітних процесів життєдіяльності здорової людини, перетравлюванні їжі, а також синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації різноманітних біологічно активних речовин (вітамінів, гормонів, стероїдів, імуноглобулінів) та виведенні токсинів. Аналізується роль мікроорганізмів у формуванні харчової поведінки завдяки функціонуванню осі «інтестинальний мікробіом — кишка — мозок». Викладені сучасні уявлення щодо властивості мікробіоти провокувати формування метаболічних порушень при хронічному панкреатиті. Наводяться дані, що підтверджують зв'язок певних дисбіотичних змін (збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacte-*

roidetes, значне зниження кількості *Bacteroidetes* і зростання чисельності *Firmicutes*) з розвитком ожиріння, появою надлишкової маси тіла, цукровим діабетом 2-го типу — відомими факторами ризику метаболічного синдрому. Висловлюється припущення про можливість попередження формування метаболічного синдрому при хронічному панкреатиті завдяки підвищенню чисельності представників роду *Bifidobacterium* і штамів *Faecalibacterium prausnitzii* у кишечнику.

УДК 616.37-002.2-008.9-036.1

doi: 10.33149/vkp.2019.02.02

RU Хронический панкреатит при коморбидном течении с метаболическим синдромом: механизмы развития

Т. Н. Христич¹, Д. А. Гонцарюк²

¹Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, Черновцы, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: метаболический синдром, хронический панкреатит, кишечная микробиота, дисбиотические нарушения, коррекция дисбиоза

В статье авторы анализируют ряд известных и возможных механизмов, участвующих в формировании метаболических нарушений при хроническом панкреатите в коморбидности с метаболическим синдромом. Освещается вопрос участия эндокринного аппарата поджелудочной железы в развитии инсулинорезистентности при хроническом панкреатите, а именно роль такого гормона, как инсулин. Представлена роль данного гормона в развитии нарушения жирового обмена, ожирения и артериальной гипертензии. Авторы подчеркивают роль гормонов надпочечников, эстрогенов в патогенезе обоих заболеваний. Рассматривается вопрос о влиянии нарушений эндокринной функции на состояние внешней секреции поджелудочной железы с последующим развитием нарушений в составе микробиоты, что также способствует прогрессированию обоих заболеваний.

Приводятся данные о наличии возможной взаимосвязи между составом, функциональной активностью кишечной микробиоты и развитием метаболического синдрома, хронического панкреатита. Раскрыто значение кишечной микробиоты в поддержании различных процессов жизнедеятельности здорового человека, переваривании пищи, а также синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации различных биологически активных веществ (витаминов, гормонов, стероидов, иммуноглобулинов) и выведении токсинов. Анализируется роль микроорганизмов в формировании пищевого поведения посредством оси «интестинальный микробиом — кишечник — мозг». Изложены современные представления о способности микроорганизмов провоцировать формирование метаболических нарушений при хроническом панкреатите. Приводятся данные, подтверждающие связь определенных дисбиотических изменений (увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, снижение количе-

ства *Bacteroidetes* и рост численности *Firmicutes*) с развитием ожирения, появлением избыточной массы тела, сахарного диабета 2-го типа — известными факторами риска метаболического синдрома. Высказывается предположение о возможности предотвращения формирования метаболического синдрома при хроническом панкреатите посредством увеличения численности представителей рода *Bifidobacterium* и штаммов *Faecalibacterium prausnitzii* в кишечнике.

EN Comorbidity of chronic pancreatitis and metabolic syndrome: mechanisms of development

T. N. Hristich¹, D. O. Hontsariuk²

¹Chernivtsi National University n. a. Y. Fedkovych, Chernivtsi, Ukraine

²Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: metabolic syndrome, chronic pancreatitis, intestinal microbiota, dysbiotic disorders, dysbiosis correction

In this article, the authors analyze a number of known and probable mechanisms involved in the formation of metabolic disorders upon chronic pancreatitis in comorbidity with metabolic syndrome. The issue of involvement of pancreatic endocrine apparatus in development of insulin resistance upon chronic pancreatitis, namely, the role of such a hormone as insulin, is highlighted. The role of this hormone in development of disorders of fat metabolism, obesity and arterial hypertension is presented. The authors emphasize the role of adrenal hormones, estrogen in the pathogenesis of both diseases. The issue of effect of endocrine function disorders on the state of external pancreatic secretion with subsequent development of disorders in the microbiota composition is considered (which also contributes to the progression of both diseases).

The data on presence of a possible relationship between the composition, functional activity of the intestinal microbiota and development of metabolic syndrome, chronic pancreatitis are given. The significance of intestinal microbiota in the maintenance of various vital processes of a healthy person, food digestion, as well as synthesis, metabolism, recycling, utilization of various biologically active substances (vitamins, hormones, steroids, immunoglobulins) and elimination of toxins is revealed. The role of microorganisms in the formation of feeding behavior via axis “intestinal microbiome — intestine — brain” is analyzed. Modern ideas on the ability of microorganisms to provoke formation of metabolic disorders upon chronic pancreatitis are presented. The data confirming connection of certain dysbiotic changes (increased ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes*, reduced number of *Bacteroidetes* and increased number of *Firmicutes*) with development of obesity, overweight, type 2 diabetes mellitus (known risk factors of metabolic syndrome) is given. It is suggested to prevent formation of metabolic syndrome in chronic pancreatitis by increasing the number of specimens of *Bifidobacterium* genus and *Faecalibacterium prausnitzii* strains in the intestine.

Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, панкреатические звездчатые клетки, панкреатический фиброгенез, сигнальные пути, внеклеточный матрикс

Хронический панкреатит характеризуется постепенным формированием фиброзной ткани в поджелудочной железе и является ведущим фактором риска развития рака поджелудочной железы [27]. Согласно недавно опубликованным данным, каждый год в США выявляется 48 960 впервые выявленных случаев рака поджелудочной железы и 40 560 человек ежегодно погибают от рака поджелудочной железы [24].

Развитие фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите значительно затрудняет лечение пациентов. В настоящее время убедительно доказано, что наибольшее значение в формировании фиброза ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите играют различные типы эффекторных клеток, такие как фибробласты, миофибробласты и фиброциты [22], при этом фибробласты и миофибробласты служат ключевыми клетками фиброза и отвечают за секрецию внеклеточного матрикса [5].

В представленной обзорной статье освещены современные взгляды на процессы формирования фиброзной ткани в поджелудочной железе у пациентов с хроническим панкреатитом.

Процесс формирования фиброза является динамическим явлением, в ходе которого происходит образование внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах и в областях, где повреждены основные компоненты экзокринной панкреатической функции — ацинарные клетки [12]. В случае развития рака поджелудочной железы происходит активация макрофагов и нейтрофилов, которые, в свою очередь, запускают «каскад» активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8), хемокинов (белок хемоаттрактант моноцитов 1, макрофагальный воспалительный белок 1) и факторов роста, которые дополнительно активируют находящиеся в состоянии покоя панкреатические звездчатые клетки [12]. В свою очередь, активированные панкреатические звездчатые клетки являются основными компонентами развития фиброза у пациентов с хроническим панкреатитом, синтезируя трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов

и ЦОГ-2, что приводит к усиленному синтезу внеклеточного матрикса [3].

В последние годы было доказано, что активированные панкреатические звездчатые клетки начинают секретировать матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, выполняя тем самым двойную функцию — синтезируя и деградируя внеклеточный матрикс [20]. Следовательно, панкреатические звездчатые клетки контролируют баланс между фиброгенезом и деградацией матрикса и способны тем самым регулировать состояние ткани поджелудочной железы, поддерживая сохранение нормальной архитектуры ткани или развитие прогрессирующего фиброза при интенсивной активации.

В настоящее время описано несколько молекулярных сигнальных путей, играющих ключевую роль в активации панкреатических звездчатых клеток — Rho-киназный, митоген-активирующий протеинкиназный (MAPK), трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном SMAD (TGF- β /SMAD), фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K), JAK-STAT-киназный сигнальный путь (JAK — Janus-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции) [11, 19, 21].

Rho-киназный путь

Белки семейства Rho включают в себя RhoA, Rac и Cdc42, которые относятся к молекулам ядра и вызывают стресс-индуцированное образование фиброзных волокон, а также регулирование клеточной адгезии, ремоделирование цитоскелета в ответ на внешние сигналы [11]. У пациентов с хроническим панкреатитом активация панкреатических звездчатых клеток запускает формирование стресс-индуцированного формирования фиброзных волокон с ремоделированием белков цитоскелета в процессе заболевания [16]. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация Rho-киназы регулирует активацию трипсиногена и его высвобождение из ацинусов поджелудочной железы при остром

панкреатите с последующим образованием хемокинов, нейтрофильной инфильтрации с развитием повреждения ткани поджелудочной железы [4]. Применение ингибиторов Rho-киназы, таких как Y-27632 и HA-1077 (фазудил), сопровождается торможением активности панкреатических звездчатых клеток путем уменьшения пролиферации α -SMA (актина гладкой мускулатуры α), хемотаксиса и выработки коллагена I типа в активированной культуре панкреатических звездчатых клеток [17]. Следовательно, имеющиеся экспериментальные данные показывают, что Rho-киназа может служить новой молекулярной мишенью в будущем в лечении больных острым панкреатитом.

JAK-STAT-киназный сигнальный путь

Путь передачи JAK/STAT участвует в регуляции нескольких клеточных функций, таких как пролиферация клеток, дифференцировка и воспалительные реакции [29]. ИЛ-6 является хорошо изученным провоспалительным цитокином, играющим решающую роль в прогрессировании панкреатита, действие которого опосредовано через JAK/STAT [13]. Имеются исследования, показавшие более высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с панкреатитом по сравнению со здоровыми людьми [10]. Кроме того, исследования *in vitro* также указывают на усиление выработки ИЛ-6 из культуры человеческих панкреатических периацинарных клеток миофибробластов под влиянием ряда медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-1 β и FGF-2, что дополнительно подтверждает решающую роль ИЛ-6 в патогенезе острого панкреатита [1]. Имеются данные, показавшие, что подавление JAK-1/STAT-1 снижает степень тяжести церулеин-стимулированного экспериментального панкреатита путем подавления активации NF κ B. Это дополнительно служит подтверждением того, что активация JAK-1/STAT-1 вовлекается в патогенез ранних изменений в ткани поджелудочной железы при формировании панкреатита [6].

Митоген-активирующий протеинкиназный (МАРК) путь

Доказательство участия митоген-активирующего протеинкиназного (МАРК) пути в формировании панкреатита было показано на примере индуцированного приемом алкоголя повреждения поджелудочной железы, когда было доказано, что сам этанол и его метаболит ацетальдегид приводили к активации протеина 1 и митоген-активирующего протеинкиназного (МАРК) пути в панкреатических звездчатых клетках [19]. Имеются данные, что протеаз-активирующий рецептор 2 (PAR-2) также участвует в патогенезе панкреатита, и применение агонистов PAR-2 приводит к увеличению синтеза коллагена посредством активации JNK — Jun N-концевых киназ, стресс-активируемых протеинкиназ, участвующих в ответе на действие цитокинов и р-38 МАР-киназных путей в панкреатических звездчатых клетках [15]. Данный факт подтверждает роль PAR-2 в индукции

формирования фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы [15].

При этом применение в эксперименте препарата PD98059, являющегося ингибитором MAP/ERK киназы 1 (MEK-1), способствовало защите от церулеин-стимулированного экспериментального острого панкреатита у мышей [18].

Фосфатидилинозитол-3-киназный (PI3K) путь

Возможное участие фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K) пути было показано в проведенном экспериментальном исследовании, доказавшем, что введение экспериментальным крысам ингибитора PI3K вортманнина приводило к снижению внутрипанкреатической активации трипсиногена в ацинарных клетках [25], а также сопровождалось снижением активности провоспалительных цитокинов при остром панкреатите [28]. Данные результаты позволили предположить участие PI3K в патогенезе острого панкреатита. Дальнейшие исследования выявили, что существует особая изоформа PI3K — PI3K γ , которая, как известно, регулирует патологические ответы ацинарной клетки поджелудочной железы при панкреатите [9]. Участие изоформы PI3K γ изучалось в двух разных моделях острого панкреатита, церулин-индуцированной и на фоне холин-дефицитной диеты, дополненной этионином. При этом мыши, у которых отсутствует ген PI3K γ , оказались защищены от повреждения/некроза ацинарных клеток, и у них было отмечено снижение тяжести острого панкреатита, что позволяет предположить в будущем возможность применения ингибиторов PI3K в лечении больных острым панкреатитом [14].

Трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном SMAD (TGF- β /SMAD), путь

Проведенные ранние исследования продемонстрировали участие TGF- β в патогенезе острого, хронического панкреатита и развитии фиброзных изменений в поджелудочной железе [23]. Как было установлено в экспериментальных исследованиях, TGF- β регулирует активацию и пролиферацию панкреатических звездчатых клеток посредством участия SMAD-2, SMAD-3 [2]. Помимо участия TGF- β в формировании фиброза поджелудочной железы было выявлено, что увеличение пролиферации TGF- α также может способствовать формированию фиброзных изменений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите путем повышения активности матриксной металлопротеиназы 1 [26].

Согласно недавно проведенному исследованию, снижение активности SMAD-4 с чрезмерным повышением показателей TGF- α приводило к развитию фиброзных изменений в ткани поджелудочной железы [8]. Повышение активности TGF- β 1 при воспалительных изменениях поджелудочной железы сопровождается нарушением регуляции микро РНК-217-SIRT1 с усилением развития фиброза в поджелудочной железе [7].

Таким образом, в представленной обзорной статье освещены тонкие молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе панкреатита. Указана роль основных сигнальных путей активации панкреатических звездчатых клеток в последующем развитии фиброза поджелудочной железы после повреждения

ее ткани. Представленные данные открывают перспективы разработки новых диагностических направлений для выявления панкреатита, а также позволяют вести разработку новых терапевтических технологий, направленных на выявленные патогенетические механизмы.

Литература:

- Andoh A., Bamba S., Fujino S. Fibroblast growth factor-2 stimulates interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreas*. 2004. Vol. 29. P. 278–283.
- Aoki H., Ohnishi H., Hama K. Autocrine loop between TGF-beta1 and IL-1beta through Smad3- and ERK-dependent pathways in rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006. Vol. 290. P. 1100–1108.
- Apte M. V., Wilson J. S., Lugea A., Pandol S. J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1210–1219.
- Awla D., Hartman H., Abdulla A. Rho-kinase signalling regulates trypsinogen activation and tissue damage in severe acute pancreatitis. *Br. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 162. P. 648–658.
- Brenner D. A., Kisseleva T., Scholten D. Origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012. Vol. 5. P. 17.
- Chen P., Huang L., Zhang Y., Qiao M. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulein-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF- κ B activity. *Int. J. Mol. Med.* 2011. Vol. 27. P. 731–738.
- Deng S., Zhu S., Wang B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014. Vol. 355. P. 184–191.
- Garcia-Carracedo D., Yu C. C., Akhavan N. Smad 4 loss synergizes with TGF α overexpression in promoting pancreatic metaplasia, PanIN development, and fibrosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0120851.
- Gukovsky I., Cheng J. H., Nam K. J. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma regulates key pathologic responses to cholecystokinin in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 554–566.
- Hansen M., Nielsen A. R., Vilsbøll T. Increased levels of YKL-40 and interleukin 6 in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 1316–1318.
- Huang Y., Xiao S., Jiang Q. Role of Rho kinase signal pathway in inflammatory bowel disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. P. 3089–3097.
- Jura N., Archer H., Bar-Sagi D. Chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma and the black box in-between. *Cell. Res.* 2005. Vol. 15. P. 72–77.
- Lesina M., Wörmann S. M., Neuhöfer P. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin. Immunol.* 2014. Vol. 26. P. 80–87.
- Lupia E., Pigozzi L., Goffi A. Role of phosphoinositide 3-kinase in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 15190–15199.
- Masamune A., Kikuta K., Satoh M. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 312. P. 651–658.
- Masamune A., Kikuta K., Satoh M. Rho kinase inhibitors block activation of pancreatic stellate cells. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 140. P. 1292–1302.
- Masamune A., Satoh M., Kikuta K. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase blocks activation of rat pancreatic stellate cells. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 304. P. 8–14.
- Mazzon E., Impellizzeri D., Di Paola R. Effects of mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition on the development of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 560–570.
- McCarroll J. A., Phillips P. A., Park S. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas*. 2003. Vol. 27. P. 150–160.
- Phillips P. A., McCarroll J. A., Park S. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*. 2003. Vol. 52. P. 275–282.
- Prud'homme G. J. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.* 2007. Vol. 87. P. 1077–1091.
- Rockey D. C., Bell P. D., Hill J. A. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1138–1149.
- Shek F. W., Benyon R. C., Walker F. M. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 1787–1798.
- Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer. J. Clin.* 2015. Vol. 65. P. 5–29.
- Singh V. P., Saluja A. K., Bhagat L. Phosphatidylinositol 3-kinase dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1387–1395.
- Tahara H., Sato K., Yamazaki Y. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity Transforming growth factor- α activates pancreatic stellate cells and may be involved in matrix metalloproteinase-1 upregulation. *Lab. Invest.* 2013. Vol. 93. P. 720–732.
- Whitcomb D. C. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 315–319.

28. Xu P., Wang J., Yang Z. W. Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e81767.

УДК 616.37-003.826:616.37-002]-036.65
doi: 10.33149/vkp.2019.02.03

RU Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, панкреатические звездчатые клетки, панкреатический фиброгенез, сигнальные пути, внеклеточный матрикс

Формирование фиброза представляет собой динамический процесс, в ходе которого происходит образование внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах и областях, где повреждены основные компоненты экзокринной панкреатической функции — ацинарные клетки. В настоящее время, согласно исследованиям, наибольшее значение в формировании фиброза ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите играют различные типы эффекторных клеток, такие как фибробласты, миофибробласты и фиброциты, при этом фибробласты и миофибробласты служат ключевыми клетками фиброза и отвечают за секрецию внеклеточного матрикса. Активированные панкреатические звездчатые клетки становятся основными компонентами формирования фиброза у больных хроническим панкреатитом, синтезируя трансформирующий фактор роста β , фактор роста фибробластов, что приводит к усиленному синтезу внеклеточного матрикса.

В представленной обзорной статье освещены молекулярные механизмы (Rho-киназный, митоген-активирующий протеинкиназный, трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном *SMAD*, фосфатидилинозитол-3-киназный), которые играют важную роль в активации панкреатических звездчатых клеток и запуске феномена панкреатического фиброгенеза.

Представленные данные открывают перспективы разработки диагностических направлений с поиском новых маркеров диагностики острого и хронического панкреатита, а также позволяют на основе полученных результатов проводить разработку новых терапевтических направлений патогенетической терапии пациентов с острым и хроническим панкреатитом.

29. Yu J. H., Kim K. H., Kim H. Suppression of IL-1 β expression by the Jak 2 inhibitor AG490 in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 72. P. 1555–1562.

УДК 616.37-003.826:616.37-002]-036.65
doi: 10.33149/vkp.2019.02.03

UA Нові аспекти формування та прогресування фіброзу підшлункової залози при панкреатиті

В. А. Ахмедов, О. В. Гаус

Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

Ключові слова: панкреатит, панкреатичні зірчасті клітини, панкреатичний фіброгенез, сигнальні шляхи, позаклітинний матрикс

Формування фіброзу є динамічним процесом, під час якого відбувається утворення позаклітинного матриксу в інтерстиціальних просторах і місцях, де пошкоджені основні компоненти екзокринної панкреатичної функції — ацинарні клітини. Згідно з дослідженнями, найбільше значення у формуванні фіброзу тканини підшлункової залози при хронічному панкреатиті грають різні типи ефекторних клітин, такі як фібробласти, міофібробласти і фіброцити, причому фібробласти і міофібробласти є ключовими клітинами фіброзу, які відповідають за секрецію позаклітинного матриксу. Активовані панкреатичні зірчасті клітини стають основними компонентами формування фіброзу у хворих на хронічний панкреатит, синтезуючи трансформуючий фактор росту β , фактор росту фібробластів, що призводить до посиленого синтезу позаклітинного матриксу.

У наведеній оглядовій статті висвітлені молекулярні механізми (Rho-кіназний, митоген-активуючий протеїнкіназний, трансформуючий фактор росту β , асоційований із білком, що кодується у людини геном *SMAD*, фосфатидилинозитол-3-кіназний), які відіграють важливу роль в активації панкреатичних зірчастих клітин і запуску феномена панкреатичного фіброгенезу.

Представлені дані відкривають перспективи розробки діагностичних напрямків з пошуком нових маркерів діагностики гострого і хронічного панкреатиту, а також дозволяють на тлі отриманих результатів проводити розробку нових терапевтичних напрямків патогенетичної терапії пацієнтів із гострим та хронічним панкреатитом.

EN New aspects of formation and progression of pancreatic fibrosis in pancreatitis**V. A. Akhmedov, O. V. Gaus**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Key words: pancreatitis, pancreatic stellate cells, pancreatic fibrogenesis, signal pathways, extracellular matrix

Fibrosis formation is a dynamic process during which the formation of an extracellular matrix takes place in interstitial spaces and areas where the main components of exocrine pancreatic function (acinar cells) are damaged. According to studies, the biggest role in the formation of pancreatic fibrosis upon chronic pancreatitis is played by various types of effector cells, such as fibroblasts, myofibroblasts and fibrocytes, while fibroblasts and myofibroblasts are the key fibrosis cells re-

sponsible for the secretion of extracellular matrix. Activated pancreatic stellate cells become main components of fibrosis formation in patients with chronic pancreatitis, synthesizing transforming growth factor β , fibroblast growth factor, which leads to enhanced synthesis of extracellular matrix.

The presented review highlights molecular mechanisms (Rho-kinase, mitogen-activating protein kinase, transforming growth factor β , associated with the protein encoded by SMAD in humans, phosphatidylinositol 3 kinase), which play an important role in the activation of pancreatic stellate cells and launching the phenomenon of pancreatic fibrogenesis.

The presented data opens up prospects for the development of diagnostic areas with the search for new markers for the diagnosis of acute and chronic pancreatitis along with development of new therapeutic options for the pathogenetic therapy of patients with acute and chronic pancreatitis based on the results obtained.

Хирургическое лечение хронического панкреатита: уровень развития

M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

Медицинский центр университета Гамбурга-Эппендорфа, Гамбург, Германия

Статья опубликована в журнале «Chirurgia». 2018. Vol. 113, No 3. P. 300–306.

Ключевые слова: хирургия, хронический панкреатит, резекция, дренирующие вмешательства, резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки, качество жизни

Введение

Хронический панкреатит (ХП) является хроническим воспалительным процессом, ведущим к деструкции и фиброзным изменениям паренхимы поджелудочной железы (ПЖ). По мере прогрессирования болезни снижается экзокринная функция ПЖ, а на поздней стадии — эндокринная функция. В США ХП является наиболее распространенным доброкачественным заболеванием, требующим госпитализации, что доказывает его социально-экономическую значимость [7].

Хотя точные патофизиологические механизмы ХП остаются неясными, как основной этиологический фактор рассматривается злоупотребление алкоголем (60–70%). Критическим пределом считается потребление более 80 г этанола в сутки в течение 6–12 лет. Курение способствует прогрессированию ХП [28]. Идиопатический панкреатит развивается в 10–30% случаев. Современные исследования показывают, что в развитии идиопатического панкреатита играет роль мутация гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (*CFTR*). Мутация в гене *CFTR* приводит к снижению толерантности к алкоголю [16, 41].

Редкие причины, которые присутствуют в 5% случаев, включают гиперпаратиреоз, опухолевую обструкцию протоковой системы ПЖ при внутрипротоковой папиллярно-муцинозной неоплазме (IPMN), чрезмерное употребление анальгетиков, травму ПЖ и генетическую предрасположенность. Причины наследственного ХП включают не только муковисцидоз, но и другие генетически обусловленные нарушения, например дефицит α_1 -антитрипсина [8, 14, 24, 29]. Аутоиммунный ХП связан с повышенными уровнями IgG и аутоантител в сыворотке крови и корректируется лечением стероидами [38, 39].

Прогноз ХП зависит от тяжести заболевания, частоты эпизодов боли и наличия осложнений. Характерными осложнениями являются панкреатические псевдокисты, которые представляют опасность нагноения и перфорации, стриктуры протоков ПЖ и стеноз двенадцатиперстной кишки. По мере прогрессирования заболевания может возникнуть

панкреатический асцит, истощение и синдром хронической боли. Кроме того, могут развиваться пептическая язва, тромбоз воротной и селезеночной вены, а также стеноз интрапанкреатической части общего желчного протока. ХП является фактором риска развития рака ПЖ [27].

Клинически ХП проявляется периодической или постоянной опоясывающей болью в верхней части живота, иррадиирующей в спину. У 80–85% пациентов боль является преобладающим клиническим симптомом [35, 37]. Одна из причин панкреатической боли — воспалительная инфильтрация паренхимы и интрапанкреатических нервов и их оболочек, особенно сенсорных нервов. Обструкция конкрементами или стеноз протоков приводят к увеличению внутрипротокового и внутритканевого давления в паренхиме ПЖ. Экзокринная недостаточность ПЖ характеризуется стеатореей и с течением времени приводит к мальнутриции. Экзокринная недостаточность ПЖ возникает, если секреция ферментов снижается более чем на 90–95% [10].

Диагностика

Диагностика ХП основана на клинических, лабораторных и морфологических визуализационных параметрах. При выяснении анамнеза следует задавать вопросы об употреблении алкоголя, потере массы тела, частоте и продолжительности эпизодов боли, использовании анальгетиков. Важно также выявлять симптомы эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ, анализировать семейный анамнез. Для количественной оценки боли и качества жизни применяют шкалу Izbicki и опросник качества жизни EORTC, соответственно [5].

Могут быть повышены уровни липазы и амилазы в крови. Аналогично, в случае компрессии желчных протоков следует ожидать увеличения показателей холестаза. В случае подозрения на аутоиммунную природу показано определение IgG и IgG4 [6]. При подозрении на злокачественность следует контролировать уровень СА-19-9. Лейкопения или тромбоцитопения могут свидетельствовать о тромбозе селезеночной вены.

Для дифференциальной диагностики имеет смысл выполнение трансабдоминальной сонографии как первой диагностической процедуры. Доступные методы визуализации включают эндосонаграфию, представляющую собой наиболее чувствительный метод. При косвенных признаках панкреатита (неравномерный просвет главного протока, расширенный панкреатический проток), следует провести эндосонаграфию с тонкоигольной биопсией [9]. Компьютерная томография брюшной полости, необходимая для планирования хирургического вмешательства, обеспечивает визуализацию паренхимы и выявление кист ПЖ. Еще одной обязательной диагностической процедурой до вмешательства является магнитно-резонансная томография, включающая магнитно-резонансную холангиопанкреатографию для детальной визуализации протока ПЖ. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография в настоящее время имеет определенное значение в дифференциальной диагностике аутоиммунного панкреатита, а в остальном используется только для лечения.

Лечение

Широкий спектр консервативных, эндоскопических, интервенционных и хирургических методов лечения требует чрезвычайно высокой степени междисциплинарного сотрудничества. Не только эндоскопическая терапия, но и хирургическое вмешательство при ХП требует тщательной технической и медицинской экспертизы и поэтому должно проводиться только в специализированных центрах.

При отсутствии подходов к этиотропному и патогенетическому лечению ХП терапия ограничивается контролем симптомов. Консервативное лечение неосложненных случаев ХП включает достаточные дозы анальгетиков, заместительную ферментную терапию, отказ от потребления алкоголя и курения и терапию сахарного диабета. Продолжающееся употребление алкоголя приводит к снижению продолжительности жизни, тогда как при отказе от него следует ожидать улучшения экзокринной функции ПЖ [1, 23].

Осложнения, требующие инвазивного вмешательства, возникают примерно у 30–60% пациентов [21]. Как правило, хирургическое или эндоскопическое вмешательство назначается сразу при подозрении на злокачественность или при наличии резистентной к консервативному лечению боли, например при наличии конкрементов ПЖ. Инфицированные псевдокисты ПЖ, стеноз желчных протоков, обструкция выходного отдела желудка или тромбоз селезеночной вены также относятся к показаниям к операции.

Постоянную боль, требующую применения анальгетиков, можно лечить с помощью эндоскопических и хирургических методов. Прямое сравнение хирургии и эндоскопии показывает преимущество хирургических методов в отношении устойчивости эффекта [11]. Блокада солнечного сплетения приводит к уменьшению боли примерно у 50% пациентов. Однако эффект ограничен несколькими неделями.

Данные о результатах торакоскопической спланхэктомии ограничены [34].

Псевдокисты ПЖ, имеющие клинические проявления, следует лечить независимо от их размера. Выполняют хирургические и эндоскопические вмешательства. Хирургические методы чаще приводят к успеху, но связаны с более высокой летальностью по сравнению с эндоскопическим дренированием псевдокист в двенадцатиперстную кишку или желудок. Показатель успешности эндоскопического трансгастрального дренажа составляет 65–95%, с низким уровнем риска (около 10%) осложнений. Бессимптомные псевдокисты ПЖ, которые имеют размер более 5 см и не регрессируют в течение шести недель, подлежат лечению, поскольку имеют повышенный риск перфорации, инфицирования, желтухи или кровотечения [15].

Конкременты могут приводить к обструкции протока ПЖ и, как результат, провоцировать развитие панкреатических псевдокист или свищей и вызывать эпизоды боли. Эндоскопическая терапия, по-видимому, особенно подходит для лечения единичного проксимального стеноза протока, тогда как хирургические дренирующие вмешательства хорошо подходят для лечения дистального стеноза или у пациентов с симптомом «цепи озер» [25].

Холестаз, вызванный обструкцией желчного протока при ХП, можно лечить эндоскопическим стентированием или хирургическими методами. Хирургия особенно эффективна для лечения стеноза дистального отдела желчного протока при кальцифицирующем панкреатите [25].

Хирургические методы

Хирургическое лечение ХП эффективно при лечении рефрактерной боли и местных осложнений.

Задолго до полного понимания функции ПЖ Karl Gassenhauerhad уже в 1882 г. выполнил марсупализацию кисты ПЖ [43]. В том же году Friedrich Trendelenburg провел первую дистальную резекцию ПЖ. В 1903 г. Theodor Kocher выполнил хирургическую операцию по мобилизации двенадцатиперстной кишки [31]. Основываясь на этом, Walther Kausch в 1909 г. выполнил двухэтапную панкреатодуоденэктомию. В качестве первого шага Kausch провел холецистоеюностомию и энтеростомию «бок-в-бок». Через шесть недель он резецировал головку ПЖ с привратником и частью двенадцатиперстной кишки. Оставшаяся ткань ПЖ была анастомозирована с двенадцатиперстной кишкой. Эта операция известна как операция Whipple, которая все еще выполняется в настоящее время [42]. Открытие Karl Landsteiner групп крови, а также начало проведения переливания крови в 1914 г., открытие инсулина Frederick Banting в 1921 г. позволили значительно продвинуться в хирургии ПЖ [17].

С 1960-х гг. для лечения ХП были проверены на практике многочисленные хирургические стратегии, начиная от простого дренирования и заканчивая тотальной панкреатэктомией.

В 1958 г. Puestow и Gilles впервые выполнили «открытие» панкреатического протока, сделав его

продольный разрез, резецировав хвост ПЖ и селезенку, а затем восстановив отток панкреатического секрета через панкреатоюностомию «бок-в-бок». Расширение радикальности резекции ПЖ приводит к высокой частоте осложнений. Поэтому данная методика была модифицирована Partington и Rochelle в 1960 г. Используя эту технику, которая применяется до сих пор, панкреатический проток открывается в головке и теле ПЖ и реконструируется с использованием петли тонкой кишки, мобилизированной по Roux. Хвост ПЖ и селезенка остаются нетронутыми, что снижает риск эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ. Достигнутая декомпрессия приводит к длительной анальгезии у 50–60% пациентов [13, 30].

Помимо простых методов дренирования в качестве альтернативы радикальной процедуре Whipple были разработаны современные методы резекции ПЖ. В 1972 г. начали проводить резекции ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки. Техника, впервые описанная Beger, сохраняет двенадцатиперстную кишку и, следовательно, непрерывность гастродуоденального пассажа и желчного протока. ПЖ пересекается над воротной веной, и проводится субтотальная резекция головки. Оставшаяся паренхима ПЖ дренируется через петлю тощей кишки, используя два анастомоза (к головке и телу в той же петле тощей кишки). Используя обходной анастомоз желудка по Roux можно восстановить желудочно-кишечный пассаж (рис. 1). Цель состояла в том, чтобы сохранить как можно больше здоровой паренхимы и в то же время добиться декомпрессии для борьбы с болью. Через 5,7 лет 91,3% из 388 пациентов, включенных в наблюдение, не имели боли [12, 33].

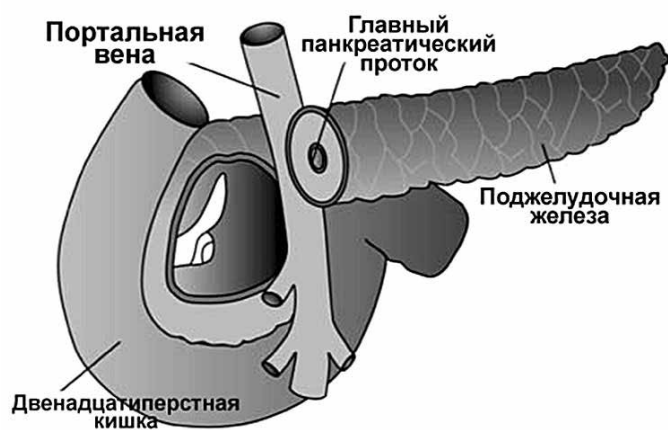


Рис. 1. Операция по Beger.

В 1985 г. Frey и Smith дополнили процедуру Beger продольным разрезом протока ПЖ (Partington — Rochelle), который был реконструирован путем продольной панкреатоюностомии (операция Frey, рис. 2). Узкий ободок головки ПЖ сохраняется для предупреждения повреждения желчного протока. Операция имеет более низкую смертность (<1%) и меньшую частоту осложнений (9–39%), чем операция Beger, без существенных различий результатов в отношении боли, эндокринной или экзокринной функций ПЖ [18, 32]. Рандомизированное

контролируемое исследование, сравнивающее метод Frey и метод Beger, не обнаружило различий в отношении качества жизни, контроля боли или экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ. Уровень смертности при процедуре Beger по сравнению с процедурой Frey составлял 39% и 34%, соответственно [2, 19, 20, 36].



Рис. 2. Операция по Frey.

В другом проспективном исследовании операция Frey сравнивалась с операцией Whipple. Операция Frey являлась превосходной с точки зрения качества жизни и контроля боли в краткосрочной перспективе и общей выживаемости через 15 лет. Не наблюдалось никаких существенных различий в отношении экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [3].

Дальнейшие модификации резекции ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки включают модификации Berne и Hamburg, которые были описаны в 1998 г. (рис. 3).

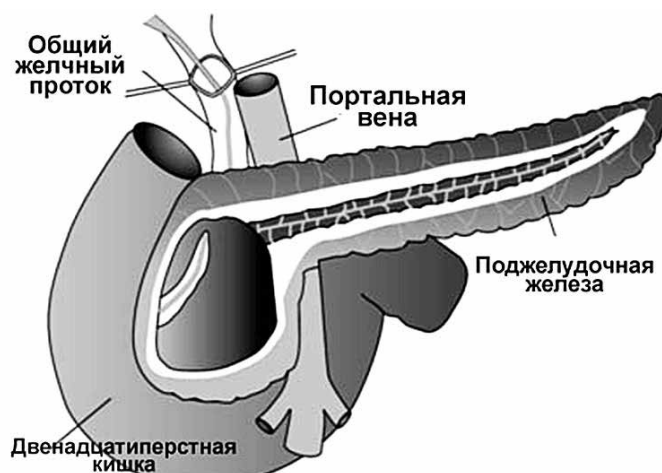


Рис. 3. Операция Hamburg.

Модификация Berne сочетает в себе преимущества операций Frey и Beger. В отличие от операции Beger, на передней стенке воротной вены остается слой ткани ПЖ. В рамках одного исследования была достигнута смертность 0% и низкий уровень осложнений — 20% [22].

Модификация Hamburg была разработана в 1998 г. J. R. Izbicki et al. И является модификацией

операции Frey для улучшения результатов и контроля боли. Выполняется радикальное удаление головки ПЖ и производится продольное V-образное иссечение панкреатического протока. Этот продольный разрез можно отрегулировать в соответствии со степенью патологических изменений. Реконструкция достигается с помощью панкреатоеюностомии с анастомозом «бок-в-бок» [19].

Золотой стандарт

Более чем у 85% пациентов с ХП имеют место воспалительные изменения в головке ПЖ и обструкция протоковой системы ПЖ [40]. Резекция показана в случаях наличия «воспалительной псевдоопухоли» в головке ПЖ. Цель состоит в полной резекции воспаленной паренхимы и сохранении здоровой для сохранения остаточных возможностей экзокринной и эндокринной функций. Резекция головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки превосходит процедуру Kausch — Whipple при коротком и среднем периодах послеоперационного наблюдения, поскольку сохраняется непрерывность как гастродуоденального пассажа, так и желчного протока. Различные вариации резекции головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки, по-видимому, в основном равны друг другу с точки зрения их терапевтической эффективности (операции с использованием методов Berger, Frey, Berne, Hamburg) [5, 19, 22].

В случае обструкции протока ПЖ (ширина >7 мм) без обнаружения «воспалительной псевдоопухоли», как это имеет место у 10% пациентов, можно рассмотреть применение простой процедуры дренирования, например латеральной панкреатоеюностомии (Partington — Rochelle), в результате которой следует ожидать худших долгосрочных результатов по сравнению с резекцией головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки [19]. В случае заболевания «малых протоков» или наличия симптома «цепи озер» рекомендуется V-образное удаление ventральной части ПЖ (операция Izbicki). В случае обструкции желчного протока или желудка можно рассмотреть холедохоэнтеростомию или гастрोэнтеростомию. Хотя резекция головки ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки, вероятно, может выполняться самостоятельно, гиперспленизм, рецидивирующие варикозные кровотечения могут являться показанием к спленэктомии.

Прогноз

Безопасность этих операций была повышена за счет последовательной стандартизации дооперационного ведения и специализации хирургов

в центрах, специализирующихся на заболеваниях ПЖ. Несмотря на значительный прогресс в отношении лечения осложнений, их послеоперационная частота является высокой.

Оптимальный момент времени для операции — спорная проблема. Раннее хирургическое вмешательство может задержать прогрессирование панкреатической недостаточности. В текущем многоцентровом исследовании ESCAPE проводится оценка пользы раннего хирургического вмешательства у пациентов с точки зрения облегчения боли, улучшения эндокринной и экзокринной функций ПЖ и качества жизни.

Протоколы интенсивного восстановления после операции (ERAS — enhanced recovery after surgery) или протоколы оптимизации до- и послеоперационного ведения включают такие подходы, как ранняя мобилизация, питание, достижение баланса жидкости, оптимальная анальгетическая терапия, дренажный контроль и выбор антибиотиков. Хотя рандомизированные проспективные многоцентровые исследования не проводили, ретроспективные исследования показывают сокращение пребывания в стационаре и возможное снижение послеоперационной частоты осложнений [4].

Минимально инвазивный подход имеет многочисленные преимущества по сравнению с открытой хирургией, но эти методы могут быть выполнены только в специализированных центрах очень высококвалифицированными хирургами. Впервые в 1994 г. Michael Wagner выполнил лапароскопическую резекцию ПЖ с сохранением привратника у пациента с ХП. В ретроспективном исследовании было показано, что эта операция является выполнимой и уменьшает продолжительность пребывания в стационаре [26]. Отсутствуют данные о минимально инвазивной дуоденум-сохраняющей резекции головки ПЖ.

Имеющиеся данные о потенциальной выгоде использования роботизированных подходов к панкреатодуоденэктомии крайне ограничены, а технические вложения огромны. Текущие исследования показывают, что 30-дневная общая частота осложнений существенно не отличается от 30-дневной общей частоты осложнений лапароскопической панкреатодуоденэктомии [26]. Необходимы проспективные рандомизированные многоцентровые исследования.

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

Литература:

1. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 86, No 5, Pt 1. P. 820–828.
2. Bachmann K., Tomkoetter L., Erbes J., Hofmann B., Reeh M., Perez D. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J. Am. Coll. Surg.* 2014. Vol. 219, No 2. P. 208–216.
3. Bachmann K., Tomkoetter L., Kutup A., Erbes J., Vashist Y., Mann O. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2013. Vol. 258, No 5. P. 815–820.
4. Barton J. G. Enhanced recovery pathways in pancreatic surgery. *Surg. Clin. North. Am.* 2016. Vol. 96, No 6. P. 1301–1312.
5. Bloechle C., Izbicki J. R., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Quality of life in chronic pancreatitis — results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas*. 1995. Vol. 11, No 1. P. 77–85.
6. Bojkova M., Dite P., Dvorackova J., Novotny I., Floreanova K., Kianicka B., Uvirova M., Martinek A. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis.* 2015. Vol. 33, No 1. P. 86–90.
7. Bornman P. C., Botha J. F., Ramos J. M., Smith M. D., Van der Merwe S., Watermeyer G. A. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S. Afr. Med. J.* 2010. Vol. 100, No 12, Pt 2. P. 845–860.
8. Braganza J. M. The Pancreas: biology, pathobiology and disease. *Gut*. 1994. Vol. 35. P. 431–432.
9. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., Büchler M. W., Bufler P. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z. Gastroenterol.* 2012. Vol. 50, No 11. P. 1176–1224.
10. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288, No 16. P. 813–815.
11. Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003. Vol. 35, No 7. P. 553–558.
12. Duffy J. P., Delano M. J., Reber H. A. Pancreatic surgery. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 18, No 5. P. 568–573.
13. Duval M. K. Jr. Caudal pancreatico-jejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann. Surg.* 1954. Vol. 140, No 6. P. 775–785.
14. Gorry M. C., Gabbai Zedeh D., Furey W., Gates L. K. Jr, Preston R. A., Aston C. E. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997. Vol. 113, No 4. P. 1063–1068.
15. Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., Zins M., Hammel P., Vilgrain V. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 1997. Vol. 41, No 6. P. 821–825.
16. Gress T. M., Müller-Pillasch F., Lerch M. M., Friess H., Büchler M., Beger H. G. Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.* 1994. Vol. 32, No 4. P. 221–225.
17. Howland G. Dysinsulinism. *J. Am. Med. Association*. 1929. Vol. 93. P. 674.
18. Izbicki J. R., Bloechle C., Broering D. C., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228, No 6. P. 771–779.
19. Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T., Kuechler T., Binmoeller K. F., Broelsch C. E. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann. Surg.* 1995. Vol. 221, No 4. P. 350–358.
20. Izbicki J. R., Knoefel W. T., Bloechle C., Kuechler T., Kühn R., Limmer J. C. The status of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in therapy of chronic pancreatitis. *Zentralbl. Chir.* 1995. Vol. 120, No 4. P. 298–305.
21. Knoefel W. T., Eisenberger C. F., Strate T., Izbicki J. R. Optimizing surgical therapy for chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2002. Vol. 2, No 4. P. 379–384.
22. Köninger J., Seiler C. M., Sauerland S., Wente M. N., Reidel M. A., Müller M. W. Duodenum-preserving pancreatic head resection — a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery*. 2008. Vol. 143, No 4. P. 490–498.
23. Lankisch P. G., Löhr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993. Vol. 54, No 3. P. 148–155.
24. Le Maréchal C., Masson E., Chen J. M., Morel F., Ruszniewski P., Levy P. Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus. *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38, No 12. P. 1372–1374.
25. Lerch M. M., Bachmann K. A., Izbicki J. R. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies. *Chirurg*. 2013. Vol. 84, No 2. P. 99–105.
26. Lianos G. D., Christodoulou D. K., Katsanos K. H., Katsios C., Glantzounis G. K. Minimally invasive surgical approaches for pancreatic adenocarcinoma: recent trends. *J. Gastrointest. Cancer*. 2017. Vol. 48, No 2. P. 129–134.
27. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMagno E. P., Elitsur Y., Gates L. K. Jr, Perrault J. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89, No 6. P. 442–446.

28. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Müllhaupt B., Cavallini G., Lankisch P. G., Andersen J. R. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005. Vol. 54, No 4. P. 510–514.
29. Masson E., Le Maréchal C., Delcenserie R., Chen J. M., Férec C. Hereditary pancreatitis caused by a double gain-of-function trypsinogen mutation. *Hum. Genet*. 2008. Vol. 123, No 5. P. 521–529.
30. Partington P. F., Rochelle R. E. Modified Puestow procedure for retro grade drainage of the pancreatic duct. *Ann. Surg.* 1960. Vol. 152. P. 1037–1043.
31. Payr E. Die Mobilisierung des Duodenum nach Kocher zur Entfernung retroduodenal liegender Cholelithussteine. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1904. Vol. 75. P. 1–13.
32. Pessaux P., Kianmanesh R., Regimbeau J. M., Sastre B., Delcenserie R., Sielezneff I. Frey procedure in the treatment of chronic pancreatitis: short-term results. *Pancreas*. 2006. Vol. 33, No 4. P. 354–358.
33. Ryder N. M., Reber H. A. Pancreatic surgery. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2000. Vol. 16, No 5. P. 426–430.
34. Stefaniak T., Vingerhoets A., Makarewicz W., Kasika L., Kobiela J., Kwiecińska B. Opioid use determines success of videothoroscopic splanchinectomy in chronic pancreatic pain patients. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008. Vol. 393, No 2. P. 213–218.
35. Strate T., Knoefel W. T., Yekebas E., Izbicki J. R. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2003. Vol. 18, No 2. P. 97–106.
36. Strate T., Taherpour Z., Bloechle C., Mann O., Bruhn J. P., Schneider C. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2005. Vol. 241, No 4. P. 591–598.
37. Strate T., Yekebas E., Knoefel W. T., Bloechle C., Izbicki J. R. Pathogenesis and the natural course of chronic pancreatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002. Vol. 14, No 9. P. 929–934.
38. Toomey D. P., Swan N., Torreggiani W., Conlon K. C. Autoimmune pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2007. Vol. 94, No 9. P. 1067–1074.
39. Toomey D. P., Swan N., Torreggiani W., Conlon K. C. Autoimmune pancreatitis: medical and surgical management. *JOP*. 2007. Vol. 8, No 3. P. 335–343.
40. Traverso L. W., Tompkins R. K., Urrea P. T., Longmire W. P. Jr. Surgical treatment of chronic pancreatitis. Twenty-two years' experience. *Ann. Surg.* 1979. Vol. 190, No 3. P. 312–319.
41. Weiss F. U., Simon P., Bogdanova N., Mayerle J., Dworniczak B., Horst J. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut*. 2005. Vol. 54, No 10. P. 1456–1460.
42. Whipple A. O., Parsons W. B., Mullins C. R. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann. Surg.* 1935. Vol. 102, No 4. P. 763–779.
43. Witzel O. Aus der Klinik des Herrn Prof. Trendelenburg. Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1886. Vol. 24. P. 326–354.

УДК 616.37-002.2-089-036.1/.8

doi: 10.33149/vkp.2019.02.04

RU Хирургическое лечение хронического панкреатита: уровень развития

M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

Медицинский центр университета Гамбурга-Эппендорфа, Гамбург, Германия

Статья опубликована в журнале «*Chirurgia*». 2018. Vol. 113, No 3. P. 300–306.

Ключевые слова: хирургия, хронический панкреатит, резекция, дренирующие вмешательства, резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки, качество жизни

Хронический панкреатит является распространенным заболеванием со значительной заболеваемостью и смертностью. Осложнения, связанные с хроническим панкреатитом, такие как псевдокисты, стеноз соседних анатомических структур или боль, которые нельзя контролировать консервативно, можно лечить хирургически или интервенционно путем эндоскопии.

Хирургическое вмешательство превосходит эндоскопические методы лечения в отношении долгосрочного обезболивания. Современные методы резекции поджелудочной железы, предложенные Beger, Frey, Hamburg и предусматривающие сохранение двенадцатиперстной кишки, имеют несколько существенных недостатков. Резекция поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки является хирургическим методом выбора у пациентов с воспалительными изменениями головки поджелудочной железы. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении осложнений, послеоперационная частота возникновения осложнений после хирургических вмешательств на поджелудочной железе остается достаточно высокой. В центре текущих исследований находятся определение оптимального времени проведения операции, наиболее эффективное стандартизованное периоперационное ведение. Минимально инвазивный подход имеет множество преимуществ по сравнению с открытой хирургией, но эти методики выполняются только в специализированных центрах высококвалифицированными хирургами.

УДК 616.37-002.2-089-036.1/.8
doi: 10.33149/vkr.2019.02.04

UA Хірургічне лікування хронічного панкреатиту: рівень розвитку

M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

Медичний центр університету Гамбурга-Еппендорфа, Гамбург, Німеччина

Стаття опублікована в журналі «Chirurgia». 2018. Vol. 113, No 3. P. 300–306.

Ключові слова: хірургія, хронічний панкреатит, резекція, дренаж, втручання, резекція головки підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки, якість життя

Хронічний панкреатит є поширеним захворюванням зі значною захворюваністю і смертністю. Ускладнення, пов'язані із хронічним панкреатитом, такі як псевдокісти, стеноз прилеглих анатомічних структур або біль, які не можна контролювати консервативно, можна лікувати хірургічно або інтервенційно шляхом ендоскопії. Хірургічне втручання перевершує ендоскопічні методи лікування щодо довгострокового знеболювання. Сучасні методи резекції підшлункової залози, запропоновані Beger, Frey, Hamburg, які передбачають збереження дванадцятипалої кишки, мають кілька суттєвих недоліків. Резекція підшлункової залози зі збереженням дванадцятипалої кишки є хірургічним методом вибору у пацієнтів із запальними змінами головки підшлункової залози. Незважаючи на значний прогрес, досягнутий у лікуванні ускладнень, післяопераційна частота виникнення ускладнень після хірургічного втручання на підшлунковій залозі залишається досить високою. У центрі поточних досліджень знаходяться визначення оптимального часу проведення опера-

ції, найбільш ефективне стандартизоване періопераційне ведення. Мінімально інвазивний підхід має безліч переваг у порівнянні з відкритою хірургією, але ці методики виконуються тільки в спеціалізованих центрах висококваліфікованими хірургами.

EN Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art

M. Kemper, J. R. Izbicki, K. Bachmann

University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Chirurgia. 2018. Vol. 113, No 3. P. 300–306.

Key words: surgery, chronic pancreatitis, resection, drainage procedure, duodenum preserving resection of the pancreatic head, quality of life

Chronic pancreatitis is a common disease accompanied with considerable morbidity and mortality. Complications associated with chronic pancreatitis, such as pseudocysts, stenosis of adjacent anatomic structures or pain that cannot be managed conservatively, may be treatable surgically or interventionally by endoscopy. Surgery is superior to endoscopy in regard to long-term pain management. Modern duodenum preserving pancreatic resections using the Berger, Frey, or Hamburg techniques possess a number of substantial drawbacks. Duodenum preserving pancreatic resection is the surgical procedure of choice in patients with inflamed changes of the head of the pancreas. Despite great progress in recent years regarding the management of complications, postoperative morbidity is high. The best timing of surgery, the ideal standardized perioperative management are the focus of current research. The minimally invasive approach offers numerous benefits in comparison with open surgery, but these procedures can only be performed at highly specialized centers with very highly qualified surgeons.

Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

О. О. Крилова

ТОВ «Ендотехномед», Дніпро, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, сік підшлункової залози, функціональний стан, дуоденальне зондування, фекальна еластаза

Хронічний панкреатит (ХП) — тяжке захворювання підшлункової залози (ПЗ), при якому повторні запальні епізоди призводять до заміни панкреатичної паренхіми фіброзною сполучною тканиною. Ця фібротична реорганізація ПЗ призводить до прогресуючої екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Крім того, виникають характерні ускладнення, такі як псевдокісти, обструкція головної панкреатичної протоки, обструкція дванадцятипалої кишки або жовчних шляхів, судинні ускладнення, мальнутриція та больовий синдром. Біль — основний симптом у хворих на ХП, через що захворювання значно знижує якість та тривалість життя пацієнтів. Крім того, ХП є фактором ризику карциноми ПЗ [6, 7].

В рекомендаціях Об'єднаної європейської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування ХП, заснованих на доказах, (HaPanEU) зазначено, що для діагностики ХП необхідно виконати тест для визначення функціонального стану ПЗ [7]. S. Albashir et al. доведено, що або морфологічні, або функціональні порушення можуть бути єдиною ознакою гістологічно підтвердженого ХП [1]. Таким чином, діагноз ХП залежить від комбінації клінічних, гістологічних, візуалізаційних та функціональних критеріїв. Функціональні тести особливо необхідні для діагностики ХП у хворих, у яких залишається підозра на захворювання при негативних даних інструментальних досліджень [1].

Мета дослідження — вивчити функціональний стан ПЗ у хворих на різні форми ХП.

Матеріал дослідження

Проведено комплексне обстеження 210 хворих на ХП. Хворі поділялись на групи: I групу склали 26 хворих (12,4%) на обструктивну форму ХП, II — 56 пацієнтів (26,7%) з кальцифікуючою формою, III — 78 хворих (34,1%) з фіброзно-паренхіматозною формою, IV — 50 пацієнтів (23,8%) з ХП, ускладненим псевдокістою. Серед обстежених переважали чоловіки (169 чоловіків і 41 жінка), середній вік пацієнтів ($47,3 \pm 0,7$) років. Найбільша кількість хворих (60,5%) належала до вікової групи

41–60 років, яка становить працездатний контингент населення. Контрольна група — 20 практично здорових осіб.

Робота є частиною дисертаційного дослідження автора і виконувалася в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідних робіт «Вивчити механізми розвитку ускладнень хронічного панкреатиту і розробити методи діагностики і хірургічного лікування з використанням малоінвазивних технологій», 2008–2010 рр. (шифр ВН.25.01.001.08, номер державної реєстрації № 0107U012136) та «Вивчити механізми розвитку фібротичних процесів при хронічному панкреатиті та удосконалити технології їх хірургічної корекції», 2011–2013 рр. (шифр ВН. 25.01.001.11, номер державної реєстрації № 0111U001065).

Методи дослідження

Для характеристики стану екзокринної функції ПЗ у хворих на ХП визначали активність ферментів (амілази, ліпази, трипсину, фосфоліпази А) в сироватці крові (n=73), дуоденальному (n=12) та протоковому (n=13) вмісті ПЗ за загальноприйнятими в клініці методами [4]. Додатково в дуоденальному та протоковому вмісті визначали вміст бікарбонатів. Для отримання дуоденального вмісту у 12 пацієнтів застосовували методику дуоденального зондування [3]. Оцінку показників, що вивчалися, давали відповідно до їх змін від мінімальної та максимальної межі фізіологічної норми та за дебіт-часом. Крім того, оцінювали зовнішньосекреторну функцію ПЗ за рівнем фекальної еластази 1 (n=95) [3]. Стан ендокринної функції залози оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну та глюкози крові.

Результати дослідження

Посилене надходження ферментів ПЗ у кров («відхилення ферментів») обумовлене порушенням цілісності її паренхіми або гострим застоєм секрету на тій чи іншій ділянці проток ПЗ. Слід відзначити, що при ХП концентрація панкреатичних ензимів може бути не тільки підвищена, а навіть знижена. Дані, наведені в табл. 1 та 2, свідчать про досить високу активність ферментів ПЗ.

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові, які характеризують функціональний стан ПЗ в хворих на ХП

Біохімічний показник	I група (n=10)	II група (n=19)	III група (n=24)	IV група (n=20)	Всього (n=73)	Контроль (n=20)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
α-амілаза, мг/сЛ	18,59±4,16*	19,94±4,0*	17,29±3,50*	16,92±2,81*	18,3±1,82*	6,10±0,37
Трипсин, мкмоль/мл·хв	6,58±1,87	8,09±0,62*	7,77±0,64*	7,68±0,88*	7,94±0,46*	2,50±0,35
Ліпаза, нмоль/сЛ	1,37±0,15	1,31±0,10 ⁺	1,41±0,10 ⁺	1,41±0,19	1,38±0,07 ⁺	1,07±0,05
Фосфоліпаза А, од/мл	1,10±0,10 ¹	1,82±0,41 ⁺	2,32±0,20 ⁺	2,07±0,16 ⁺	2,06±0,14 ⁺	0,98±0,07
ГНб, мкмоль фру/гНб	7,84±1,05 ⁺	6,04±0,92	5,51±1,10	6,95±1,24	6,20±0,62	5,25±0,28

Примітки:

1. * — статистично значуща (p<0,002) різниця між показниками у хворих у порівнянні зі здоровими людьми;
2. ⁺ — статистично значуща (p<0,05) різниця між показниками у хворих у порівнянні зі здоровими людьми;
3. ¹ — статистично значуща (p<0,02) різниця між показниками у хворих I та III, I і IV груп.

Таблиця 2

Частота відхилень біохімічних показників сироватки крові, які характеризують функціональний стан ПЗ у хворих на ХП

Показник, од. виміру	Зміни рівня	I група (n=10)		II група (n=19)		III група (n=24)		IV група (n=20)		Всього (n=73)		Контроль (n=20)
		M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m
α-амілаза, мг/сЛ	підвищений	24,67±4,04*	70,0	28,13±4,96*	63,2	29,26±4,97*	50,0	21,98±3,13*	70,0	25,98±2,18*	61,6	6,10±0,37
	нормальний	4,39±0,83	30,0	6,59±0,60	31,6	6,01±0,56	41,7	6,06±0,97	20,0	5,96±0,36	31,5	
	знижений	—		1,86±0	5,2	1,91±0,60	8,3	3,23±0,06	10,0	2,43±0,38	6,8	
Ліпаза, нмоль/сЛ	підвищений	1,78±0,18*	33,3	1,80±0,08*	20,0	1,80±0,12*	35,7	1,97±0,33*	33,4	1,84±0,09*	30,8	1,07±0,05
	нормальний	1,17±0,11	66,7	1,19±0,07	80,0	1,19±0,08	64,3	1,14±0,14	66,6	1,17±0,05	69,2	
Трипсин, мкмоль/мл·хв	підвищений	8,91±1,74*	66,6	8,85±0,52*	87,0	8,41±0,52*	91,0	8,78±0,76*	85,0	8,69±0,33*	85,9	2,50±0,35
	нормальний	3,0±0,01	16,7	3,02±0,91	13,0	2,13±0,01	4,5	2,05±0,35	10,0	2,61±0,40	9,9	
	знижений	0,80±0,01*	16,7	—	0	0,67±0,01*	4,5	0,40±0,01*	5,0	0,62±0,12*	4,2	
Фосфоліпаза А, од/мл	підвищений	—	0	2,49±0,05*	60,0	2,32±0,20*	100,0	2,07±0,16*	100,0	2,27±0,12*	84,6	0,98±0,07
ГНб, мкмоль фру/гНб	підвищений	8,88±0,01*	50,0	8,12±0,65*	42,9	12,77±4,42*	15,4	9,63±2,05*	44,4	9,73±1,15*	32,3	5,25±0,28
	нормальний	6,79±0,01	50,0	5,25±0,80	42,9	4,93±0,41	61,5	5,14±0,68	44,4	5,16±0,30	51,6	
	знижений	—	0	2,21±0,01*	14,2	2,21±0,45*	23,1	3,44±0,01*	11,2	2,46±0,35*	16,1	

Так, активність амілази була достовірно підвищеною у 61,6% хворих на ХП в 4,3 рази в порівнянні з контролем (p<0,001). Аналіз частоти підвищення цього показника по групах встановив, що найчастіше активність α-амілази зростала у хворих I та IV групи (з однаковою частотою 70,0%), дещо рідше в II та III групах хворих (63,2% і 50,0%, відповідно, p>0,05). Досить значне підвищення активності даного ензиму

в крові при ХП може відбуватися в період загострення процесу і при виникненні перешкод для відтоку панкреатичного соку (запалення, набряк голівки ПЗ і здавлювання протоків, рубцевий стеноз великого дуоденального сосочка та ін.). При міжгруповому аналізі достовірної різниці активності α-амілази в сироватці крові та частоти її підвищення по групах не встановлено (табл. 2). У невеликій кількості

хворих (6,8%) активність даного ензиму була зниженою, що може свідчити про втрату функціональної здатності ПЗ внаслідок заміщення ацинарних клітин залози сполучною тканиною.

Активність ліпази у більшості хворих (69,7%) була в межах норми, тільки у третини пацієнтів відзначалось її підвищення (30,3% випадків).

Поява активного трипсину в тканині ПЗ є одним із головних патогенетичних факторів розвитку гострого панкреатиту та ХП. При даній патології в результаті затримки виділення секрету ПЗ відбувається внутрішньоорганна активація панкреатичних ферментів, насамперед трипсину, який потім активує інші проферменти, що в результаті призводить до аутолізу паренхіми залози. У більшості хворих (85,9%) активність трипсину була підвищена в 3,5 раза в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Частіше відзначалось підвищення активності даного ензиму у хворих III групи (91,0% випадків), за вираженістю цього показника достовірних відмін у групах хворих не встановлено.

Фосфоліпаза А досить специфічна для ПЗ, широко вивчається у зв'язку з її участю в патогенезі панкреатитів і вона є ідеальним маркером ураження ацинарних клітин ПЗ при панкреатиті. Активність цього ензиму була підвищеною в 2,3 раза у 84,6% хворих, достовірних відмінностей частоти та вираженості цього показника по групах не встановлено.

Підвищена активність трипсину та амілази у хворих на ХП, ускладнений псевдокістою ($r = 0,84$; $p = 0,02$ та $r = 0,74$; $p = 0,02$, відповідно), свідчила про те, що зовнішньосекреторна функція у них збережена, тобто більша частина паренхіми ПЗ не ушкоджена фіброзними змінами. Це пояснюється менш тривалим перебігом захворювання у таких пацієнтів і співпадає з даними літератури про розвиток псевдокіст у хворих на ХП невдовзі від початку хвороби [3, 9]. Достовірний, але не високого рівня зв'язок активності α -амілази ($r = -0,42$; $p = 0,03$) з вираженістю фіброзних змін ПЗ за даними ультразвукового дослідження підтверджував дані про те, що при вираженому фіброзуванні паренхіми відзначається зниження продукції ферментів через зменшення кількості ацинарних клітин.

Таким чином, підвищення активності панкреатичних ферментів у сироватці крові хворих свідчило про порушення цілісності паренхіми ПЗ або застій її секрету на тій чи іншій ділянці проток ПЗ.

Для більш точної оцінки функціонального стану ПЗ було вивчено її секрецію зондовим методом. При цьому була досліджена активність панкреатичних ферментів: амілази, ліпази, трипсину, визначена бікарбонатна лужність. Результати дослідження панкреатичної секреції, отриманої у пацієнтів натщесерце (базальна фракція), представлені у табл. 3.

При аналізі отриманих даних було виявлено, що активність α -амілази була в 1,5 раза нижчою за контрольні показники, а активність трипсину мала тенденцію до зниження. Активність ліпази та концентрація бікарбонатів залишалася практично в межах фізіологічної норми.

Після еуфілін-кальцієвої стимуляції панкреатичної секреції через однакові проміжки часу

Таблиця 3

Показники ферментативної активності і вмісту бікарбонатів у дуоденальному вмісті хворих

Показник	Норма, $M \pm m$	Хворі на ХП ($n=12$), $M \pm m$
α -амілаза, г/ч·мл	11,00 $\pm$ 1,77	7,47 $\pm$ 2,49
Ліпаза, мл 0,1н NaOH	7,05 $\pm$ 0,73	7,60 $\pm$ 1,43
Трипсин, мкмоль/мл/хв	275,00 $\pm$ 30,28	224,80 $\pm$ 52,63
Бікарбонати, мекв/л	55,85 $\pm$ 5,24	54,69 $\pm$ 18,53

отримували 4 порції дуоденального вмісту (панкреатичного соку). Відомо, що в основі зміни рівня ферментів в ПЗ, крові і дуоденальному вмісті при ХП лежить феномен «відхилення ферментів» у кров, тобто концентрація ферментів у крові збільшується. Для оцінки функціонального стану ПЗ визначався дебіт ферментів ПЗ у базальній порції та в усіх порціях дуоденального вмісту (панкреатичного соку) (табл. 4).

Таблиця 4

Дебіт амілази, ліпази, трипсину дуоденального вмісту у хворих

Показник	Дебіт-час ферментів у дуоденальному вмісті (базальна фракція) ($n=9$)	Дебіт-час ферментів у дуоденальному вмісті (фракції після стимуляції) ($n=9$)
	$M \pm m$	$M \pm m$
Дебіт-час амілази, A_d	127,03 $\pm$ 59,11	179,83 $\pm$ 72,12
Дебіт-час ліпази, L_d	56,57 $\pm$ 5,29	76,36 $\pm$ 7,81*
Дебіт-час трипсину, T_d	1591,52 $\pm$ 271,58	2251,66 $\pm$ 301,14

Примітка: * — $p < 0,05$ (достовірні різниці показників до та після стимуляції).

Як видно з табл. 4, дебіт-час панкреатичних ферментів дуоденального вмісту після стимуляції відрізнявся підвищеними значеннями даних показників від аналогічного дебіту для фракцій базальної порції. Так, дебіт-час стимульованої фракції амілази та трипсину був вищим в 1,4 раза, а ліпази в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Крім того, для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ проведена оцінка складу протокового вмісту ПЗ, отриманого інтраопераційно, у хворих на ХП. Отримані показники представлені у табл. 5. Судячи із представлених даних, активність α -амілази та ліпази панкреатичного соку із проток ПЗ була в 1,4 раза вище за норму ($p < 0,05$) та ($p < 0,001$) відповідно. В нормі лише епітелій протокової системи

Таблиця 5

Показники ферментативної активності і вмісту бікарбонатів у вмісті головної панкреатичної протоки хворих

Показник	Норма (для панкреатичного соку)	Хворі на ХП, (n=13)
	M±m	M±m
α-амілаза, г/чл	10980,00±958,65	15303,45±1601,25*
Ліпаза, мл 0,1н NaOH	7,05±0,73	9,81±0,77*
Бікарбонати, мекв/л	55,85±5,24	161,38±11,41*

Примітка: * — $p < 0,05$ (достовірна різниця показників порівняно з нормою).

Таблиця 6

Стан екзокринної функції ПЗ за даними фекальної еластази 1

Група хворих	Фекальна еластаза, мкг/г	Норма, мкг/г
I (n=9)	169,89±16,02**	200
II (n=37)	170,32±8,16**	
III (n=32)	200,31±9,43	
IV (n=17)	223,82±15,45	
Всього (n=95)	189,96±5,81	

Примітки:

- * — статистично значуща різниця між показниками у хворих у порівнянні зі здоровими людьми ($p < 0,05$);
- ** — статистично значуща різниця між показниками у хворих I та II груп у порівнянні з IV групою ($p < 0,01$).

секретує бікарбонати. При ураженні епітелію проток секретія бікарбонатів здійснюється і ацинарними клітинами. Визначено, що концентрація бікарбонатів у дуоденальному і протоковому вмісті у досліджених хворих в 2,9 раза вище у порівнянні з нормою ($p < 0,001$). Дані, отримані інтраопераційно, узгоджуються з показниками дебіт-часу ферментів дуоденального вмісту.

Таким чином, після стимуляції ПЗ встановлено підвищення дебіт-часу панкреатичних ферментів у дуоденальному вмісті, що узгоджується з даними, які отримані інтраопераційно, та свідчить про функціональну спроможність органу і наявність

ділянок непошкодженої паренхіми залози, яка продукує ферменти.

Золотим стандартом неінвазивної діагностики екзокринної функції ПЗ є визначення рівня панкреатичної фекальної еластази 1, яка відзначається високою стабільністю й не розкладається при проходженні по кишковому тракту. Таке дослідження нами проведено у 95 хворих (табл. 6).

Як видно з представлених даних, достовірне зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ помірного ступеня вираженості зафіксоване у хворих I та II груп ($p < 0,05$), що можна пояснити більш значним фіброзуванням паренхіми ПЗ та втратою нею здатності продукувати ферменти. Встановлено, що рівень еластази калу достовірно вищий у хворих IV групи, що співпадає з менш тривалим перебігом захворювання. Нами було проведено аналіз вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ за рівнем фекальної еластази у хворих на ХП в залежності від форми захворювання (табл. 7).

Зміни рівня фекальної еластази, що відповідали помірно вираженій та вираженій зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, з найвищою частотою виявлені у хворих II та III груп (70,3% та 71,9%, відповідно).

Однак, виражена зовнішньосекреторна недостатність ПЗ найчастіше виявлялась у хворих II групи в порівнянні з I ($\chi^2=2,78$, $p=0,096$) та III ($\chi^2=0,036$, $p=0,85$) групами. У хворих IV групи такого рівня еластази 1 не виявлено.

Про помірну зовнішньосекреторну недостатність ПЗ свідчило зниження рівня фекальної еластази менше 200 мкг/г, але більше 100 мкг/г. Такий ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ встановлений найчастіше у хворих III групи (68,8%), водночас як в I групі він був у 55,6% ($\chi^2=0,12$, $p=0,73$), в II — 51,4% ($\chi^2=1,49$, $p=0,22$), а в IV групі найнижчий — у 41,2% ($\chi^2=2,45$, $p=0,12$). Ці дані свідчать про найбільш виражене ураження паренхіми ПЗ у хворих II та III груп (за даними фекального еластазного тесту).

При вивченні інкреторної функції ПЗ за рівнем глюкози крові виявлено різноспрямовані зміни цього показника в хворих на ХП. В цілому у хворих на ХП рівень глюкози був у межах норми ($5,52 \pm 0,25$) ммоль/л, якщо вважати за норму ($4,44 - 6,66$) ммоль/л. Однак, у 12,5% хворих зі скаргами на спрагу, сухість у роті, поліурію, ніктурію, свербіж шкіри, втрату маси тіла було відзначено підвищення рівня глюкози крові, що вказувало на порушення інкреторної функції ПЗ, причому цей показник достовірно був вищим в I та II групах хворих і частота його

Таблиця 7

Вираженість зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ХП

Фекальна еластаза, мкг/г	I група (n=9)		II група (n=37)		III група (n=32)		IV група (n=17)		Всього (n=95)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<100	1	11,1	7	18,9	1	3,1	—	—	9	9,5
100–200	5	55,6	19	51,4	22	68,8	7	41,2	53	55,8
>200	3	33,3	11	29,7	9	28,1	10	58,8	33	34,7

підвищення становила 20,0%, 20,7%, 10,5% та 3,7% хворих, відповідно ($p < 0,05$). Тривалість захворювання впливала на стан декомпенсації обміну вуглеводів. Так, аналіз залежності гіперглікемії від тривалості захворювання показав, що майже в половини хворих з підвищеним рівнем глюкози крові (46,9%) захворювання було тривалим, з них у 53,3% — перевищувало термін 6 років.

Серед хворих з підвищеним рівнем глюкози було 9 осіб з надлишком маси тіла (19,1% від пацієнтів з надлишком маси тіла), і для них була характерна гіперхолестеринемія та супутні серцево-судинні захворювання, що свідчило про наявність метаболічного синдрому [1]. Водночас серед хворих на ХП 3,1% мали дефіцит маси тіла (індекс маси тіла $< 18,5$).

У інших 9 хворих (8,7%) констатовано рівень глюкози, нижчий за 4,0 ммоль/л, тобто рівень явної гіпоглікемії, що можна трактувати як прояв гіперінсулінемії, що є порушенням інкреторної функції ПЗ і вважається фактором ризику щодо розвитку ЦД 2-го типу [1]. В групі хворих із встановленим ЦД середній рівень глюкози за триразовим визначенням становив $(6,49 \pm 0,45)$ ммоль/л.

Показником ендокринної функції ПЗ є GHb. Визначення концентрації GHb дозволило встановити, що його вміст був більш показовим, ніж вміст глюкози, його рівень змінювався неоднозначно: підвищений у третини пацієнтів (32,3%) вказував на компенсаторний характер ЦД, а знижений у 16,1% — про декомпенсацію ЦД у хворих з ускладненими формами ХП, що свідчить про порушення внутрішньоклітинного засвоєння глюкози. Достовірне підвищення рівня GHb визначено тільки в I групі хворих. Зниження рівня GHb частіше виявляли у хворих з тривалим перебігом ХП (III група — 23,1%, в порівнянні

з I — не виявлено, II — 14,2%, IV — 11,2%, $p > 0,05$), що співпадає з літературними даними про розвиток ЦД при тривалому анамнезі захворювання.

Отже, одним із провідних механізмів розвитку хронічного запального процесу в ПЗ є затримка виділення та внутрішньоорганна активація панкреатичних ферментів, насамперед трипсину та ліпази, які поступово викликають аутоліз паренхіми залози. Це підтверджувалося підвищенням активності ферментів у сироватці крові у пацієнтів всіх груп — активність амілази (у 61,6% випадків), трипсину (85,9%) — в 3,5 раза та фосфоліпази А (84,6%) — в 2,3 раза в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Найчастіше активність α -амілази зростала у хворих I та IV групи (з однаковою частотою 70,0%), що було обумовлене загостренням процесу чи перешкодою відтоку панкреатичного соку, а підвищення активності трипсину частіше відзначалося у хворих III групи (91,0%). За даними фекального еластазного тесту найвищу ступінь ураження паренхіми ПЗ визначено у хворих II та III груп.

Базальна панкреатична секреція була пригнічена, а після стимуляції ПЗ виявлено підвищення дебітчасу панкреатичних ферментів у дуоденальному вмісті, що узгоджується з даними, отриманими інтраопераційно, та свідчить про збережену функціональну спроможність органу та наявність ділянок непошкодженої паренхіми залози, яка продукує ферменти.

Визначено, що за отриманими даними функціональна активність ПЗ була збережена у 83,3% хворих, що співпадає з даними літератури про зміну показників функціональної активності залози при ушкодженні 90,0% її паренхіми [2, 3, 8].

Автор вдячна канд. біол. наук В. А. Макаручук за допомогу в наборі матеріалу.

Література:

1. Бабінець Л. С. Клініко-патогенетичні предиктори формування полінутриєнтної недостатності при хронічному панкреатиті, шляхи оптимізації профілактики та лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Дніпропетровськ, 2007. 41 с.
2. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология. Москва: 4ТЕ АРТ, 2008. 319 с.
3. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000. 416 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
5. Albashir S., Bronner M. P., Parsi M. A. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2498–2503
6. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z. Gastroenterol.* 2015. Vol. 53, No 12. P. 1447–1495.
7. Löhr M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
8. Löhr J. M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
9. Pelli H., Lappalainen-Lehto R., Piironen A. Pancreatic damage after the first episode of acute alcoholic pancreatitis and its association with the later recurrence rate. *Pancreatol.* 2009. Vol. 9. P. 245–251.

УДК 616.37-008.6-616.37-008.8
doi: 10.33149/vkp.2019.02.05

UA Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

О. О. Крилова

ТОВ «Ендотехномед», Дніпро, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, сік підшлункової залози, функціональний стан, дуоденальне зондування, фекальна еластаза

Мета роботи. Вивчити функціональний стан підшлункової залози у хворих на різні форми хронічного панкреатиту.

Матеріал і методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 210 хворих на різні форми хронічного панкреатиту (I, n=26 — обструктивна; II, n=56 — кальцифікуюча; III, n=78 — фіброзно-паренхіматозна; IV, n=50 — хронічний панкреатит, ускладнений псевдокістою). Визначали активність ферментів (амілази, ліпази, трипсину, фосфоліпази А) в сироватці крові, дуоденальному та протоковому вмісті підшлункової залози за загальноприйнятими в клініці методами. Додатково в дуоденальному та протоковому вмісті визначали вміст бікарбонатів. Оцінювали зовнішньосекреторну функцію залози за рівнем фекальної еластази 1, ендокринну — за рівнем глікозилизованого гемоглобіну.

Результати дослідження. Визначено підвищення активності ферментів (амілази, ліпази, трипсину, фосфоліпази А) в сироватці крові у пацієнтів всіх груп — активність амілази (у 61,6% випадків), трипсину (85,9%) — у 3,5 раза та фосфоліпази А (84,6%) — у 2,3 раза в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$). Найчастіше активність α -амілази зростала у хворих I та IV групи (з однаковою частотою 70,0%), що було обумовлене загостренням процесу чи перешкодою відтоку панкреатичного соку, а підвищення активності трипсину частіше відзначалося у хворих III групи (91,0%). За даними фекального еластазного тесту найвищу ступінь ураження паренхіми підшлункової залози визначено у хворих II та III груп.

Визначено підвищення рівня ферментів в дуоденальному та протоковому вмісті підшлункової залози; підвищення рівня бікарбонатів протокового вмісту; зниження зовнішньосекреторної функції залози за даними фекального еластазного тесту. Встановлено пригнічення базальної панкреатичної секреції та підвищення дебіт-часу панкреатичних ферментів у дуоденальному вмісті після стимуляції підшлункової залози, що узгоджується з даними, отриманими інтраопераційно.

Висновки. Визначено, що за отриманими даними функціональна активність підшлункової залози була збережена у 83,3% хворих, що співпадає з даними літератури про зміну показників функціональної активності залози при ушкодженні 90,0% її паренхіми.

УДК 616.37-008.6-616.37-008.8
doi: 10.33149/vkp.2019.02.05

RU Функциональное состояние поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом

Е. А. Крылова

ООО «Эндотехномед», Днепр, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, сок поджелудочной железы, функциональное состояние, дуоденальное зондирование, фекальная эластаза

Цель работы. Изучить функциональное состояние поджелудочной железы у больных различными формами хронического панкреатита.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное обследование 210 больных различными формами хронического панкреатита (I, n=26 — обструктивный; II, n=56 — кальцифицирующий; III, n=78 — фиброзно-паренхиматозный; IV, n=50 — хронический панкреатит, осложненный псевдокистой). Определяли активность ферментов (амилазы, липазы, трипсина, фосфолипазы А) в сыворотке крови, дуоденальном и протоковом содержимом поджелудочной железы общепринятыми в клинике методами. Дополнительно в дуоденальном и протоковом содержимом определяли содержание бикарбонатов. Оценивали внешнесекреторную функцию железы по уровню фекальной эластазы 1, эндокринную — по уровню гликозилизованного гемоглобина.

Результаты исследования. Определено повышение активности ферментов (амилазы, липазы, трипсина, фосфолипазы А) в сыворотке крови у пациентов всех групп — активность амилазы (61,6%), трипсина (85,9%) — в 3,5 раза и фосфолипазы А (84,6%) — в 2,3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Чаще всего активность α -амилазы повышалась у больных I и IV группы (с одинаковой частотой 70,0%), что было обусловлено обострением процесса или препятствием оттока панкреатического сока, а повышение активности трипсина чаще отмечалось у больных III группы (91,0%). По данным фекального эластазного теста наивысшую степень поражения паренхимы поджелудочной железы выявлено у больных II и III групп.

Определено повышение уровня ферментов в дуоденальном и протоковом содержимом поджелудочной железы; повышение уровня бикарбонатов; снижение внешнесекреторной функции железы по данным фекального эластазного теста. Установлено угнетение базальной панкреатической секреции и повышение дебит-часа панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом после стимуляции поджелудочной железы, что согласуется с данными, полученными интраоперационно.

Выводы. Установлено, что функциональная активность поджелудочной железы была сохранена у 83,3% больных, что совпадает с данными литературы об изменении показателей функциональной активности железы при повреждении 90,0% ее паренхимы.

EN Functional state of pancreas in patients with chronic pancreatitis

O. O. Krylova

“Endotekhnomed” Co Ltd, Dnipro, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic juice, functional state, duodenal intubation, fecal elastase

Aim of research is to study the functional state of the pancreas in patients with various forms of chronic pancreatitis.

Materials and methods. Complex examination of 210 patients with various forms of chronic pancreatitis (I, n=26 — obstructive; II, n=56 — calcifying; III, n=78 — fibrous-parenchymal; IV, n=50 — chronic pancreatitis complicated by pseudocyst) was carried out. Activity of enzymes (amylase, lipase, trypsin, phospholipase A) in serum, duodenal and ductal pancreatic contents was determined by common clinical techniques. In addition, content of bicarbonates was determined in duodenal and ductal contents. Exocrine pancreatic function was assessed by fecal elastase 1 level, endocrine function — by glycosylated hemoglobin level.

Results of study. Increased activity of enzymes was determined (amylase, lipase, trypsin, phospholipase A) in the serum of patients of all groups: amylase activity (61.6%), trypsin (85.9%) by 3.5 times and phospholipase A (84, 6%) — by 2.3 times in comparison with the control group ($p < 0,001$). Most often, α -amylase activity increased in patients of I and IV groups (with the same frequency of 70.0%) due to the process exacerbation or obstacle for the pancreatic juice outflow; increased trypsin activity was more frequent in III group of patients (91,0%). According to the fecal elastase test, the highest degree of pancreatic parenchymal involvement was detected in II and III groups of patients.

Fecal elastase test showed increased level of enzymes in the duodenal and ductal pancreatic contents, increased level of bicarbonates, and decrease in the exocrine pancreatic function. Inhibition of basal pancreatic secretion and increase of debit-hour of pancreatic enzymes in duodenal contents after stimulation of the pancreas was states, which corresponds to the intraoperatively obtained data.

Conclusions. It was found out that functional activity of the pancreas was preserved in 83.3% of patients, which coincides with literature data on changes in the indices of pancreatic functional activity upon 90.0% lesion of its parenchyma.

Эндоскопическая и рентгенохирургическая диагностика и лечение панкреатобилиодигестивных кровотечений

В. И. Мамчи¹, С. В. Верещагин², М. А. Чайка¹

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

²Киевская областная клиническая больница, Украина

Ключевые слова: гемобилия, вирсунгоррагия, билиодигестивные кровотечения, двухбаллонная эндоскопия, видеокапсульная эндоскопия, спиральная компьютерная томография, рентгенохирургическая диагностика и лечение

Введение

Среди профузных абдоминальных кровотечений наиболее сложными и опасными являются кровотечения из гепатопанкреатодуоденальной области, особенно послеоперационные [3, 9].

Гемобилия осложняет течение разнообразных заболеваний и повреждений печени, желчевыводящих протоков и поджелудочной железы.

Синдром характеризуется триадой симптомов: желудочно-кишечным кровотечением, печеночной (желчной) коликой и желтухой. Обычные гастродуоденальные язвенные кровотечения, как правило, безболезненны (симптом Бергмана).

Вирсунгоррагия — редкое осложнение заболеваний поджелудочной железы, иногда в сочетании с патологией билиарной системы, которое проявляется рецидивирующими кровотечениями из большого или малого дуоденального сосочка. Кровотечение возникает из *a. pancreatoduodenalis superior*, варикозных вен с эрозией стенки из бассейна верхней или нижней *v. pancreatoduodenalis*.

Термин «билиодигестивные кровотечения» — кровотечения из гепатопанкреатодуоденальной области — значительно шире и включает все варианты кровотечений в просвет билиарной системы и в дальнейшем в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), включая гемобилию, вирсунгоррагию и кровотечения при различных заболеваниях и повреждениях большого и малого дуоденального сосочка.

Кровотечения в свободную брюшную полость из сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны (из *a. cystica*, ложа желчного пузыря и спаяк) диагностируются от 0,6–0,9% до 7,9% [4, 6–8].

При тупой травме живота наиболее часто гемобилия наблюдается при повреждении внутрипеченочных желчных протоков, а при больших по объему травмах печени билиодигестивные геморрагии развиваются лишь в 4,9% случаев [8].

При общехирургических заболеваниях частота панкреатобилиодигестивных кровотечений из

гепатопанкреатодуоденальной области отмечается от 0,3% до 1,2% [1, 7].

Послеоперационная летальность при панкреатобилиодигестивных кровотечениях в общей группе больных составляет до 30%, а у больных старше 60 лет — до 50%, при рецидивирующих послеоперационных кровотечениях — до 86% [3, 5].

Последние десятилетия в связи с ростом количества военных и гражданских конфликтов во всем мире, ухудшением криминогенной ситуации, включая теракты, постоянно растущим числом ДТП, увеличением количества инвазивных вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной области актуальность рассматриваемой проблемы постоянно возрастает.

Цель работы — выяснить наиболее адекватные методы топической диагностики гемобилии, вирсунгоррагии и, в целом, панкреатобилиодигестивных кровотечений с широким внедрением эндоскопических методик для оптимизации лечения с уменьшением послеоперационной летальности.

Материалы и методы

Проанализированы возможности топической диагностики панкреатобилиодигестивных кровотечений гепатопанкреатобилиарной области с применением одно- и двухбаллонной эндоскопии, видеокапсульной эндоскопии, спиральной компьютерной томографии (СКТ), оказавшиеся не высокими.

Применение ангиографических методик и малоинвазивных эндоваскулярных методов в диагностике и остановке кровотечений становится методом выбора [1, 5–7, 12, 20, 21].

Тонкую кишку называют «черным ящиком» ЖКТ из-за сложности эндоскопии (значительная мобильность и протяженность более 2 м), малой эффективности традиционного рентгенологического исследования с бариевой взвесью (5–10%).

Невысокая эффективность топической диагностики билиодигестивных кровотечений даже при проведении видеокапсульной эндоскопии, двухбаллонной эндоскопии, СКТ.

По современной классификации весь ЖКТ по локализации кровотечений распределяют на 3 отдела:

- верхний (пищевод, желудок, луковица двенадцатиперстной кишки);
- средний (от границы луковицы двенадцатиперстной кишки до баугиниевой заслонки);
- нижний (вся толстая кишка и анус).

Частота кровотечений в среднем отделе, включая гемобилию и вирсунгоррагию, — до 10% от общего количества желудочно-кишечных кровотечений [11, 16, 17, 19].

В 1971 г. Н. Hiratsuka впервые провел успешное эндоскопическое исследование кишки с продвижением зондового эндоскопа за счет естественной перистальтики кишки.

В 1997 г. внедрена методика двухбаллонной push-энтероскопии Ямамото [18].

По данным сотрудников нашей клиники [9], из 37 обследованных больных источник в ЖКТ при видеокапсульной видеоскопии выявлен у 34 (91,9%) больных. Методика эффективна при ангиодисплазии, телеангиоэктазии, артериовенозных мальформациях, язвах Дъелафуа, болезни Крона, дивертикулах Меккеля, опухолях тонкой кишки, аортокишечных свищах [11, 17]. Однако эффективность методики видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки при панкреатобилиодигестивных кровотечениях не выявлена.

При проведении одно- и двухбаллонной эндоскопии, спиральной энтероскопии, push-эндоскопии из 32 больных источник кровотечения выявлен у 15 (47%). Таким образом, эффективность топической диагностики панкреатобилиодигестивных кровотечений даже при проведении СКТ, двухбаллонной и капсульной видеоэндоскопии невысока [10, 13, 15–17, 19]. Поэтому применение ангиографических методик и разработанных на их основе малоинвазивных эндоваскулярных методов остановки кровотечений зачастую становится методом выбора [1, 6, 7, 12, 14, 18, 20, 21].

Показания к ангиографии при желудочно-кишечных кровотечениях:

- невозможность установить источник и причины кровотечения методами эндоскопии и рентгеновского исследования (в т. ч. СКТ);
- выполнение эндоваскулярного катетерного гемостаза у пациентов с установленным источником кровотечения.

Основные методы ангиографической диагностики при панкреатобилиодигестивных кровотечениях:

- 1) целиакография;
- 2) верхняя мезентерикография;
- 3) чрескожная чреспеченочная портография.

Абсолютные ангиографические признаки кровотечения:

- экстравазация рентгеноконтрастного вещества (возникает в 10–25% случаев при скорости вытекания крови из поврежденного сосуда более 0,5% см³/мин);
- окклюзия (тромбоз) кровоточащей артерии.

Относительные признаки кровотечения:

- аневризмоподобные расширения сосудов;
- резкая перекалибровка артерий;

- локальная гиперваскуляризация;
- раннее контрастирование вен.

Основные методы эндоваскулярного катетерного гемостаза при панкреатобилиодигестивных кровотечениях:

- 1) селективная внутриартериальная инфузия вазоконстрикторов;
- 2) селективная эндоваскулярная эмболизация артерий и вен;
- 3) временная баллонная окклюзия.

Противопоказания к эндоваскулярному вмешательству при панкреатобилиодигестивных кровотечениях:

- 1) агональное состояние больного;
- 2) непереносимость йодосодержащих препаратов;
- 3) техническая невозможность катетеризации нужной артерии.

За период 2013–2017 гг. рентгеноэндоваскулярные методы диагностики и лечения применены у 11 больных с тяжелыми рецидивирующими билиодигестивными кровотечениями. Геморрагии возникли в сроки от 2 до 14 дней после ранее перенесенных хирургических вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной области. Возраст больных — от 37 до 72 лет, мужчин — 7 и женщин — 4.

Всем больным для оценки тяжести кровотечения и установления источника были выполнены общеклинические, эндоскопические и ультразвуковые исследования. 7 больным выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, одному больному на «высоте кровотечения» произведена диагностическая лапаротомия, и у 3 больных под контролем ультразвукового исследования дренирована забрюшинная гематома. Однако источник кровотечения не выявлен.

Ввиду неэффективности консервативной гемостатической терапии всем 11 больным произведена диагностическая ангиография, включающая селективную ангиографию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии с обязательным получением артериальной, капиллярной и венозной фаз.

На момент выполнения ангиографии состояние у 4 больных было относительно стабильное, у 5 — тяжелое и у 2 — критическое (состояние после клинической смерти и реанимационных мероприятий, поддержания гемодинамики адреномиметиками, непрерывная инфузия препаратов крови и кровезаменителей).

Результаты

У всех 11 больных были выявлены ложные аневризмы и тромбозы артерий гепатопанкреатодуоденальной области:

- у 4 пациентов в бассейне собственно печеночной артерии, в т. ч. у 3 с признаками экстравазации контраста за пределы аневризмы, что явилось причиной гемобилии;
- у 3 пациентов в бассейне гастродуоденальной артерии;
- у 3 пациентов в бассейне верхней брыжеечной артерии;

- у одного пациента в бассейне селезеночной артерии (поперечная панкреатическая артерия).

Все обнаруженные поражения квалифицированы как ятрогенные, т. е. возникшие в результате перенесенных оперативных вмешательств.

У всех больных эндоскопический и хирургический гемостаз был невозможен или крайне рискован, поэтому им была выполнена рентгеноэндоваскулярная окклюзия артерий, кровоснабжающих выявленный источник кровотечения.

Эмболизирующие вещества (устройства), используемые для остановки абдоминальных кровотечений

У 11 больных рентгеноэндоваскулярная окклюзия печеночной и гастродуоденальной артерии осуществлялась путем введения через суперселективно введенный гидрофильный катетер металлических спиралей типа Гиантурко. При этом спирали вводились как в приводящую, так и в отводящую часть сосуда, а при возможности также и в полость аневризмы для обеспечения ее полного выключения из кровотока. В 6 случаях помимо стволочной эмболизации артерий спиралью были использованы фрагменты гемостатической губки и синтетические эмболы из пенополиуретана с размером частиц 1500–2000 мкм, что позволяло достичь более быстрого и надежного гемостатического эффекта. В двух случаях с ложной аневризмой ветви верхней брыжеечной артерии достичь полости аневризмы обычным ангиографическим катетером было технически невозможно, а полуселективная эмболизация могла бы привести к некрозу кишечника из-за попадания эмболов в соседние с целевой артерией ветви. Поэтому нами был применен микрокатетер, через который в полость аневризмы и в кровоснабжающую ее артерию суперселективно с прецизионной точностью

были введены электроотделяемые микроспирали (обычно используемые в интервенционной нейрорадиологии).

Приводим клинические случаи использования рентгеноэндоваскулярных вмешательств.

- Клинический случай № 1. Эмболизация ложной аневризмы нижней панкреатодуоденальной артерии при остром рецидивирующем абдоминальном кровотечении (рис. 1).
- Клинический случай № 2. Эмболизация правой печеночной и гастродуоденальной артерии для остановки профузного желудочно-кишечного кровотечения у больного с геморрагическим шоком при неэффективности методов традиционной хирургии (рис. 2).
- Клинический случай № 3. Эмболизация для выключения ложной ятрогенной аневризмы с высоким риском разрыва у пациента с противопоказаниями к традиционному хирургическому лечению (рис. 3).
- Клинический случай № 4. Эмболизация гастродуоденальной артерии для остановки профузного желудочно-кишечного кровотечения у больного с геморрагическим шоком (рис. 4).
- Клинический случай № 5. Эмболизация ветви селезеночной артерии при остром рецидивирующем абдоминальном кровотечении у больного, перенесшего операцию по поводу панкреонекроза (резекция хвоста и тела поджелудочной железы) (рис. 5).
- Клинический случай № 6. Эмболизация ложной аневризмы правой печеночной ветви верхней брыжеечной артерии при остром рецидивирующем абдоминальном кровотечении (рис. 6)



Рис. 1А. При выполнении верхней мезентерикографии контрастируется полость ложной аневризмы (стрелка). Виден также ранее установленный дренаж.



Рис. 1Б. Прекращение кровотока после эндоваскулярной эмболизации электроотделяемыми микроспиралью.



Рис. 2А. Контрастируется ложная аневризма правой печеночной артерии с симптомами острого кровотечения (экстравазация контраста из просвета сосуда).



Рис. 2Б. Прекращение кровотока после эндоваскулярной эмболизации спирали.

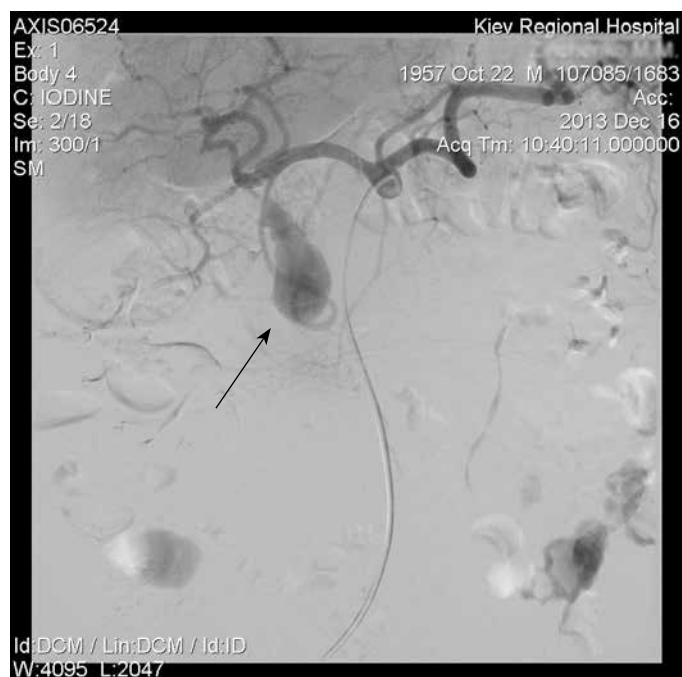


Рис. 3А. Мешковидная ятрогенная аневризма гастроуденальной артерии (стрелка).



Рис. 3Б. Состояние после эмболизации аневризмы с применением спиралей — аневризма выключена из кровотока (стрелка).

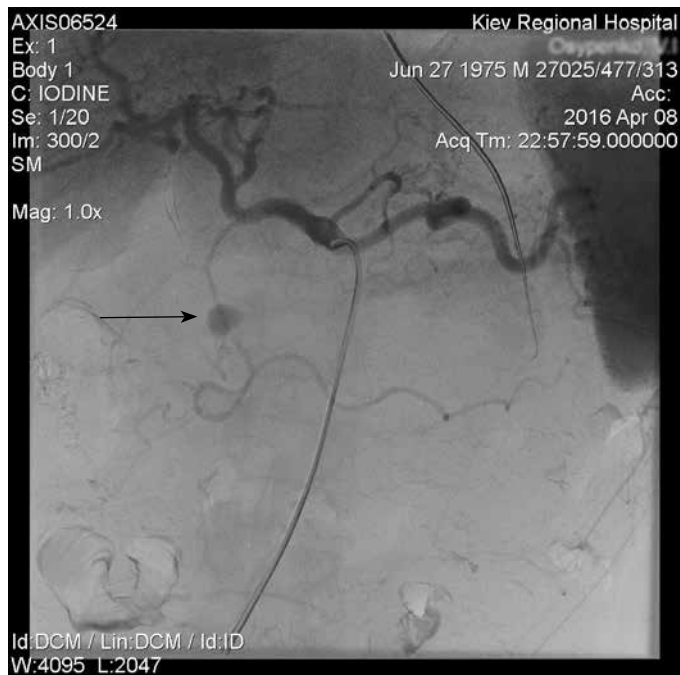


Рис. 4А. Контрастируется ложная аневризма гастродуоденальной артерии (стрелка) у больного с симптомами острого аррозивного кровотечения через полость кисты головки поджелудочной железы (вирсунгоррагия).



Рис. 5А. Суперселективная катетеризация дорзальной панкреатической артерии: виден симптом окклюзии (тромбоз) кровоточащей ветви артерии (стрелка).

Выводы

Наш опыт рентгенохирургической диагностики и лечения послеоперационных рецидивирующих кровотечений из артерий гепатопанкреатодуоденальной области путем селективной ангиографии с последующей чрескатетерной эмболизацией выявленного источника кровотечения свидетельствует о высокой эффективности данной методики, которая позволяет у большинства пациентов достичь надежного гемостаза без применения крайне рискованных для



Рис. 4Б. Прекращение кровотока после эндоваскулярной эмболизации спиралями.



Рис. 5Б. Полное прекращение кровотока после эндоваскулярной эмболизации (стрелка).

пациента повторных открытых хирургических операций.

Участие авторов:

В. И. Мамчич — идея работы, формирование выводов.

С. В. Верещагин — сбор клинического материала.

М. А. Чайка — сбор клинического материала, работа с литературой, оформление статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Рис. 6А. На верхней мезентерикографии контрастируется полость ложной аневризмы правой печеночной ветви верхней брыжеечной артерии (стрелка).



Рис. 6Б. Полное прекращение кровотока после эндоваскулярной эмболизации частицами пенополиуретана и спиралью (стрелка).

Литература:

- Авдосьев Ю. В., Бойко В. В. Ангиография и рентгеноэндоваскулярная хирургия абдоминальных кровотечений. Харьков, 2011. 647 с.
- Бахтиозин Р. Ф., Сафиуллин Р. Р. Контраст без контраста: новые возможности МР-томографии. *Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского*. 2008. № 3. С. 173–176.
- Бойко В. В., Доценко Е. Г. Этапная хирургическая тактика при билиодигестивном кровотечении. *Клиническая хирургия*. 2006. № 9. С. 4–5.
- Горский В. А., Фалмер А. П., Воленко А. В., Леоненко И. В. Сравнительная оценка местных гемостатических средств в гепатобилиарной хирургии. *Хирургия Украины*. 2006. № 2. С. 54–61.
- Никишин Л. Ф., Попик М. П. Рентгеноэндоваскулярная хирургия (интервенционная радиология). Руководство для врачей. Львов, 2006. 323 с.
- Рабкин И. Х., Матевосов А. Л., Готман Л. Н. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1987. 408 с.
- Тищенко А. М., Бойко В. В., Смачило Р. М., Мушенко Е. В. Осложнения лапароскопической холецистэктомии и их хирургическая коррекция. *Хирургия Украины*. 2014. № 3. С. 44–49.
- Хоменко И. П., Палица Р. О., Слободяник В. П., Гибало Р. В. Анатомическая резекция при заболеваниях и повреждениях печени. *Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной хирургии» с международным участием (9–10 ноября 2017, г. Киев)*. С. 6–9.
- Фелештинский Я. П., Гречана У. И., Пироговский В. Ю. Тонкокишечные кровотечения: причины, диагностика, лечебная тактика. *Хирургия Украины*. 2016. № 2. С. 109–115.
- Ahmad N. A., Iqbal N., Joyce A. Clinical impact of capsule endoscopy on management at gastrointestinal disorders. *Clin. Gastroenter. Hepatol.* 2008. Vol. 6, No 4. P. 433–437.
- Baum S., Pentecost M. J. Abrams's angiography interventional radiology. Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1229 p.
- Bonnet I., Donard R., Malamut G., Cellier C., Wind P. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastro-intestinal bleeding. *Dig. Liver Dis.* 2013. Vol. 45, No 4. P. 277–284.
- Fujii Y., Shimada H., Endo I., Yoshida K., Matsuo K., Takeda K., Ueda M., Morioka D., Tanaka K., Togo S. Management of massive arterial hemorrhage after pancreatobiliary surgery: does embolotherapy contribute to successful outcome? *J. Gasrtointest. Surg.* 2007. Vol. 11, No 4. P. 432–438.
- Ghonge N. P., Aggarwal B., Goth R. CT enterography state-of-the art CT technique for small imaging. *Indian J. Gasrtointest.* 2013. Vol. 32, No 3. P. 152–162.
- He Q., Bai Z., Zhi F. C., Gong W., Gu H. X., Xu Z. M., Cai J. Q., Pan D. S., Jiang B. Double-balloon enteroscopy for mesenchymal tumors of small bowel nine years experience. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 11. P. 1820–1826.
- Lee S. S., Oh T. S., Kim H. J., Chung J. W., Park S. H., Kim A. Y., Ha H. K. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic performance of multidetector CT enterography. *Radiology*. 2011. Vol. 259, No 3. P. 739–748.
- Miura F., Asano T., Amano H., Yoshida M., Toyota N., Wada K., Kato K., Yamazaki E., Kadowaki S., Shibuya M., Maeno S., Furui S., Takeshita K., Kotake Y., Takada T. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to site of bleeding: relaparotomy or interventional radiology. *J. Hepato-biliary Pancreat. Surg.* 2009. Vol. 16, No 1. P. 56–63.
- Yamamoto H., Sugano K. A. A new method of enteroscopy the double balloon method. *Cand. J. Gastroenter.* 2003. Vol. 17, No 4. P. 273–274.

19. Young S., Shrestha P., Golzarian J. Visceral artery aneurysms: sixips from approach to treatment. *Endovasc. Today Europe*. 2016. Vol. 4, No 3. P. 35–38.

20. Golzarian J., Sun S., Sharafuddin M. J. Vascular embolotherapy. A comprehensive approach. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2006. 300 p.

УДК 616.37-002.2-005.1]-072.1/-073.75-089
doi: 10.33149/vkp.2019.02.06

УДК 616.37-002.2-005.1]-072.1/-073.75-089
doi: 10.33149/vkp.2019.02.06

RU Эндоскопическая и рентгенохирургическая диагностика и лечение панкреатобилиодигестивных кровотечений

В. И. Мамчич¹, С. В. Верещагин², М. А. Чайка¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

²Киевская областная клиническая больница, Украина

Ключевые слова: гемобилия, вирсунгоррагия, билиодигестивные кровотечения, двухбаллонная эндоскопия, видеокапсульная эндоскопия, спиральная компьютерная томография, рентгенохирургическая диагностика и лечение

Цель работы. Выяснить наиболее адекватные методы топической диагностики гемобилии, вирсунгоррагии и, в целом, панкреатобилиодигестивных кровотечений с широким внедрением эндоскопических методик для оптимизации лечения с уменьшением послеоперационной летальности.

Материалы и методы. Проанализированы возможности топической диагностики панкреатобилиодигестивных кровотечений гепатопанкреатобилиарной области с проведением одно- и двухбаллонной эндоскопии, видеокапсульной эндоскопии, спиральной компьютерной томографии, оказавшиеся не высокими. Применение ангиографических методик и малоинвазивных эндоваскулярных методов в диагностике и остановке кровотечений становится методом выбора.

Результаты. У 11 больных с билиодигестивными кровотечениями топически диагностирован источник, и при проведении рентгеноэндоваскулярной окклюзии достигнут тромбоз ложной аневризмы и питающих ее артериальных ветвей со стойким гемостатическим эффектом. Одна больная умерла из-за нарастания полиорганной недостаточности при абсцессе печени.

Заключение. Рентгенохирургическая диагностика и лечение послеоперационных рецидивирующих кровотечений из артерий гепатопанкреатодуоденальной области путем селективной ангиографии с последующей чрескатетерной эмболизацией выявленного источника кровотечения свидетельствует о высокой эффективности методики. Достигнут надежный гемостаз у 11 пациентов с одним летальным исходом при сепсисе у больной с обширным абсцессом печени.

UA Ендоскопічна і рентгенохірургічна діагностика і лікування панкреатобіліодигестивних кровотеч

В. І. Мамчич¹, С. В. Верещагин², М. О. Чайка¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна

²Київська обласна клінічна лікарня, Київ, Україна

Ключові слова: гемобілія, вірсунгоррагія, білідигестивні кровотечі, двобалонна ендоскопія, відеокапсульна ендоскопія, спіральна комп'ютерна томографія, рентгенохірургічна діагностика і лікування

Мета дослідження. Виявити найбільш адекватні методи топічної діагностики гемобілії, вірсунгоррагії і, в цілому, панкреатобіліодигестивних кровотеч з широким впровадженням ендоскопічних методик задля оптимізації лікування із зменшенням післяопераційної летальності.

Матеріали і методи. Проаналізовано можливості топічної діагностики панкреатобіліодигестивних кровотеч гепатопанкреатобіліарної ділянки шляхом проведення одно- і двобалонної ендоскопії, відеокапсульної ендоскопії, спіральної комп'ютерної томографії, які виявилися не високими. Застосування ангиографічних методик і малоінвазивних ендоваскулярних методів у діагностиці і зупинці кровотеч стають методом вибору.

Результати. У 11 хворих з білідигестивними кровотечениями топічно діагностовано джерело, і за рентгеноендоваскулярної оклюзії досягнуто тромбоз несправжньої аневризми і артеріальних гілок, що живлять її, зі стійким гемостатичним ефектом. Одна хвора померла через зростання поліорганної недостатності при абсцесі печінки.

Висновок. Рентгенохірургічна діагностика і лікування післяопераційних рецидивних кровотеч з артерій гепатопанкреатодуоденальної ділянки шляхом селективної ангиографії з подальшою чрескатетерною емболізацією виявленого джерела кровотечі свідчить про високу ефективність методики. Досягнуто надійний гемостаз у 11 пацієнтів з одним летальним результатом при сепсисі у хворій з поширеним абсцесом печінки.

EN Endoscopic and radiosurgical diagnostics and treatment of biliodigestive bleeding**V. I. Mamchich¹, S. V. Vereshchagin², M. A. Chaika¹**¹Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Kyiv Regional Clinical Hospital, Ukraine

Key words: hemobilia, wirsungorrhea, biliodigestive hemorrhages, double-balloon endoscopy, video capsule endoscopy, spiral computed tomography, X-ray diagnostics and treatment

Aim of research is to find out the most suitable techniques for topical diagnosis of hemobilia, wirsungorrhea and, in general, biliodigestive bleeding with a broad introduction of endoscopic techniques in order to optimize treatment and reduce postoperative mortality.

Materials and methods. Opportunities for topical diagnostics of biliodigestive hemorrhages of the hepatopan-

creatobiliary area by single and double-balloon endoscopy, video capsule endoscopy, spiral computed tomography, were found to be not prospective. Use of angiographic techniques and minimally invasive endovascular techniques in the diagnosing and stopping of bleeding becomes a method of choice.

Results. In 11 patients with biliodigestive bleeding, the source was topically diagnosed and thrombosis of false aneurysm and its arterial branches with persistent haemostatic effect was achieved upon endogenous-venous occlusion. One patient died because of the outbreak of multiple organ failure upon liver abscess.

Conclusion. X-ray surgical diagnostics and treatment of postoperative recurrent bleeding from arteries of the hepatopancreatoduodenal area by selective angiography, followed by percutaneous embolization of the revealed source of bleeding, confirms high effectiveness of the technique. A reliable hemostasis was achieved in 11 patients with one fatal outcome due to sepsis in a patient with extensive liver abscess.

Статистическая характеристика объемов и структуры госпитализаций и лечения больных с острым и хроническим панкреатитом в хирургических отделениях Кемеровской области

В. И. Подолужный¹, В. А. Пельц², И. А. Радионов¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Россия

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

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, эпидемиология, хирургическое лечение, смертность

Введение

Панкреатит (острый и хронический) — одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущее к огромным физическим и финансовым потерям общества. Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) во всем мире колеблется от 4,9 до 73,4 случаев на 100 000 населения, имея выраженную тенденцию к увеличению частоты и хронизации процесса [3–5, 7, 13, 15]. Осложненные клинические формы хронического панкреатита в виде протоковой панкреатической гипертензии, вирсунголитиаза, выраженной фиброзной перестройки паренхимы поджелудочной железы с кальцинатами, дуоденостазом, билиарной и портальной гипертензией, также в случае хронических болей нуждаются в оперативном лечении. Рекомендуются при этом использовать раннее хирургическое вмешательство [10], т. к. оно дает более высокое качество жизни по сравнению с консервативной терапией [6]. Авторы используют как дренирующие панкреатический проток операции, так и резекционные способы хирургического вмешательства [8, 9, 16, 17]. Учитывая многочисленные сообщения об увеличении числа пациентов с данной патологией в мировой хирургической практике и отсутствие информации о ситуации в Кузбассе, мы посчитали необходимым провести это исследование. Оно важно для планирования необходимого числа специализированных коек, а также подготовки врачебных кадров по панкреатобилиарному хирургическому профилю.

Цель

Определить объемы госпитализаций и лечения больных ОП в хирургических отделениях № 1 и № 2 областной клинической больницы скорой

медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово и хирургических отделениях Кемеровской области с 1993 по 2016 годы. Анализировать динамику выполнения плановых операций при первичном хроническом панкреатите (ПХП) с 1996 по 2017 годы в областном гепатологическом центре (хирургическом отделении № 2 ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово).

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ объемов и структуры лечения больных ОП за два десятилетия в хирургических отделениях области и в ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского. Для понимания изменений, происходящих в ургентной абдоминальной хирургии в динамике, мы сравнили цифры пролеченных больных за два равных промежутка времени — с 1993 по 2002 и с 2007 по 2016 годы. Подробный анализ формы заболевания и характера проведенного лечения при ОП нами осуществлен по результатам работы хирургического отделения № 1 ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского за 2007–2016 годы.

Параллельно в сравнительном аспекте проанализировали и число плановых операций при ПХП в областном гепатологическом центре после 1996 года. В девяностые годы XX столетия в клинике отрабатывали хирургические технологии лечения хронического панкреатита и после 2000 г. они стали выполняться на постоянной основе. Сравнили два десятилетия: 1996–2005 и 2006–2017 годы. Для большей убедительности анализа динамики числа плановых вмешательств сравнили также два пятилетних периода — с 2001 по 2005 и с 2013 по 2017 годы. В исследовании использовали методы описательной статистики: объем выборки (n), средняя (M), стандартное

отклонение (m). Для проверки гипотез о статистической достоверности различий средних значений в независимых выборках использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS STATISTICA V. 24.

Результаты и обсуждение

Анализ числа госпитализаций и количества пролеченных пациентов с ОП (первичный и билиарный) в хирургических отделениях области показал рост среднегодового количества госпитализируемых больных на 79,7% за последнее десятилетие (табл. 1). Заболеваемость ОП в расчете на 100 000 населения составила в первое десятилетие (1993–2002 гг.) 64,32 и во второе (2007–2016 гг.) — 125,35. Изучение результатов лечения больных ОП в хирургических отделениях № 1 и № 2 ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского также подтвердило статистически значимый рост числа среднегодовой госпитализации пациентов.

Таблица 1

Группы сравнения показателей среднегодового поступления пациентов с ОП в хирургические отделения области и в хирургические отделения № 1 и № 2 областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово по десятилетиям

Хирургическое заболевание	Группа 1 (n=10) 1993–2002 гг. (M±m)	Группа 2 (n=10) 2007–2016 гг. (M±m)	P
ОП (госпитализация в хирургические отделения области)	1929±356,2	3467,1±188,5	0,0001
ОП (госпитализация в хирургические отделения № 1, 2)	163,3±95,3	364,9±87,7	0,001

Подробный анализ формы заболевания и характера проведенного лечения нами осуществлен по хирургическому отделению № 1 (отделению неотложной хирургии) за 10 лет. Он показал, что в 76,8% случаев был легкий (абортивный, отечный) панкреатит, панкреонекроз диагностирован в 23,2%, потребовавший в 15,1% хирургического вмешательства — малоинвазивного в 10,7% и лапаротомного в 4,4% случаев. Летальность при панкреонекрозе составила 7,9% (табл. 2).

Таблица 2

Формы заболевания и характер проведенного лечения при ОП в хирургическом отделении № 1 за 2007–2016 гг.

Показатели	Абс.	%
Всего пролечено	2627	100
Отечный панкреатит	2019	76,8
Панкреонекроз	608	23,2
Консервативное лечение	2535	96,5
Оперировано	92	3,5% от всех пациентов, 15,15 % при панкреонекрозе
Оперировано малоинвазивно	65	2,5% от всех пациентов, 10,7% при панкреонекрозе
Лапаротомное лечение	27	1% от всех пациентов, 4,4% при панкреонекрозе
Умерло	48	1,8% от всех пациентов с ОП и 7,9% при панкреонекрозе

Рост числа пациентов с ОП неизбежно сопровождался увеличением количества плановых хирургических вмешательств при ПХП, что подтверждают данные количества операций у этих пациентов в хирургическом отделении № 2 ОКБ СМП им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово (хирургическое отделение № 2 является базовым подразделением областного гепатологического центра с 1997 года). С 2001 по 2005 г. в центре прооперированы 51 человек, а за последнее пятилетие с 2013 по 2017 г. — 78 больных ПХП, при этом резекция железы выполнена в 18 случаях (22,5%) и наложены дренирующие анастомозы в 51 случае (65,4%). Сравнение числа операций за последние два десятилетия также убедительно говорит о росте количества оперируемых: с 1996 по 2005 г. — 123 пациента и с 2006 по 2017 г. подверглись хирургическому лечению 163 больных ПХП.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, указывающих на увеличивающееся в последние годы количество пациентов с ОП [1, 5, 7, 13], сохраняющиеся высокие цифры летальности при этом заболевании [2] и возросшее число хирургических операций при ПХП [12, 14]. Причинами роста показателей являлось увеличение числа пациентов с желчнокаменной болезнью [4] и сохраняющееся на высоком уровне употребление чистого алкоголя в России (от 10,1 до 18 литров на душу населения в год в разных регионах по данным статистического управления). В структуре хирургических операций при ПХП авторы используют резекционные, а при протоковой панкреатической гипертензии — декомпрессивные

вмешательства [6, 8, 9, 16, 17]. При поражении головки поджелудочной железы предпочитается выполнение ее резекции с сохранением двенадцатиперстной кишки [16, 17], при декомпрессивных операциях отдается предпочтение анастомозам в сравнении с эндоскопическим стентированием панкреатического протока [8]. Используемые в настоящее время в хирургической практике различные виды вмешательств при ПХП требуют тщательного анализа их исходов и оценки качества жизни оперированных пациентов в сравнительном аспекте.

Заключение

За 23 года статистически значимо увеличилось число госпитализируемых больных ОП. Заболеваемость в расчете на 100 000 населения выросла с 64,32 до 125,35. За последнее десятилетие легкая форма панкреатита встречалась у 76,8% пациентов, панкреонекроз — у 23,2%. Оперировано

3,5% госпитализируемых (15,1% — при панкреонекрозе). Летальность при панкреонекрозе составляет 7,9%. ОП является предиктором хронического панкреатита, имеется отчетливая тенденция к росту числа операций при ПХП. Соотношение резекционных способов лечения и дренирующих анастомозов — один к трем. В связи с ростом числа больных ПХП, нуждающихся в оперативном лечении, требуется дальнейшая разработка комплекса мер по оптимизации различных вариантов хирургических вмешательств при этом заболевании, в частности широкого внедрения малоинвазивных технологий.

Вклад авторов:

В. И. Подолужный — идея, написание статьи
И. А. Радионов — лечение больных, сбор материала и написание статьи
В. А. Пельц — лечение больных, сбор материала и написание статьи

Литература:

1. Брехов Е. И., Калинин В. В., Коробов М. В. Острый панкреатит. Взгляд на проблему. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015. № 3. С. 166–174.
2. Подолужный В. И., Радионов И. А., Ооржак О. В. Какая urgentная хирургическая патология является лидером по частоте госпитализаций? *Материалы конф. «Актуальные вопросы панкреатологии, гепатологии и билиарной хирургии»*. Кемерово, 2017. С. 75–77.
3. Подолужный В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. № 4. С. 62–71.
4. Подолужный В. И., Аминов И. Х., Радионов И. А. Острый панкреатит. Монография. Кемерово: ООО «Фирма ПОЛИГРАФ», 2017. 136 с.
5. Стяжкина С. Н., Ситников В. А., Леднева А. В. Острый деструктивный панкреатит в urgentной хирургии. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина*. 2010. № 5. С. 354–355.
6. Тарасенко С. В., Натальский А. А., Зайцев О. В., Соколова С. Н., Богомолов А. Ю., Рахмаев Т. С., Бакони-на И. В., Кадыкова О. А. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения хронического панкреатита. *Казанский медицинский журнал*. 2017. Т. 98, № 5. С. 709–713.
7. Karakayali F. Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 37. P. 13412–13423.
8. Kawashima Y., Kawaguchi Y., Kawanishi A., Ogawa M., Hirabayashi K., Nakagohri T., Mine T. Comparison between endoscopic treatment and surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 2018. Vol. 43, No. 3. P. 117–121.
9. Kemper M., Izbicki J. R., Bachmann K. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art. *Chirurgia*. 2018. Vol. 113, No 3. P. 300–306.
10. Ke N., Jia D., Huang W., Nunes Q. M., Windsor J. A., Liu X., Sutton R. Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis. *Medicine*. 2018. Vol. 97, No 19. P. e 0651.
11. Kleeff J., Stöb C., Mayerle J. Evidence-based surgical treatments for chronic pancreatitis. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2016. Vol. 113, No 29–30. P. 489–496.
12. Kurti F., Shpata V., Kuqo A. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Materia Socio-medical*. 2015. Vol. 27, No 6. P. 376–379.
13. Munigala S., Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 4. P. 542–550.
14. Ostrovsky V. K., Makarov S. V., Smolkina A. V. Pancreonecrosis — the basic cause of letality at the heriotonitis of dead outside the stationary. *Current problems of science and education*. 2015. No 1. С. 13.
15. Plagemann S., Welte M., Izbicki J. Surgical treatment for chronic pancreatitis: past, present, and future. *Gastroenterology Research and Practice*. 2017. doi: 10.1155/2017/8418372
16. Zhao Y., Zhang J., Lan Z., Jiang Q., Zhang S., Chu Y., Wang C. Duodenum-preserving resection of the pancreatic head versus pancreaticoduodenectomy for treatment of chronic pancreatitis with enlargement of the pancreatic head: systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*. 2017.
17. Zhu C., Huang Q., Zhu J., Zhang X., Qin X. Groove resection of pancreatic head in groove pancreatitis: a case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017. Vol. 14, No 3. P. 1983–1988.

УДК 616.37-002.1/.2-08(571.17)
doi: 10.33149/vkr.2019.02.07

RU Статистическая характеристика объемов и структуры госпитализаций и лечения больных с острым и хроническим панкреатитом в хирургических отделениях Кемеровской области

В. И. Подолужный¹, В. А. Пельц², И. А. Радионов¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Россия

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

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, эпидемиология, хирургическое лечение, смертность

Цель. Определить объемы госпитализаций и лечения больных острым панкреатитом (ОП) и первичным хроническим панкреатитом (ПХП) в хирургических отделениях № 1 и № 2 областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского г. Кемерово и с ОП в хирургических отделениях Кемеровской области с 1993 по 2017 годы.

Методы. Проведен сравнительный анализ объемов и структуры лечения больных ОП за два десятилетия. В сравнительном аспекте проанализировали число операций при ПХП в областном гепатологическом центре после 1995 года.

Результаты. Отмечается увеличение числа среднегодовой госпитализации пациентов с ОП (первичным и вторичным) за последнее десятилетие на 79,7% (заболеваемость 64,3/100 000 и 125,3/100 000), а также возросшее количество операций при ПХП. У urgentных больных легкая форма панкреатита встречается у 76,8%, панкреонекроз — у 23,2%. Оперируются 15,1% при деструктивном панкреатите. Смертность при панкреонекрозе составляет 7,9%. За последнее десятилетие по сравнению с предыдущим оперировано на 26,4% больше больных ПХП. Резекции железы выполнены в 22,5% случаев, и наложены дренирующие анастомозы у 65,4% оперированных.

Заключение. За 23 года статистически значимо увеличилось число госпитализируемых больных ОП. Оперировано 3,5% госпитализируемых пациентов (15,1% — при панкреонекрозе). Летальность при панкреонекрозе составляет 7,9%. ОП является предиктором хронического панкреатита, имеется отчетливая тенденция к росту числа операций при ПХП.

УДК 616.37-002.1/.2-08(571.17)
doi: 10.33149/vkr.2019.02.07

UA Статистична характеристика обсягів і структури госпіталізацій і лікування хворих з гострим і хронічним панкреатитом у хірургічних відділеннях Кемеровської області

В. І. Подолужний¹, В. О. Пельц², І. О. Радіонов¹

¹Кемеровський державний медичний університет, Росія

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

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, епідеміологія, хірургічне лікування, смертність

Мета. Визначити обсяги госпіталізацій і лікування хворих із гострим панкреатитом (ГП) і первинним хронічним панкреатитом (ПХП) у хірургічних відділеннях № 1 і № 2 обласної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги ім. М. О. Підгорбунського м. Кемерово та з ГП у хірургічних відділеннях Кемеровської області з 1993 по 2017 роки.

Методи. Проведено порівняльний аналіз обсягів і структури лікування хворих на ГП за два десятиріччя. У порівняльному аспекті проаналізували число операцій при ПХП в обласному гепатологічному центрі після 1995 року.

Результати. Відзначається збільшення числа середньорічної госпіталізації пацієнтів із ГП (первинним і вторинним) за останнє десятиріччя на 79,7% (захворюваність 64,3/100 000 і 125,3/100 000 відповідно), а також зростання кількості операцій при ПХП. В urgentних хворих легка форма панкреатиту зустрічається у 76,8%, панкреонекроз — у 23,2%. Оперуються 15,1% при деструктивному панкреатиті. Смертність при панкреонекрозі сягає 7,9%. Упродовж останнього десятиріччя (порівняно з минулим) прооперовано на 26,4% більше хворих із ПХП. Резекції залози виконано у 22,5% випадків, і накладено дренируючі анастомози у 65,4% оперованих пацієнтів.

Висновок. За 23 роки статистично значуще збільшилася кількість госпіталізованих хворих із ГП. Прооперовано 3,5% госпіталізованих пацієнтів (15,1% — при панкреонекрозі). Летальність при панкреонекрозі — 7,9%. ГП є предиктором хронічного панкреатиту, існує чітка тенденція до зростання числа операцій при ПХП.

EN Statistical characteristics of number and structure of hospitalizations and treatment of patients with acute and chronic pancreatitis in the surgical departments in Kemerovo region

V. I. Podoluzhniy¹, V. A. Pelts², I. A. Radionov¹

¹Kemerovo State Medical University, Russia

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

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, epidemiology, surgical treatment, mortality

Aim. Determine the number of hospitalizations and treatment of patients with acute (AP) and primary chronic pancreatitis (PCP) in surgical departments No 1 and No 2 of the Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care n. a. M. A. Podgorbunsky (Kemerovo) and surgical departments in Kemerovo region from 1993 to 2017.

Methods. A comparative analysis of the number and structure of treatment of patients with AP over two de-

cade was carried out. Number of PCP surgeries in the Regional Hepatology Center after 1995 was comparatively analyzed.

Results. There was an increase in number of average annual hospitalization of patients with AP (primary and secondary) over the past decade by 79.7% (incidence 64.3/100 000 and 125.3/100 000), as well as increased number of surgeries for PCP. In urgent patients, mild pancreatitis occurred in 76.8%, pancreatic necrosis — in 23.2%. Those who had destructive pancreatitis underwent surgery in 15.1% of cases. Mortality with pancreatic necrosis reaches 7.9%. Over the last decade, compared with the past one, 26.4% more patients were operated on for PCP. Pancreatic resections were performed in 22.5% of cases, draining anastomoses were installed in 65.4% of surgical cases.

Conclusion. Over 23 years, the number of hospitalized patients with AP has increased statistically significantly. 3.5% of hospitalized patients were operated on (15.1% with pancreatic necrosis). Mortality upon pancreatic necrosis reached 7.9%. AP is viewed as a predictor of chronic pancreatitis, there is a clear upward trend in the number of surgeries for PCP.

Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью

Т. И. Вьюн, А. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген витамина D, ген лактазы, остеопоротические состояния

Изучение особенностей сочетанного течения ряда заболеваний внутренних органов обусловлено их взаимно усиливающимся негативным влиянием, необходимостью внесения коррекции в диагностические и лечебные мероприятия. Их сочетание повышает риск формирования атипичных клинических проявлений, торпидность к общепринятой терапии и раннее развитие осложнений. Одним из таких осложнений является вторичный остеопороз (ОП), возникновение которого связывают со многими хроническими неинфекционными заболеваниями внутренних органов [12]. Развивающиеся структурные и функциональные изменения в костной ткани являются не только компенсаторной реакцией на повышенную потребность организма в ионах кальция, но и самостоятельным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания при сочетании этих патологий. Среди таких нозологических форм обращено внимание на хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ), которые рассматривают в контексте кальций-зависимых заболеваний, т. е. течение их приводит к повышению потребности в ионах кальция.

Диагностика и лечение ХП является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии [7]. Это обусловлено ростом его доли в общей структуре заболеваний органов пищеварения (10,5%), учащением первично хронического течения с частым рецидивированием, трудностями ранней диагностики и лечебной тактики, развитием ранних осложнений (до 30%), низкой эффективностью лечения и высокой частотой сочетания с другой висцеральной патологией [1]. Высокий уровень временной нетрудоспособности и первичной инвалидизации (до 15%) указывает на медицинскую и социально-экономическую проблему ХП в нашей стране [13].

В последние годы пересматривается вопрос о приоритетах в этиологии ХП: билиарная патология, как причина заболевания, стала встречаться несколько реже, а чрезмерная алкогольная «нагрузка» выявляется практически у 40% таких пациентов [7, 13]. Развитие ХП сопровождается нарушением всех видов обмена, а в сочетании с нестабильностью гемодинамики при ГБ создаются условия для прогрессирования нозологических форм и формирования осложнений [4].

Взаимосвязь между поражением поджелудочной железы (ПЖ) и изменениями сердечно-сосудистой системы клиницисты обнаружили давно, но механизм этих взаимодействий до конца не ясен. В качестве частого коморбидного состояния у пациентов с ХП рассматривается ГБ.

Около 12 млн населения Украины имеет ГБ [5]. По данным официальной статистики, в 2016 году в стране артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована у 47,3% мужчин и 46,3% женщин. У 27% пациентов, которые обращаются в лечебные учреждения с различными заболеваниями внутренних органов, также регистрируется ГБ [3].

Поражение сосудистой стенки при ГБ приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с накоплением многих активных веществ и среди них — провоспалительных цитокинов [8]. Таким образом, ГБ не только приводит к гемодинамическим изменениям, но и за счет генерализованного спазма сосудов может обуславливать нарушение микроциркуляции в различных органах и системах, а также поддерживать воспалительный компонент патогенеза сопутствующих нозологических форм [6]. В этой связи можно предположить, что присоединение к ГБ любого заболевания внутренних органов будет затруднять достижение клинической ремиссии и, следовательно,

на длительный период времени возникнет потребность в активных лечебных мероприятиях.

Следующим неблагоприятным фактором сочетанного течения ХП и ГБ является их потребность в ионах кальция: при ХП доказана их роль в синтезе ферментов ПЖ, а при ГБ — необходимость в повышенном расходе в результате возникающего дисбаланса в натрий-калий-кальциевом насосе. Это «совместное» патогенетическое звено определяет направленность поиска механизма удовлетворения возникших потребностей. Всасывание ионов кальция при ХП резко ограничено: большинство больных не используют в пищевом рационе молочные продукты — основные поставщики кальция в организм; кроме того, развитие мальабсорбции затрудняет процесс его всасывания. В таком случае потребность восполняется за счет поступления кальция из костной ткани.

Недостаточное поступление кальция и его повышенный расход при ХП и ГБ приводит к метаболическим нарушениям в костной ткани, тем самым создавая предпосылки для развития вторичных остеопоротических состояний. Формирование вторичного ОП является не только следствием повышенной потребности организма в кальции, но и результатом возможных генетических aberrаций генов-кандидатов [2].

Согласно данным литературы, важную роль в диагностике и прогнозировании нарушения метаболизма костной ткани играет исследование полиморфизма генов-кандидатов, которые, при определенных взаимоотношениях, могут влиять не только на развитие ОП, но и определять сроки возникновения данного осложнения. В настоящее время речь идет о 9 генах, которые «вносят свой вклад» в развитие данного осложнения. Среди них рассматривают гены витамина D (*VDR*) и лактазы (*LCT*) [9, 11].

Поддержание гомеостаза кальция является важным аспектом минерализации костной ткани [10]. Витамин D регулирует гомеостаз кальция посредством рецепторов витамина D (*VDR*), способствующих поступлению кальция в организм [9]. Ген *LCT* кодирует аминокислотную последовательность фермента лактазы. Этот фермент вырабатывается в тонкой кишке и участвует в расщеплении лактозы. Полиморфизм этого гена влияет на выработку лактазы и, тем самым, участвует в обработке и всасывании молочных продуктов, являющихся депо кальция [11, 16]. Следовательно, неблагоприятный генетический фон (речь идет о сочетании соответствующих генотипов генов-кандидатов) может приводить к ранним развитиям осложнений, а именно формированию вторичного ОП.

Цель работы — изучение роли полиморфизма генов рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*) в риске развития остеопенических состояний у больных с коморбидностью ХП и ГБ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 110 пациентов с ХП, что позволило сформировать две группы: основную — 70 лиц с сочетанным течением ХП и ГБ и группу сравнения — 40 больных с изолированным ХП. Группы не отличались по возрасту — ($33,2 \pm 2,1$) года (основная)

и ($32,9 \pm 3,1$) года (сравнения) и полу (преобладали мужчины — 53,4% и 54,3% соответственно). Длительность анамнеза по ХП была в пределах 2–15 лет с интерквартильным размахом 4–7 лет, с медиальной тенденцией — 5 лет. Анамнез по ГБ колебался от 3 до 17 лет с интерквартильным размахом — 4–8 лет и медиальной тенденцией — 5 лет. В 27 случаях ГБ предшествовала формированию ХП, у 19 пациентов — дебютировал ХП. Остальные 24 пациента не смогли определиться с предыдущим заболеванием. Контрольные показатели были получены при обследовании 78 практически здоровых лиц, идентичных по возрасту и полу выделенным группам.

От каждого пациента получено письменное согласие на проведение исследования согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

При установлении диагноза ГБ использовали рекомендации Европейского общества по АГ (ESH) (2009) и рекомендации рабочей группы по АГ Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2012), с учетом классификации степени и стадии АГ, риска АГ (стратификация риска для оценки прогноза АГ). Величину показателей артериального давления (АД) оценивали при использовании Унифицированного клинического протокола медицинской помощи при АГ. Все пациенты с ГБ принадлежали ко II стадии и имели 2-ю степень АГ с относительно мягким течением заболевания. Диагноз ХП верифицировали при комплексной оценке жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием балльной системы M-ANNHEIM [15].

Экскреторную функцию ПЖ оценивали при определении содержания панкреатической эластазы 1 в сыворотке крови пациентов — иммуноферментный метод с использованием коммерческих тест-систем фирмы «ScheBo» (Германия) на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия). Течение ХП в обеих группах соответствовало активной стадии заболевания с нарушением экскреторной функции органа легкой и средней степени тяжести. Пациенты с инкреторными нарушениями ПЖ к работе не привлекались.

Проведенная ультразвуковая диагностика как при нахождении в стационаре, так и на предыдущих этапах лечения подтверждала развитие ХП с наличием воспалительных и/или фиброзных участков в железе. Данные результаты оценивали как диагностически позитивные при подкреплении их соответствующей клинической картиной заболевания.

Определение полиморфизма генов *VDR* и *LCT* проводили при постановке полимеразной цепной реакции с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия) на амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Австралия) в режиме реального времени.

В качестве инструментального метода диагностики остеопоротических состояний использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

(DEXA), которая проводилась на аппарате HOLOGIC Explorer QDRW Series Bone Densitometer (USA).

Полученные данные обрабатывались в статистической среде STATISTICA 6.0. Проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ -квадрат (КХП). При распределениях, отличных от нормального, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни.

Результаты исследований и их обсуждение

С учетом содержания фекальной панкреатической эластазы пациенты с ХП были распределены следующим образом. В основной группе 27 пациентов (38,6%) имели экскреторную недостаточность легкой степени и 43 (61,4%) — средней степени тяжести. В группе с изолированным ХП это распределение соответствовало 15 (37,5%) и 25 (62,5%) лицам.

Проведенное денситометрическое исследование показало, что из 110 пациентов с ХП изменение минеральной плотности костной ткани регистрировалось в 33 случаях (30%). При этом в основной группе таких больных было 32,9%, а в группе с изолированным ХП — 25%. При распределении пациентов с учетом остеопоротических проявлений было установлено, что признаки ОП при сочетании ХП и ГБ были подтверждены у 11 лиц (15,7% из 70 пациентов), а остеопении — в 12 случаях (17,1%). В группе сравнения эти показатели соответствовали 4 (10% из 40 пациентов) и 6 (15%) наблюдениям.

В то же время анализ данных анамнеза показал, что как в основной группе лиц, так и в группе сравнения пациенты указывали на ранее перенесенные переломы конечностей — 29 (41,4%) и 4 (10%) соответственно. Однако данная статистика не всегда сочеталась с показателями минеральной плотности костной ткани, а именно изменения в основной группе лиц при денситометрическом исследовании встречались реже — 23 против 29. Данное расхождение, по-видимому, явилось результатом особенности исследуемого контингента — молодые люди с подвижным образом жизни и, следовательно, возможными травматическими ситуациями.

В качестве генов-кандидатов ОП нами были проанализированы хромосомные aberrации в гене рецепторов витамина D (*VDR*) и гене лактазы (*LCT*) для установления возможной зависимости анамнестических и клинических показателей от полиморфизма этих генов.

Генетическое тестирование по гену *VDR* показало, что в группе лиц с изолированным течением ХП и при его сочетании с ГБ распределение генотипов было различным (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов гена рецепторов витамина D у обследованных пациентов

Генотип гена <i>VDR</i>	Контроль (n=78)	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=40)
bb	24,3%	15,7%	22,5%
Bb	48,6%	32,9%	42,5%
BB	27,1%	51,4%	35,0%

Таким образом, неблагоприятная аллель В регистрировалась в 77,5% случаев у пациентов с изолированным ХП, а при присоединении ГБ количество таких больных увеличивалось до 84,3%. У практически здоровых лиц частота регистрации аллели В соответствовала 75,7%. Данный показатель практически соответствовал группе лиц с изолированным ХП, однако пациентов с патологическим генотипом BB среди больных было в 1,7 раза больше. В то же время в основной группе обследованных преобладало не только суммарное выражение лиц с патологической аллелью В (84,3%), но и «вклад» гомозиготного генотипа BB — 51,4% против 27,1% в контроле. Установлены изменения в полиморфизме гена *VDR*, которые влияли на частоту поражения костно-суставной системы (КХП, $\chi^2=20,81$, $p<0,01$) и имели статистически значимую зависимость в распределении аллелей между группами (КХП, $\chi^2=30,08$, $p<0,01$).

Распределение генотипа гена *VDR* с учетом остеопоротических изменений в костной ткани в основной группе лиц соответствовало следующим показателям: bb-генотип имели 2 пациента с остеопенией; Bb-генотип — 4 с ОП и 3 — с остеопенией и BB-генотип — 7 и 7 соответственно. В то же время, перенесенные в анамнезе переломы с учетом генного полиморфизма были распределены следующим образом: 5 больных находились в группе лиц с bb-полиморфизмом, 9 имели Bb-генотип и 15 — BB-полиморфизм гена *VDR*. Т. е. аллель В в полиморфизме гена рецепторов витамина D при денситометрическом исследовании регистрировалась в 91,3% случаев (21 больной из 23), а при регистрации переломов таких больных было 79,3% (23 из 29). Данные числовые соотношения подтверждают тезис о том, что у лиц молодого возраста на формирование переломов может влиять не только генетический фактор, но и фенотипические составляющие.

При сопоставлении указанных генотипов с клинической симптоматикой заболевания было установлено, что при неблагоприятном генотипе BB в основной группе пациентов выражен диспепсический синдром с проявлениями тошноты натошак (19 человек), вздутием живота во второй половине дня (38), нарушением стула до 2–3 раз в сутки (27), «грохотом в животе» (29). Таким образом, прогрессирование тяжести процесса находило свое отражение в смещении распределения аллелей в сторону BB-генотипа. При этом необходимо отметить, что не выявлено зависимости между генетическим полиморфизмом и степенью экскреторной недостаточности ПЖ.

Тестирование частот генотипов и аллелей гена *LCT* в контрольной группе соответствовало следующим результатам: генотип ТТ регистрировали в 19,2% (n=15), генотип СТ — в 32,1% (n=25) и генотип СС — в 48,7% (n=38) случаев. Группа сравнения с изолированным ХП имела следующее распределение генотипов (табл. 2).

Таблица 2

Частота распределения генотипов гена *LCT* у пациентов с ХП и ГБ

Тип полиморфизма гена <i>LCT</i>	СС	СТ	ТТ
Контрольная группа	48,7% (15)	32,1% (25)	19,2% (38)
Пациенты с ХП	55,0% (22)	27,5% (11)	17,5% (7)
Пациенты с ХП и ГБ	55,7% (39)	28,6% (20)	15,7% (11)

Следовательно, изменения в полиморфизме гена *LCT* у пациентов с ХП и при сочетании ХП и ГБ имели статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=26,16$, $df=4$, $p=0,00003$).

Согласно данным ряда исследований установлено, что при варианте нормы в гомозиготной форме СС полиморфизм гена *LCT* соответствует непереносимости лактозы у взрослых. В то же время при мутантном варианте полиморфизма ТТ гена *LCT* выявляется хорошая переносимость лактозы. У лиц с гетерозиготной формой полиморфизма СТ лактазная недостаточность формируется при участии дополнительных факторов и количества употребляемой лактозы [14].

Таким образом, более половины больных ХП имели аллель С, наличие которой можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора в формировании лактазной недостаточности. При этом достоверных изменений в полиморфизме гена *LCT* по генотипу СС как у здоровых лиц, так и при заболевании ПЖ выявлено не было, что скорее всего можно объяснить врожденным характером данной патологии. Некоторое увеличение числа больных ХП и с СС-генотипом (55% и 55,7% против 48,7% в контроле), по-видимому, является результатом «выпадения» лактазосекретирующей функции ПЖ при формировании заболевания.

Клинически лактазная недостаточность была установлена у 48 пациентов (68,6%) основной группы и 23 (57,5%) группы сравнения. При определении распространенности лактазной недостаточности у обследуемых пациентов с учетом полиморфизма гена *LCT* были установлены следующие взаимоотношения (табл. 3).

Таблица 3

Частота распространенности лактазной недостаточности у обследованных пациентов с учетом полиморфизма гена *LCT*

Тип полиморфизма гена <i>LCT</i>	СС	СТ	ТТ
ХП (n=40)	16 (40%)	5 (12,5%)	2 (5%)
ХП+ГБ (n=70)	34 (48,6%)	13 (18,6%)	1 (1,4%)

Т. е. «защитный генотип» ТТ у больных ХП в отношении лактазной недостаточности был «эффективен» только у 2 пациентов из 7, а при присоединении ГБ — у 1 из 11 лиц.

Полиморфные варианты гена *LCT* не ассоциировались с длительностью анамнеза по ХП и ГБ, морфологическими изменениями в ПЖ по данным ультразвуковой диагностики и ее экскреторной функцией.

При исследовании не выявлены достоверные результаты зависимости полиморфизма гена лактазы (*LCT*) с легкой и средней степенью тяжести внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Изменения в полиморфизме гена *LCT* были «сопоставимы» с частотой поражения костно-суставной системы. Переломы костей в анамнезе регистрировались у 38 пациентов (34,5%), среди которых 35 (31,8%) принадлежали к основной группе; из них носителями генотипа ТТ было 8 (23%), генотипа СТ — 12 (34%) и СС — 15 (43%) лиц. В группе сравнения переломы регистрировались в 3 случаях, что соответствовало генотипам СС (2 больных — 67%) и СТ (1 — 33%). Таким образом, коморбидная патология (ХП и ГБ) сопровождается увеличением риска развития остеопенических состояний более чем в 4 раза.

Сопоставив патологические гены *VDR* и *LCT* всей выборки пациентов (188 человек: 110 больных ХП и 78 практически здоровых людей), мы получили распределение частот статистически значимого характера (КХП, $\chi^2=21,92547$, $df=4$, $p=0,00021$). А именно: совпадение по гетерозиготам Bb и СТ составило 37,88% (66/188), по гомозиготам BB и СС — 45,57% (36/188). Совпадение Bb и СС составило 21,21% (14/188), BB и СТ — 31,65% (25/188). Распределение частот у пациентов с изолированным ХП (40) также имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=10,69637$, $df=4$, $p=0,03020$). Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 25% (4/40), по гомозиготам BB и СС — 60% (9/40). Распределение Bb и СС соответствовало 31,25% (5/40), BB и СТ — 33,33% (5/40).

При сопоставлении указанных генотипов с клинической симптоматикой заболевания было установлено, что при совпадении аллелей В гена *VDR* и аллели С гена *LCT* в группе лиц с изолированным панкреатитом были отмечены выраженный болевой и диспепсический синдромы. Болевой синдром характеризовался длительным (более 2 часов) приступом тупой боли в левом подреберье и эпигастриальной области с иррадиацией в спину. Пациенты отмечали тошноту и чаще однократную рвоту натошак, нарушение стула до 2–4 раз в сутки, выраженный упорный метеоризм. Также у этих больных наблюдался дефицит массы тела.

Сопоставление патологических аллелей в группе пациентов с ХП и ГБ не имело статистически значимого характера. Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 36,36% (4/70), по гомозиготе BB и СС — 49,09% (27/70). Распределение Bb и СС соответствовало 54,55% (6/70), BB и СТ — 29,09% (16/70). При присоединении ГБ у пациентов с совпадением патологических аллелей указанных генов (В и Т) наблюдалось стойкое повышение АД при обострении ХП на фоне болевого синдрома продолжительностью от 2 до 3–3,5 часов,

возникающего в левом подреберье с иррадиацией в спину, многообразия проявлений диспепсического синдрома (тошнота, рвота, вздутие и урчание в животе, нарушение стула). Возникало головокружение, периодическая шаткость при ходьбе, кардиалгии и аритмии. Купирование абдоминального болевого синдрома не сопровождалось нормализацией показателей гемодинамики — наблюдалось запаздывание контроля АД в среднем на 2–3 дня.

Выводы

Течение ХП, а также его сочетание с ГБ можно рассматривать в качестве предиктора формирования остеопоротических состояний. При этом одной из предпосылок к их формированию можно рассматривать неблагоприятное сочетание кальцийзависимых заболеваний, приводящих как к повышенному риску данного макроэлемента (ГБ), так и увеличению

его потребления при ХП.

Наличие остеопенических изменений у пациентов с сочетанным течением ХП и ГБ может быть обусловлено полиморфизмом гена рецепторов витамина D с преобладанием неблагоприятных В-аллелей.

Коморбидность ГБ и ХП увеличивает риск развития остеопоротических состояний более чем в 4 раза. Течение ХП довольно часто сопровождается лактазной недостаточностью, что может быть результатом как генных aberrаций, так и «выпадения» лактазосекретирующей функции при поражении ПЖ.

Перспективы дальнейших исследований по этой проблематике связаны с обоснованием направлений индивидуализированной терапевтической коррекции для профилактики риска возникновения остеопенических состояний у лиц с коморбидным течением ХП и АГ.

Литература:

1. Бабінець Л. С., Захарчук У. М. Можливості практичного застосування бальної системи MANNHEIM при хронічному панкреатиті в практиці сімейного лікаря. *Збірник наукових праць співробіт. НМАПО ім. П. А. Шупіка*. 2013. № 22(2). С. 16–20.
2. Вьон Т. И., Пасиешвили Л. М. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 3(101). С. 14–20.
3. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. *Європейська база даних ЗДВ*. 2013.
4. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк: Видавець О. Ю. Заславський, 2011. 288 с.
5. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник, рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. Під ред. В. М. Коваленка. Київ: Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска», 2014. 280 с.
6. Bang D., Xu J., Keenan R., Pike V., Lehmann R., Tenner C., Crittenden D., Pillinger M., Krasnokutsky S. Cardiovascular disease prevalence in patients with osteoarthritis, gout, or both. *Bulletin of the Hospital Joint Disease*. 2016. Vol. 74. P. 113–118.
7. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7231–7240.
8. Everett B. M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152, No 10. P. 683–684.
9. Gennari L., Becherini L., Masi L., Gonnelli S. Vitamin D receptor genotypes and intestinal calcium absorption in postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 1997. Vol. 61, No 6. P. 460–463.
10. Haussler M. R., Whitfield G. K., Kaneko I., Hausler C. A., Hsieh D., Hsieh J. C., Jurutka P. W. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif. Tissue Int.* 2013. Vol. 92, No 2. P. 77–98.
11. Krawczyk M., Wolska M., Schwartz S. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2008. Vol. 17. P. 135–139.
12. Kendir C., van den Akker M., Vos R. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: a cross-sectional study in the Netherlands. *Eur. J. Gen. Pract.* 2017. Vol. 23. P. 1–6.
13. Manohar M., Manohar M., Verma A. K., Venkateshaiah S. U. Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 8, No 1. P. 10–25.
14. Mattar R., De Campos Mazo D. F., Carrilho F. J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 113–121.
15. Schneider A., Löhr J. M., Singer V. M. Новая международная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM (перевод и редактирование — проф. Н. Б. Губергриц). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 8. С. 1–16.
16. The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011. Vol. 478. P. 103–109.

УДК [616.37-002-036.12+616.12-008.331.1]-078: 57.088.7: 575.174.015.3
doi: 10.33149/vkr.2019.02.08

RU **Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью**

Т. И. Вьюн, Л. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет,
Харьков, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, ген витамина D, ген лактазы, остеопоротические состояния

Изучение особенностей сочетанного течения ряда заболеваний внутренних органов обусловлено их взаимно усиливающимся негативным влиянием, необходимостью внесения коррекции в диагностические и лечебные мероприятия. Среди таких нозологических форм обращено внимание на хронический панкреатит (ХП) и гипертоническую болезнь (ГБ). Их сочетание повышает риск формирования атипичных клинических проявлений, торпидность к общепринятой терапии и раннее развитие осложнений. Одним из таких осложнений является вторичный остеопороз. Развивающиеся структурные и функциональные изменения в костной ткани являются не только компенсаторной реакцией на повышенную потребность организма в ионах кальция, но и самостоятельным фактором дальнейшего прогрессирования заболевания при сочетании этих патологий. Важную роль в диагностике и прогнозировании нарушения метаболизма костной ткани играет исследование полиморфизма генов-кандидатов, которые при определенных взаимоотношениях могут влиять не только на развитие остеопороза, но и определять сроки возникновения данного осложнения. Среди них рассматривают гены рецепторов витамина D (*VDR*) и лактазы (*LCT*).

Цель работы — изучение роли полиморфизма гена рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*) в риске развития остеопоротических состояний у больных с коморбидностью ХП и ГБ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 110 пациентов с ХП, что позволило сформировать две группы: основную — 70 лиц с сочетанным течением ХП и ГБ и группу сравнения — 40 больных с изолирован-

ным ХП. В группу контроля вошли 78 практически здоровых лиц. Все пациенты были репрезентативны по возрасту и полу. Состояние костной ткани определяли при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Методом полимеразной цепной реакции изучали полиморфизм гена рецепторов витамина D (*VDR*) и гена лактазы (*LCT*).

Результаты. Было установлено, что большинство пациентов основной группы (84,3%) имело неблагоприятный В-аллель в отличие от группы сравнения, где данный показатель составлял 77,5% случаев. Установлены изменения в полиморфизме гена *VDR*, которые влияли на частоту поражения костно-суставной системы. Установлено, что у больных ХП более чем в половине наблюдений (57,5%) формируется лактазная недостаточность. При коморбидности ХП и ГБ число таких пациентов увеличивается (68,6%), что можно рассматривать как результат нарушения сосудистой регуляции поджелудочной железы. При этом формирование лактазной недостаточности происходит на фоне нормальных (СС) полиморфных вариантов гена *LCT*. Практически у трети пациентов (35,7%) регистрируются остеопенические состояния, однако их наличие не ассоциируется с полиморфизмом гена лактазы. Сопоставив патологические гены *VDR* и *LCT* всей выборки пациентов (188 человек), мы получили распределение частот статистически значимого характера (КХП, $\chi^2=21,92547$, $df=4$, $p=0,00021$). А именно: совпадение по гетерозиготам Bb и СТ составило 37,88%, по гомозиготам BB и CC — 45,57%. Совпадение Bb и CC составило 21,21%, BB и СТ — 31,65%. Распределение частот у пациентов с изолированным ХП (40) также имело статистически значимый характер (КХП, $\chi^2=10,69637$, $df=4$, $p=0,03020$). Совпадение по гетерозиготе Bb и СТ составило 25%, по гомозиготам BB и CC — 60%. Распределение Bb и CC соответствовало 31,25%, BB и СТ — 33,33%.

Выводы. Установлено, что при ХП, а также его сочетании с ГБ образуются условия, способствующие формированию остеопоротических состояний. Такими предпосылками могут быть как сочетание кальцийзависимых болезней — ХП и ГБ, так и полиморфизм гена рецепторов витамина D с преобладанием неблагоприятной В-аллели. При этом риск развития остеопоротических состояний увеличивается в 4 раза. Течение ХП довольно часто сопровождается лактазной недостаточностью, что может быть результатом как генных aberrаций, так и «выпадения» лактазосекретирующей функции при данном заболевании.

UA **Діагностичне та прогностичне значення поліморфізму генів-кандидатів вторинного остеопорозу у пацієнтів із хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою**

Т. І. Вьон, Л. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, ген вітаміну D, ген лактази, остеопоротичні стани

Вивчення особливостей сполученого перебігу низки захворювань внутрішніх органів обумовлено їхнім взаємно посилюючим негативним впливом, необхідністю внесення корекції в діагностичні та лікувальні заходи. Серед таких нозологічних форм хронічний панкреатит (ХП) та гіпертонічна хвороба (ГХ). Їх сполучення підвищує ризик формування атипових клінічних проявів, торпідність до загальноприйнятої терапії та ранній розвиток ускладнень. Одним із таких ускладнень є вторинний остеопороз. Структурні і функціональні зміни в кістковій тканині є не тільки компенсаторною реакцією на підвищену потребу організму в іонах кальцію, але й самостійним чинником подальшого прогресування захворювання при сполученні цих патологій. Важливу роль у діагностиці та прогнозуванні порушення метаболізму кісткової тканини відіграє дослідження поліморфізму генів-кандидатів, які за певних умов можуть впливати не тільки на розвиток остеопорозу, але й визначати термін виникнення даного ускладнення. Серед них розглядають гени рецепторів вітаміну D (VDR) і лактази (LCT).

Мета роботи — вивчення ролі поліморфізму гена рецепторів вітаміну D (VDR) та гена лактази (LCT) у ризик розвитку остеопенічних станів у хворих із коморбідністю ХП і ГХ.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 110 пацієнтів із ХП, що дозволило сформулювати дві групи: основну — 70 осіб із сполученим перебігом ХП і ГХ та групу

порівняння — 40 хворих з ізольованим ХП. До групи контролю увійшли 78 практично здорових осіб. Усі пацієнти були репрезентативні за віком і статтю. Стан кісткової тканини визначали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Методом полімеразної ланцюгової реакції вивчали поліморфізм гена рецепторів вітаміну D (VDR) і гена лактази (LCT).

Результати. Було встановлено, що більшість пацієнтів основної групи (84,3%) мала несприятливий В-алель на відміну від групи порівняння, де даний показник становив 77,5% випадків. Встановлено зміни у поліморфізмі гена VDR, які впливали на частоту ураження кістково-суглобової системи. Встановлено, що у хворих з ХП більш ніж у половині спостережень (57,5%) формується лактазна недостатність. При коморбідності ХП і ГХ число таких пацієнтів збільшується (68,6%), що можна розглядати як результат порушення судинної регуляції підшлункової залози. При цьому формування лактазної недостатності відбувається на тлі нормальних (CC) поліморфних варіантів гена LCT. Практично у третини пацієнтів (35,7%) реєструються остеопенічні стани, проте їх наявність не асоціюється з поліморфізмом гена лактази. Зіставивши патологічні гени VDR і LCT всієї вибірки пацієнтів (188 осіб), ми отримали розподіл частот статистично значимого характеру (КХП, $\chi^2=21,92547$, $df=4$, $p=0,00021$). А саме, збіг по гетерозиготі Bb і СТ становив 37,88%, по гомозиготам BB і CC — 45,57%. Збіг Bb і CC становив 21,21%, BB і СТ — 31,65%. Розподіл частот у пацієнтів з ізольованим ХП (40) також мав статистично значущий характер (КХП, $\chi^2=10,69637$, $df=4$, $p=0,03020$). Збіг по гетерозиготі Bb і СТ становив 25%, по гомозиготам BB і CC — 60%. Розподіл Bb і CC відповідав 31,25%, BB і СТ — 33,33%.

Висновки. При ХП, а також його поєднанні з ГХ утворюються умови, що сприяють формуванню остеопоротичних станів. Такими передумовами можуть бути як поєднання кальцій-залежних хвороб — ХП і ГХ, так і поліморфізм гена рецепторів вітаміну D з переважанням несприятливої В-алелі. При цьому ризик розвитку остеопоротичних станів збільшується у 4 рази. Перебіг ХП досить часто супроводжується лактазною недостатністю, що може бути результатом як генних аберацій, так і «випадіння» лактазосекретуючої функції при даному захворюванні.

EN Diagnostic and prognostic value of polymorphism of candidate genes of secondary osteoporosis in patients with chronic pancreatitis and hypertension

T. I. Viun, L. M. Pasiyeshvili

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, hypertension, vitamin D gene, lactase gene, osteoporotic conditions

Study of features of the combined course of a number of diseases of internal organs is caused by their mutually enhancing negative influence and need to correct diagnostic and therapeutic measures. Among such nosological entities, attention is drawn to chronic pancreatitis (CP) and hypertension. Their comorbidity increases a risk of atypical clinical manifestations, torpid to conventional therapy and early development of complications. One of these complications is secondary osteoporosis. Developing structural and functional changes in the bone tissue are not only a compensatory response to an increased need for calcium ions, but also an independent factor in further disease progression when these pathologies are combined. An important role in the diagnosis and prediction of impaired metabolism of bone tissue is played by the study of the polymorphism of candidate genes, which can affect not only the development of osteoporosis, but also determine the timing of this complication to certain extent. Vitamin D (*VDR*) and lactase (*LCT*) genes are considered among them.

Aim of research is to study the role of gene polymorphism of vitamin D receptors (*VDR*) and lactase gene (*LCT*) in the risk of developing osteopenic conditions in patients with comorbidity of CP and hypertension.

Materials and methods. 110 patients with CP were examined, which made it possible to create two groups: main group — 70 people with comorbid CP and hypertension, and comparison group — 40 patients with isolated CP. Control group included 78 healthy individuals. All patients were representative by age and sex. The state of the bone tissue was determined by conducting dou-

ble-energy X-ray absorptiometry. Polymerase chain reaction was used to study the polymorphism of the vitamin D receptor (*VDR*) and lactase (*LCT*) genes.

Results. Majority of patients in the main group (84.3%) had an unfavorable B-allele, in contrast to the comparison group, where this index was equal to 77.5% of cases. Changes in the *VDR* gene polymorphism, which influenced the frequency of lesions of the osteoarticular system, were stated. Lactose insufficiency was found out in more than half of the patients with CP (57.5%). Upon comorbidity of CP and hypertension, number of such patients increased (68.6%), which could be considered as a result of impaired vascular pancreatic regulation. At the same time, lactose insufficiency occurred against the background of normal (CC) polymorphic variants of the *LCT* gene. Almost a third of patients (35.7%) had osteopenic states, but they were not associated with the lactase gene polymorphism. Comparing the pathological *VDR* and *LCT* genes of the entire sample of patients (188 people), we obtained the frequency distribution of a statistically significant nature (CCP, $\chi^2=21.92547$, $df=4$, $p=0.00021$). Namely, the coincidence of Bb and CT heterozygotes was 37.88%, and that of BB and CC homozygotes was 45.57%. The coincidence of Bb and CC was 21.21%, BB and CT — 31.65%. Frequency distribution in patients with isolated CP (40) also had a statistically significant character (CCP, $\chi^2=10.69637$, $df=4$, $p=0.03020$). Coincidence in the heterozygote of Bb and CT was 25%, and that of homozygotes for BB and CC — 60%. Distribution of BB and CC corresponded to 31.25%, BB and CT — 33.33%.

Conclusion. It was stated that upon CP, as well as in its comorbidity with hypertension, osteoporotic conditions might be formed. Combination of calcium-dependent diseases (CP and hypertension) and the vitamin D receptors gene polymorphism with a predominance of unfavorable B-allele could be the cause of such conditions. At the same time, the risk of developing osteoporotic conditions increases 4 times. Course of CP is often accompanied by lactose insufficiency, which may be the result of both gene aberrations and loss of lactase-secreting function in a given disease.

Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций (compliance) как важный фактор повышения эффективности лечения (на примере кислотозависимых заболеваний)

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключевые слова: compliance (adherence), приверженность к терапии, кислотозависимые заболевания, фармакотерапия, оптимизация терапии

Успешное лечение возможно
только при полном содружестве
в работе врача и больного.
В. Х. Василенко [3]

Краткая история. Термины *compliance*, *adherence* в переводе с английского означают «согласие, соответствие вашим пожеланиям» [16]. Они появились в англоязычной медицинской литературе в конце XX века. Используют их для обозначения приверженности больного к строгому соблюдению врачебных рекомендаций, прежде всего в отношении неукоснительного выполнения больными предписаний врача по фармакотерапии (доза лекарства и кратность приема, длительность курса лечения и т. п.). В более широком смысле слова это касается также образа жизни больного, отказа от вредных привычек (алкоголь, курение и др.), диетических ограничений и т. д.

Проблема эта, конечно, не нова. Еще в X веке н. э. известный арабский врач и поэт Абу-ль-Фарадж аль-Исфахани (897–967 н. э.), обращаясь к больному, восклицал: «Смотри, нас трое: я, ты и болезнь. Поэтому если ты будешь на моей стороне, нам будет легче одолеть ее одну. Но если ты перейдешь на ее сторону, я один не в состоянии буду одолеть вас обоих» [28].

Выдающийся клиницист и ученый В. Х. Василенко обращал внимание на то, что *часто врачи, особенно молодые, забывают, что в их обязанности входит воспитание больного. Убедить пациента изменить неправильный образ жизни, отказаться от вредных привычек, убедить в необходимости последовательного лечения, поверить в него, отказаться от попыток самолечения — значит сделать больного активным помощником, союзником врача в борьбе с недугом* [3]. Кроме того, он утверждал: «Положение больного будет различным в зависимости от того,

относится ли человек к своему здоровью легкомысленно или внимательно» [3].

Другой известный терапевт Б. С. Шкляр считал: «Для успеха лечения, помимо лекарств, необходимо еще доверие больного к лечащему врачу и активное участие самого больного в восстановлении своего здоровья» [47].

Безусловно, отношение больного к своему здоровью, строгое выполнение им предписаний врача зависит в значительной мере от его общей культуры, образования, воспитания, нравственных принципов, характерологических особенностей и личностных качеств. Психотерапевт К. А. Скворцов в своей монографии «Очерки по психотерапии соматического больного» (1958) писал: «Больные по-разному относятся к своей болезни: одни держатся выше болезни, борются с ней; другие не обращают на нее внимания — диссимилируют; третьи считают ее позором или полностью покоряются болезни, становятся ее рабом и слугою; боятся болезни, или привыкают к ней, или, напротив, глубоко переживают» [22]. Это объясняется тем, что психика больного человека существенно изменяется. Как отмечал выдающийся отечественный невролог Г. И. Россолимо: «Болезнь вносит в духовный мир человека такие перемены, которые, выдвигая одни его стороны, затемняют другие — меняют подчас всю гармонию личности, а также и характер отношения к самому себе и ко всему окружающему настолько, что врачу в своей деятельности приходится считаться не с обыкновенным человеком, а со страдающим человеком как особой психологической разновидностью» [18].

Первостепенное значение имеет умение врача внушить к себе доверие и уважение больного, добиться эмоционального контакта с ним. Известный русский писатель и врач В. В. Вересаев (Смидович) в своей знаменитой книге *«Записки врача»* писал: *«Врач может обладать громадными распознавательными талантами, уметь улавливать тонкие детали своих назначений, но все это остается бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять себе душу и волю больного»* [4]. Именно эти качества в основном и определяют готовность больного строго выполнять врачебные предписания, что, в сущности, и является главным содержанием термина *compliance*.

Значение compliance в лечении кислотозависимых заболеваний. К группе кислотозависимых заболеваний причисляют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ); язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК); антральный неатрофический хронический гастрит (ХГ), ассоциированный чаще всего с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР); болезнь (синдром) Золлингера — Эллисона (гастриному) — гастринпродуцирующую параэндокринную опухоль, локализованную большей частью в поджелудочной железе (ПЖ), а также (с оговорками) ХГ типа С, индуцированный длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), неудачно именуемый НПВС-гастропатией [6, 15, 20, 33, 35, 42]. Некоторые авторы дополнительно включают в число кислотозависимых заболеваний синдром функциональной (гастроудоденальной) диспепсии [15], что мы считаем неоправданным.

Рассматривая различные методы лечения кислотозависимых заболеваний, большинство авторов ограничивается обсуждением эффективности тех или иных фармакологических средств, игнорируя значение *compliance* как важного фактора повышения результатов терапевтических мероприятий.

Между тем соблюдение больными элементарных рекомендаций врача по упорядочению образа жизни (*lifestyle modification*), следование советам по диетическим ограничениям и режиму питания, отказу от вредных привычек, избеганию (по возможности) стрессовых ситуаций и значительных физических нагрузок и т. п. существенно влияет на успех лечения.

Безусловно, решающее значение принадлежит строгому выполнению больными врачебных предписаний, касающихся дозы назначенных лекарств, кратности и времени их приема (утро, вечер; до, во время или после приема пищи), длительности курса лечения и т. д.

При всех кислотозависимых заболеваниях назначают «щадящую» диету: при обострении процесса — лечебный стол № 1а, а после достижения клинической ремиссии — лечебный стол № 1 (основной) по М. И. Певзнеру [7]. Их главный принцип — максимальное химическое и механическое щажение. **Рекомендуются:** жидкая и полужидкая пища, нежирные сорта мяса и рыбы в вареном виде или приготовленные на пару; дробное питание (5–6 раз в сутки) небольшими порциями в теплом виде (40–50°C)

и в определенные часы дня; последний прием пищи за 3–4 ч до сна. Из пищевого рациона исключаются продукты и блюда, обладающие сокогонным действием, в том числе алкогольные напитки (включая пиво); мясные отвары (бульоны) и уха; фруктовые соки, соленья и маринады; жареные блюда и копчености; острые приправы (хрен, редька, уксус, горчица, перец и др.). Необходимо ограничение животных жиров и углеводов; отказ от курения табачных изделий. При ГЭРБ дополнительно исключают кофе и шоколад, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [7].

ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими симптомами (изжогой, кислой регургитацией, дисфагией), которые обусловлены спонтанным, регулярно повторяющимся забросом (рефлюксом) кислого или кисло-щелочного (с примесью желчи) содержимого желудка в пищевод со снижением уровня pH в нижней трети пищевода до <4,0, повреждением его дистальных отделов (эзофагит, эрозия) и опасностью развития грозных осложнений (язва, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода), сопровождающихся резким ухудшением качества жизни.

В патогенезе ГЭРБ установлена важная роль нарушений антирефлюксного механизма (барьера) пищевода, обусловленных наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальной грыжи) или спонтанным снижением тонуса НПС и его релаксацией; первичным расстройством двигательной (перистальтической) активности пищевода, особенно его дистальных отделов. В основе этих нарушений, как полагают, лежат расстройства нервно-гуморального контроля тонуса НПС, обусловленные психовегетативной дисфункцией (вегетативной дистонией) [8, 35, 52].

Среди дополнительных факторов, способствующих развитию ГЭРБ, имеют значение повторные беременности; курение и алкоголизм; длительное применение фармакологических средств, снижающих двигательную активность пищевода и тонус его сфинктеров.

Развитие при ГЭРБ эзофагита и эрозий обусловлено воздействием на слизистую оболочку нижней трети пищевода рефлюксата, обладающего агрессивными свойствами. В состав рефлюксата входят соляная кислота и пепсин желудочного сока, а при наличии дуодено-гастрального рефлюкса и желчь, содержащая токсичные желчные кислоты и лизолецитин (детергенты), обладающие высоким повреждающим потенциалом. Определенное значение принадлежит и повышению внутрибрюшного давления (при беременности, асците, выраженном метеоризме). В числе предрасполагающих к развитию ГЭРБ факторов нужно также назвать избыточную массу тела (ожирение), тяжелую физическую работу и др.

В лечении ГЭРБ, помимо назначения фармакопрепаратов, необходимо предусмотреть нормализацию массы тела (при ожирении), отказ от курения и алкоголя, избегание стрессовых ситуаций. Рекомендуются спать с приподнятым (на 15–20 см)

изголовьем, не носить тугую одежду и тугих поясов, воздержаться от приема пищи за 3–4 ч до сна, а также от физической работы, выполняемой в наклон. Очень важно не принимать без крайней необходимости лекарства, снижающие тонус НПС и перистальтическую активность пищевода, желудка и ДПК (М-холинблокаторы, нитраты, антидепрессанты, транквилизаторы, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы β -адренорецепторов, миотропные спазмолитики (теofilлин) [10, 35, 45, 52].

При фармакотерапии ГЭРБ используют:

1) невсасывающиеся антациды, содержащие гидроксид алюминия и магния, фосфат алюминия (маалокс-суспензия, фосфалюгель и др.); 2) альгинат (тополкан, гевискон); 3) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -ГР) (ранитидин, фамотидин); 4) ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол); 5) прокинетики (мотилиум, ганатон); 6) гастропротекторы (де-нол, сукральфат и сукрат-гель и др.).

Антациды используют чаще всего при необходимости срочно купировать мучительную изжогу и эпигастралгию. Они не контролируют кислотообразование, а лишь химически нейтрализуют соляную кислоту в полости желудка. Продолжительность действия антацидов не превышает 40–60 мин, в связи с чем их приходится принимать несколько раз в течение дня. Это симптоматическая терапия ГЭРБ. Антациды назначают по 15 мл 4–5 раз в сутки через 1–1,5 ч после еды и на ночь [15].

Альгинаты создают альгинато-рифтовый барьер, образуя на поверхности содержимого желудка щелочную пену, которая забрасывается в нижнюю треть пищевода при каждом гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР), нейтрализуя соляную кислоту, проникающую в пищевод. Доза тополкана и гевискона — по 10 мл через 1,5 ч после еды и перед сном [35].

Блокаторы H_2 -ГР. H_2 -ГР расположены на апикальной мембране париетальных клеток желудочных желез. Прием блокаторов H_2 -ГР существенным образом подавляет кислотообразование в желудке в течение 7–8 ч (ранитидин) и 10–12 ч (фамотидин). Установлено, что фамотидин в 8 раз активнее ранитидина. Однако обоим препаратам присущи серьезные недостатки: 1) после их отмены наблюдается «**симптом рикошета**» — резкое повышение продукции соляной кислоты желудочными железами; 2) при длительном приеме блокаторов H_2 -ГР отмечен «**феномен тахифилаксии**» — быстрое снижение эффективности при повторном назначении.

В целом лечебный эффект блокаторов H_2 -ГР при ГЭРБ недостаточен [20]. Доза ранитидина при лечении ГЭРБ обычно превышает стандартную в 2 раза (300–600 мг), как и доза фамотидина (40–80 мг) 2 раза в сутки после еды и на ночь [14, 53, 60, 65].

ИПП блокируют конечное звено продукции соляной кислоты в желудке — действие фермента H^+/K^+ -АТФазы (протонной помпы). Это наиболее мощные из известных на сегодняшний день ингибиторов кислой желудочной секреции, продолжительность действия которых достигает 12–14 ч. ИПП — это производные бензимидазола, которые являются

пролекарствами: они активируются только в секреторных канальцах париетальных клеток желудочных желез. К ним не возникает привыкания.

В настоящее время используют пять препаратов этой группы (они были перечислены ранее). Эффективность всех пяти представителей группы ИПП примерно одинакова. Отдельные авторы отдают предпочтение рабепразолу. У него установлена наивысшая константа диссоциации (4,53), в то время как у омепразола и эзомепразола она равна 4,06, а у лансопразола и пантопразола — 3,83. В связи с этим рабепразол быстрее переходит в активную форму; кроме того, рабепразол не взаимодействует с лекарственными средствами других фармакологических групп [51, 58, 68]. Все ИПП принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Стандартные дозы ИПП: омепразол — 20 мг; лансопразол — 30 мг; пантопразол — 40 мг; рабепразол — 10 мг; эзомепразол — 20 мг.

При лечении ГЭРБ стандартные дозы ИПП часто приходится удваивать, особенно при наличии эрозивного эзофагита [6, 8, 15, 20, 35, 61, 63, 68].

Прокинетики: мотилиум (домперидон) и ганатон (изоприда гидрохлорид) усиливают и нормализуют моторику пищевода, желудка и ДПК. Их назначение при ГЭРБ оказалось даже эффективнее приема блокаторов H_2 -ГР [35]. Но эффект ИПП все же оказался выше. **В клинически выраженных случаях ГЭРБ прокинетики назначают обычно в комплексе с ИПП.** Доза мотилиума — 10 мг 4 раза в сутки, а ганатона — 50 мг 3–4 раза в сутки через 30–40 мин после еды, чтобы не вызывать преждевременного опорожнения желудка до окончания желудочной фазы пищеварения. Курс лечения — 4–6 нед и более [23, 44, 46, 51].

Получил признание при лечении ГЭРБ и тримебутин (дебридат, триметин) — антагонист опиатных рецепторов, действующий на энкефалинергическую систему регуляции моторики пищеварительного тракта. Он оказывает нормализующее действие на моторику пищевода, желудка и кишечника как при гиподискинезе, так и при гипердискинезе. Доза — 100–200 мг 3 раза в сутки спустя 30–40 мин после приема пищи.

Больные ГЭРБ нуждаются в длительном (продолжительном) лечении ИПП, прокинетиками и др. Поэтому после достижения клинической ремиссии нельзя прерывать лечение. **Рекомендуется поддерживающая терапия** ИПП в половинной дозе или **периодическое лечение:** «**терапия выходного дня**» (по субботам и воскресеньям), «**терапия по требованию**» (*on demand*) при рецидивировании клинических симптомов, а также терапия при необходимости (*pro renata*) [5, 21, 23, 25, 35, 45].

В рекомендациях «Маастрихтских консенсусов-1–4» (МК-1–4) по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с НР-инфекцией, рекомендуется эрадикация НР при ГЭРБ, хотя и признается, что «**НР не влияют на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между**

распространением НР и развитием ГЭРБ и аденокарциномы» [26]. Мы являемся противниками эрадикации НР при ГЭРБ, поскольку считаем ее абсолютно необоснованной.

Многочисленными доказательными исследованиями была установлена неэффективность эрадикации НР при ГЭРБ. Более того, эрадикация НР, особенно при выявлении *CagA*-положительных ее штаммов в антруме желудка, способствует учащению случаев ГЭРБ и ее грозных осложнений: пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода [64, 67, 69].

Пытаясь обосновать необходимость эрадикации НР при ГЭРБ, ссылаются обычно на то, что при длительном применении ИПП будто бы развивается атрофический ХГ и повышается опасность его трансформации в рак желудка. Однако, как было установлено **Американским комитетом по медицинским средствам в гастроэнтерологии** (Food and Drug Administration), риск развития атрофического ХГ, кишечной метаплазии и рака желудка при длительном приеме ИПП отсутствует [10]. Вместе с тем показано, что при длительной терапии ИПП, резко угнетающими кислотную желудочную секрецию, уже через 2 года развивается дефицит витамина B_{12} у 65% больных ГЭРБ за счет подавления образования внутреннего фактора Касла [20].

ЯБ желудка и ДПК — это общее гастроэнтерологическое (а не инфекционное) заболевание с невыясненной этиологией, сложным многофакторным патогенезом и наличием генетической предрасположенности, которое характеризуется хроническим полициклическим течением со сменой обострений и ремиссий и общей патоморфологической особенностью — образованием одиночного (как правило) язвенного дефекта в тех отделах гастродуоденальной слизистой оболочки, которые «омываются» активным желудочным соком [31, 33].

Этиология ЯБ по-прежнему остается неизвестной. Предположение об этиологической роли НР-инфекции при ЯБ доказать не удалось. Было установлено, что эти бактерии как этиологический фактор ЯБ не соответствуют двум (из трех) требований, предъявляемых к возбудителям болезней **триадой Р. Коха**: 1) неоднократные попытки волонтеров воспроизвести ЯБ путем введения в желудок концентрированной суспензии чистой культуры НР (10^9 микробных тел) оказались безуспешными (у них развивался преходящий острый гастрит, а не ЯБ); 2) выяснилось, что помимо НР-ассоциированной ЯБ в значительной части случаев ЯБ развивается без всякого участия этих микроорганизмов, это НР-негативные формы заболевания, частота которых варьирует от 12–20% до 40–50% [9, 32, 50, 57, 59].

Мы изучили спектр мукозной микрофлоры (М-микрофлоры) в биоптатах из периульцерозной зоны при ЯБ современными методами микробиологического исследования. Нами был получен рост микрофлоры у 90,5% больных ЯБ, в том числе в виде микробных ассоциаций — у 69,4%. Из биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК было выделено 93 бактериальных штамма, причем преобладали стрептококки (57,1%), НР (52,4%) и грибы рода

Candida (40,5%). Степень колонизации (средняя концентрация микробных клеток в периульцерозной зоне) составила 2,7 lg КОЕ/г. Важно отметить, что выделенная микрофлора обладала выраженными вирулентными свойствами (в $56,4\% \pm 6,7\%$), в том числе уреазной активностью и факторами патогенности (продукцией р-лактамаз и др.).

Эти факты почему-то игнорируются, а исключительная роль в патогенезе ЯБ отводится НР-инфекции [36].

Предложенная нами концепция патогенеза ЯБ основывается на **теории функциональных систем**, которая представляет собой динамическую центрально-периферическую организацию, объединенную нервными и гуморальными регуляторными механизмами, компоненты которой взаимодействуют между собой с целью обеспечения полезного для организма адаптационного результата [24]. Одной из таких функциональных систем является гастродуоденальная (точнее — гастродуоденохолангиопанкреатическая) система саморегуляции, построенная на иерархическом принципе последовательного взаимодействия [19, 33], которая начинается с гастродуоденального комплекса, а заканчивается на уровне корково-подкорковых образований головного мозга и включает в себя механизмы патогенеза и саногенеза [33].

Кроме того, в патогенезе ЯБ принимают участие наследственная отягощенность по ЯБ; вторично развивающийся иммунодефицит в виде его комбинированной формы с преимущественным угнетением Т-клеточного звена иммунитета; психосоматические механизмы и оксидативный стресс [1, 2, 32–34, 37, 39, 40, 66].

Что касается агрессивных свойств кислотно-пептического фактора, а также НР-инфекции и другой М-микрофлоры желудка и ДПК, то мы отводим им роль местных факторов патогенеза ЯБ. Причем если соляная кислота является облигатным фактором патогенеза ЯБ («нет язвы без кислоты»), то НР-инфекция — факультативным, так как ЯБ может развиваться и без ее участия (НР-негативные формы ЯБ) [33].

Лечение ЯБ. Сторонники ведущей роли НР в развитии ЯБ считают возможным при ее лечении ограничиться воздействием только на местные патогенетические факторы — ацидопептический и НР-инфекцию путем назначения ИПП и 2–3 антибактериальных средств для эрадикации НР. **Использование стандартных схем лечения ЯБ не учитывает необходимости одновременного воздействия на общие механизмы патогенеза заболевания и индивидуализацию лечебных мероприятий.**

Рассмотрим рекомендации МК-1–4 по лечению ЯБ с учетом возможности соблюдения больными **compliance**. МК предлагает **стандартные схемы лечения всем больным ЯБ**. Первоначально рекомендуется «тройная» схема терапии, именуемая **«терапией первой линии»**: ИПП (омепразол или его аналоги) + кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) + амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки),

который можно заменить метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней.

При неэффективности лечения (эрадикация НР <80%) переходят на **«квадротерапию»**, или **«терапию второй линии»**: ИПП (в удвоенной дозе) + де-нол (висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки) + тетрациклин (750 мг 2 раза в сутки) + фуразолидон (200 мг 4 раза в сутки) 10–14 дней.

В последнее время в связи с неуклонно растущей вторичной резистентностью НР к используемым для их эрадикации антибактериальным препаратам и критическим снижением ее эффективности предлагается использовать **резервный антибиотик** — **левофлоксацин** (500 мг 2 раза в сутки) и дополнительно назначать **пробиотики** (бифиформ, линекс и др. по 2 капсулы 2 раза в сутки после еды в течение 2–4 нед.) [26, 41] для коррекции развивающегося (в 100% случаев) толстокишечного дисбиоза.

«Терапия первой линии» с двукратным приемом фармакопрепаратов (утром и вечером) в течение 7 дней удобна и легко выполнима. В то же время **«терапия второй линии»** создает для больного серьезные затруднения, поскольку два из рекомендуемых лекарств следует принимать 2 раза в сутки, а два других — 4 раза в сутки. Кроме того, курс лечения продлен с 7 до 10–14 дней, что увеличивает эффект эрадикации НР всего на 5% (!). Это не превышает рамок статистической погрешности, но при этом в 1,5–2 раза возрастает стоимость курса лечения [26].

К тому же де-нол рекомендуется принимать за 40–60 мин до приема пищи, фуразолидон — после приема пищи, тетрациклин — до приема пищи, а ИПП — независимо от приема пищи.

Следует учитывать, что эрадикационная терапия действует не только на НР, но на всю М-микрофлору желудка и ДПК, поэтому ее эффективность не может служить доказательством исключительной роли НР в патогенезе ЯБ [33].

Мы считаем, что многие больные ЯБ нуждаются в комплексном и персонализированном лечении, воздействующем на общие патогенетические механизмы развития ЯБ, в том числе (по показаниям) в назначении нейротропных и иммуномодулирующих средств, антиоксидантов и т. п. В частности, нами была показана эффективность ноотропила (по 400 мг 3 раза в сутки 3 недели), имунофана (0,005% раствор 1 мл внутривенно через день) + тактивина (0,01% раствор 1 мл подкожно через день) поочередно по 10 дней; масла облепихи (по 1 десертной ложке 3 раза в сутки за 30–40 мин до еды и перед сном) или дибунола (по 200 мг 4 раза в сутки 3–4 недели), обладающих антиоксидантным действием [17, 33, 37, 38, 41, 43].

Строго соблюдать все эти рекомендации больным чрезвычайно трудно, поэтому сплошь и рядом они не выполняются, что неизбежно приводит к снижению эффективности лечения.

Антральный неатрофический ХГ, ассоциированный с НР-инфекцией. ХГ — это полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание желудка с хроническим прогрессирующим течением, морфологической основой которого является специфический воспалительный процесс

с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и нейтрофильным (гранулоцитарным) компонентом, сопровождающийся структурной перестройкой его слизистой оболочки и развитием дисрегенераторных, дис- и атрофических изменений и в конечном счете функциональной недостаточности желудка [1, 30].

«Сиднейская классификационная система» ХГ и ее Хьюстонский вариант выделяют в качестве наиболее частой его формы (65–80%) антральный неатрофический ХГ, ассоциированный с НР-инфекцией (тип В). Кроме того, признается существование особой инфекционной формы ХГ, в развитии которого участвуют другие микроорганизмы (бактерии, вирусы, патогенные грибы, паразиты) [27].

Мы изучили спектр М-микрофлоры в биоптатах антрального отдела желудка при остром гастрите и ХГ современными микробиологическими методами и установили, что слизистую оболочку антрума желудка в 80,3% случаев колонизирует многочисленная группа микроорганизмов (105 бактериальных штаммов), в том числе в виде микробных ассоциаций (в 55,7%). Чаще всего были обнаружены стрептококки (52,5%), стафилококки (23%) и грибы рода **Candida** (19,7%); НР были выявлены в 18% случаев. Средняя концентрация микробных клеток составила 3,4 lg КОЕ/г. Значительная часть выделенных штаммов бактерий обладала вирулентностью (56,4%±6,7%), включая уреазную активность (27,3%±6,0%) [36].

Лечение. Как и при ЯБ, больным ХГ типа В рекомендуется лечебный стол № 1 (основной); необходимо упорядочение образа жизни.

Основным методом лечения является эрадикация НР, которая проводится по тем же принципам, что и при ЯБ, ассоциированной с НР-инфекцией. При эрозиях назначают дополнительно гастропротекторы (де-нол, сукральфат). Эрадикационная терапия воздействует на всю М-микрофлору желудка, а не только на НР.

ХГ, индуцированный приемом НПВС. В соответствии с Хьюстонским вариантом «Сиднейской классификационной системы» ХГ эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при длительном приеме НПВС следует отнести к химической форме ХГ (типа С). Однако большинство зарубежных и (вслед за ними) отечественных авторов пользуются аморфным термином **НПВС-гастропатия**, который мы считаем неудачным, поскольку он не отражает характера патологического процесса в желудке и ДПК (воспалительный, опухолевый и др.) [42].

Этиология и патогенез. Основным механизмом повреждающего действия НПВС (диклофенак, ибупрофен, пироксикам, нимесулид и др.) на слизистую оболочку желудка и ДПК является блокада ими фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая существует в двух изомерах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В то время как блокада ЦОГ-2 обеспечивает их лечебное (противовоспалительное и обезболивающее) действие при ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит и др.), блокада ЦОГ-1 вызывает депрессию синтеза простагландинов и простагландиную недостаточность. НПВС прерывают циклооксигеназный

и липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты, препятствуя синтезу простагландинов, простациклина и тромбосана, что приводит к локальным повреждениям слизистой оболочки желудка и ДПК, гиперпродукции соляной кислоты и пепсина, повышению ретроdiffузии H^+ -ионов и образованию эрозий и язв. Одновременно за счет угнетения образования бикарбонатов и слизи ослабевает защитный слизисто-бикарбонатный барьер желудка.

При лечении НПВС-гастрита (гастропатии) и его осложнений (кровотечения) основными фармакопрепаратами являются ИПП (омепразол в дозе 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 10 мг или эзомепразол 20 мг) 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Курс лечения — 4–6 недель, иногда дозу приходится удваивать. Блокаторы H_2 -РГ значительно уступают эффекту ИПП. Вместо ИПП может быть назначен **мизопростол** — синтетический аналог простагландинов. Он предупреждает ulcerогенное действие НПВС за счет снижения продукции кислого желудочного сока и укрепления слизисто-бикарбонатного барьера желудка (гастропротекторный эффект). Доза мизопростола — 200 мкг 4 раза в сутки (800 мкг/сут), последний прием — перед сном. Недостатками мизопростола являются частое (в 25%) развитие побочных эффектов (боль в животе, диарея, тошнота и рвота, метеоризм) и кратковременность эффекта, что вынуждает принимать его 4 раза в сутки, поэтому предпочтительнее лечение ИПП [12, 13, 42].

В **МК-1–4** рекомендуют перед началом курса лечения НПВС проводить курс эрадикации НР-инфекции, хотя и признают, что **«эрадикация НР не устраняет риск язвообразования в желудке при приеме НПВС»** [26]. Мы считаем эрадикацию НР при НПВС-гастрите необоснованной [42]. Исследования зарубежных авторов, выполненные с соблюдением принципов доказательной медицины, продемонстрировали ее нецелесообразность [55, 56].

Болезнь (синдром) Золлингера — Эллисона (гастринома) является гастринпродуцирующей опухолью, локализованной чаще всего (в 85%) в ПЖ, синтезирующей гастрин G34. Обычно это одиночная злокачественная (в 60–70%) опухоль, дающая метастазы в печень, кости, лимфоузлы и имеющая склонность к инвазии опухолевых клеток в кровеносные сосуды.

Основной клинической особенностью гастриномы является непрерывная (круглосуточная) гиперсекреция кислого желудочного сока с высокой пептической активностью, осложняющаяся образованием одиночных (чаще) или множественных изъязвлений и эрозий, локализованных чаще в ДПК, чем в желудке (90–95%), включая ее постбульбарный отдел. Болезнь протекает с язвенноподобным болевым синдромом, диареей (в 65%), повторной рвотой с выделением обильного кислого содержимого желудка, изжогой [29, 62].

Лечение в основном хирургическое (тотальная гастрэктомия). При доступности опухоли для оперативной энуклеации ее удаляют хирургическим путем. В остальных случаях назначают высокие дозы ИПП,

превышающие стандартные в 4–5 раз, а также сандостатин (октреотид) — синтетический аналог соматостатина (10–20 мг внутримышечно глубоко в ягодичную каждые 4 недели в течение 12 недель и более). Кроме того, используют противоопухолевые препараты: **5-фторурацил** (антиметаболит) внутривенно медленно по 10–15 мг/кг массы тела ежедневно 8–15 дней — до появления побочных явлений (угнетение кроветворения, диарея, рвота, алопеция и др.) и **доксорубицин** (противоопухолевый антибиотик) внутривенно по 30 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 3 дней; повторные курсы через 3–4 недели [11, 29].

Закключение. Залогом успешного лечения любого заболевания является активное вовлечение пациента в лечебный процесс. Безусловно, важное значение имеет наличие у больного стремления к сотрудничеству с врачом.

Причинами низкой приверженности больных к строгому выполнению врачебных рекомендаций чаще всего являются: 1) депрессивное состояние больного; 2) когнитивные расстройства; 3) неверие больных в эффект лечения; 4) недооценка больным серьезности патологического процесса; 5) сложность выполнения предписаний врача по приему лекарств (различная кратность приема, в разное время и т. п.); 6) наличие у лекарств побочных эффектов; 7) высокая стоимость лекарств (при наличии финансовых затруднений) [11, 49, 54, 70].

Для оптимизации compliance (adherence) используют различные методы: 1) проведение образовательных мероприятий с пациентом; 2) привлечение членов семьи к контролю за выполнением больным врачебных рекомендаций; 3) создание удобств для регулярного посещения (визита) больного к врачу; 4) информирование больного о сути заболевания и возможных последствиях при невыполнении врачебных предписаний; 5) объяснение больному цели и задач лечения; 6) своевременная коррекция образа жизни больного; 7) предупреждение о возможных побочных эффектах назначенных фармакопрепаратов и мероприятиях по их предупреждению и устранению; 8) учет финансовых возможностей пациента при выписке рецептов на те или иные лекарства [49].

Контроль за выполнением больным рекомендаций врача осуществляют с помощью: 1) анкетирования или самоотчета пациента о выполнении им предписаний врача; 2) ведения больным дневника с отметкой о приеме медикаментов; 3) периодической оценки эффективности проводимого лечения и его своевременной коррекции; 4) расспроса пациента с использованием специального опросника или разработанных с этой целью тестов, например теста Мориски — Грина (Morisky — Green) [49, 54, 70], состоящего из четырех вопросов. Больному предлагается по два вопроса, а он должен выбрать один из них. Соблюдение больными **compliance (adherence)** подтверждается, если он набрал более четырех баллов. **Другой метод предполагает подсчет количества таблеток** (капсул), принятых за определенный промежуток времени, по формуле:

Compliance (%) = (реальное число принятых таблеток/ожидаемое число принятых таблеток) × 100.

В случае, когда результат <80%, считается, что **compliance** отсутствует. Существует также электронный мониторинг, определяющий приверженность больных к лечению с использованием электронных устройств и контейнеров для лекарств. Они

способны генерировать электронные отчеты о своевременном приеме лекарств больными, автоматически информирующие об этом врача, но пока они нам не доступны [49].

К сожалению, на сегодняшний день приверженность больных к соблюдению предписаний врача не превышает 50%.

Литература:

1. Аруин Л. И., Копуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва, 1998.
2. Бутов М. А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003. № 5. С. 5–9.
3. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. Москва, 1985.
4. Вересаев В. В. Записки врача. Собр. соч. Т. 1. Москва, 1948. С. 583–584.
5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: нужны ли более мощные ингибиторы желудочной секреции? *Клин. фармакол. и тер.* 2006. № 15 (1). С. 13–16.
6. Гриневиц В. Б., Успенский Ю. П. Секретолитическая терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения с позиций клинициста. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003. № 6. С. 15–18.
7. Губергриц А. Я., Линецкий Ю. В. Лечебное питание. Киев, 1989.
8. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 2003. № 6. С. 18–26.
9. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. Москва, 2003.
10. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 1996. № 2. С. 6–11.
11. Калинин А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Вестник клуба панкреатологов.* 2009. № 1 (2). С. 64–71.
12. Каратеев А. Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВС в клинической практике: проблемы и их решения. *Клин. фармакол. и тер.* 2007. № 16 (1). С. 81–84.
13. Каратеев А. Е., Муравьев Ю. В. Омепразол и мизопростол при НПВС-индуцированных гастропатиях: сравнительная эффективность курса лечения. *Клин. мед.* 2001. № 5. С. 48–50.
14. Маев И. В., Балашова Н. Н. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003. № 1. С. 5–11.
15. Маев И. В., Вьючнова Е. В., Грищенко Е. Б. Современные принципы лечения кислотозависимых заболеваний. *Клин. мед.* 2003. С. 56–63.
16. Мюллер В. К. Англо-русский словарь (53 тыс. слов). Москва, 1977.
17. Подопрigorova В. Т., Молчанов В. В., Хибин Л. С. Эффективность антиоксиданта дибунола и его влияние на слизистую оболочку желудка у больных язвенной болезнью. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 1997. № 6. С. 45–50.
18. Россолимо Г. И. Врач и больной. Москва, 1906.
19. Салтыков А. Б. Теория функциональных систем и клиническая медицина. *Клин. мед.* 2008. № 1. С. 4–9.
20. Сереброва С. Ю., Журавлева М. В., Липатова И. С. Современные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний. *Фарматека.* 2014. № 2. С. 7–11.
21. Симаненков В. И., Тихонов С. В. Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фарматека.* 2014. № 2. С. 54–60.
22. Скворцов К. А. Очерки по психотерапии соматического больного. Москва, 1958.
23. Старостин Б. Д. Эффективность комбинированной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни париетом и мотилиумом. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 2001. № 6. С. 44–47.
24. Судаков К. В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. *Клин. мед.* 1997. № 10. С. 4–11.
25. Тютюнов Н. Н. Рабепразол (париет) и эзомепразол (нексиум): сравнительная оценка клинической эффективности. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 2002. № 2. С. 45–50.
26. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. *Клин. мед.* 2012. № 9. С. 28–34.
27. Циммерман Я. С. Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой». *Клин. мед.* 1998. № 5. С. 64–67.
28. Циммерман Я. С. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. Москва, 2009.
29. Циммерман Я. С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Клин. мед.* 2009. № 12. С. 7–13.
30. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита. *Клин. мед.* 2008. № 5. С. 13–21.
31. Циммерман Я. С. Проблема этиологии и патогенеза язвенной болезни: перечитывая В. Х. Василенко. *Клин. мед.* 2011. № 1. С. 14–19.
32. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клин. мед.* 2006. № 3. С. 9–19.

33. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клин. мед.* 2012. № 8. С. 11–18.
34. Циммерман Я. С., Белоусов Ф. В. Психосоматическая медицина и проблема язвенной болезни. *Клин. мед.* 1999. № 8. С. 9–15.
35. Циммерман Я. С., Вологжанина Л. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и лечении. *Клин. мед.* 2005. № 9. С. 16–24.
36. Циммерман Я. С., Захарова Ю. Л., Ведерников В. Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мучозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. *Клин. мед.* 2013. № 4. С. 42–48.
37. Циммерман Я. С., Михайловская Л. В. Нарушения регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции. *Клин. мед.* 1996. № 4. С. 31–34.
38. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств. *Клин. мед.* 2003. № 1. С. 41–44.
39. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма. *Клин. мед.* 2000. № 7. С. 15–21.
40. Циммерман Я. С., Оносова Е. А., Циммерман И. Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 1989. № 5. С. 73–77.
41. Циммерман Я. С., Субботина Л. В., Неснисяев В. А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний. *Клин. мед.* 2010. № 4. С. 35–42.
42. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. мед.* 2008. С. 14–19.
43. Циммерман Я. С., Щеткин Д. И. Пирацетам в комплексной патогенетической терапии рецидива язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клин. мед.* 2002. № 1. С. 48–53.
44. Шептулин А. А. Прокинетический препарат мотилимум: фармакологические свойства и возможности клинического применения. *Клин. мед.* 1997. № 11. С. 48–50.
45. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт.* 1998. № 6 (1). С. 16–21.
46. Шептулин А. А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2006. № 1. С. 13–17.
47. Шкляр Б. С. Врач и больной. *Клин. мед.* 1952. № 2. С. 141–145.
48. Adami H.-O., Bergstrom R., Nyren O. Is duodenal ulcer really a psychosomatic disease? *Scand. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 22, No 7. P. 889–896.
49. Blaschke T. Compliance on pharmacotherapy. *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 487–497.
50. Bytzer P, Taglibjaerd P. S. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer: prevalence, clinical characteristics and prognosis: results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Amer. J. Gastroenterol.* Vol. 96. P. 1409–1415.
51. Classen J. R. Gastroesophageal reflux disease: rational approach to management. *Clin. Rev.* 1999. Vol. 9, No 6. P. 69–72.
52. Dent J., Fendrick A. On behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999. Vol. 44, Suppl. 2. P. S1–S16.
53. Diaz-Rubio M. Historical perspective of gastric acid inhibition. *Drugs.* 2005. Vol. 65, Suppl. 1. P. 1–6.
54. Hill M. N., Miller N. H. Compliance enhancement. A call for multidisciplinary team approaches de treatment. *Dialogue.* 1999. Vol. 5. P. 13–15.
55. Lai K., Lau C., Up W. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long term NSAID's: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 42. P. 947–950.
56. Leest de H., Steen K., Lems W. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. P. 611–616.
57. Leine L., Hopkins R., Gerardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 93, No 9. P. 1409–1415.
58. Li X., Andersson T., Alstrom M. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome p450 activities. *Drug Metab. Dispos.* 2004. Vol. 32. P. 821–827.
59. Meucci G., di Battista R., Abbiati C. Prevalence and risk factor of *Helicobacter*-negative peptic ulcer: a multicenter study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2000. Vol. 31. P. 42–47.
60. Mossner L., Caca K. Developments and the inhibition of gastric acid secretion. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 35. P. 469–475.
61. Nguyen L., Birk J. Current and prospective pharmacotherapies in gastroesophageal reflux disease. *Clin. Med. Ther.* 2009. Vol. 1. P. 987–997.
62. Ray O. K., Wenson D. M., Shoyamensh H. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 126 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000. Vol. 79, No 6. P. 379–411.
63. Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy.* 2003. Vol. 23. P. 68–73.
64. Siman J. H., Forsagen A., Berglund G., Floren C. H. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing

- esophageal neoplasms. *Helicobacter*. 2001. Vol. 6. P. 310–316.
65. Stark H. Histamine Receptors. *Biotrend. Rev.* 2007. Vol. 1. P. 1–8.
66. Suadocani P, Hein H. O., Gyntelber F. Genetic and lifestyle determinants of peptic ulcer: a study of 3387 men aged 54 to 74 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 34. P. 12–17.
67. Vaezi M. F., Falk G. W., Peek R. M. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* against Barrett's esophagus. *Amer. J. Gastroenterol.* Vol. 95. P. 2206–2214.

УДК 616.33/.34-008.821.1-082.3]-036.8
doi: 10.33149/vkp.2019.02.09

RU Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций (compliance) как важный фактор повышения эффективности лечения (на примере кислотозависимых заболеваний)

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключевые слова: compliance (adherence), приверженность к терапии, кислотозависимые заболевания, фармакотерапия, оптимизация терапии

Относительно недавно перечень медицинских терминов пополнился новыми понятиями *compliance (adherence)*, что в переводе с английского означает «согласие, соответствие вашим пожеланиям». Их используют для обозначения приверженности больного к неукоснительному соблюдению врачебных рекомендаций, прежде всего в отношении фармакотерапии (применению препарата в рекомендованной дозе с необходимой частотой и длительностью приема), коррекции образа жизни, рационализации диетических привычек, отказа от вредных привычек. Высокая приверженность очень важна в терапии кислотозависимых заболеваний: упорядочение образа жизни, следование советам по диетическим ограничениям и режиму питания, избегание стрессовых ситуаций и значительных физических нагрузок существенно влияют на эффективность лечебных мероприятий при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неатрофическом гастрите, синдроме Золлингера — Эллисона, хроническом гастрите, индуцированном приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Оптимизация *compliance (adherence)*, контроль над выполнением назначений, исключение факторов, препятствующих выполнению врачебных рекомендаций, позволят повысить результативность терапии кислотозависимых заболеваний. Залогом успешного лечения любой патологии является активное вовлечение пациента в лечебный процесс.

68. Wang Y. K., Hsu W. H., Wang A. A. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013.
69. Weston A. P., Badr A. S., Topolovski M. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* of the patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Amer. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 387–394.
70. Zaghoul S. S., Jeremy M., Goodfield D. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch. Dermatol.* 2004. Vol. 140. P. 408–414.

УДК 616.33/.34-008.821.1-082.3]-036.8
doi: 10.33149/vkp.2019.02.09

UA Прихильність хворих до дотримання лікарських рекомендацій (compliance) як важливий фактор підвищення ефективності лікування (на прикладі кислотозалежних захворювань)

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

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

Ключові слова: compliance (adherence), прихильність до терапії, кислотозалежні захворювання, фармакотерапія, оптимізація терапії

Відносно недавно перелік медичних термінів було доповнено новими поняттями *compliance (adherence)*, що в перекладі з англійської означає «згода, відповідність вашим побажанням». Їх використовують для позначення прихильності хворого до неухильного дотримання лікарських рекомендацій, перш за все щодо фармакотерапії (застосування препарату в рекомендованій дозі з необхідною частотою і тривалістю прийому), корекції способу життя, раціоналізації дієтичних звичок, відмови від шкідливих звичок. Висока прихильність дуже важлива в терапії кислотозалежних захворювань: впорядкування способу життя, дотримання порад щодо дієтичних обмежень і режиму харчування, уникнення стресових ситуацій та значних фізичних навантажень суттєво впливає на ефективність лікувальних заходів при гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, неатрофічному гастриті, синдромі Золінгера — Еллісона, хронічному гастриті, індукованому прийомом нестероїдних протизапальних препаратів. Оптимізація *compliance (adherence)*, контроль над виконанням призначень, виключення факторів, що перешкоджають виконанню лікарських рекомендацій, дозволять підвищити результативність терапії кислотозалежних захворювань. Запорукою успішного лікування будь-якої патології є активне залучення пацієнта у лікувальний процес.

EN **Adherence of patients to medical recommendations (compliance) as an important factor in increasing the effectiveness of treatment (by example of acid-dependent diseases)**

Y. S. Tsimmerman, L. G. Vologzhanina

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

Key words: compliance (adherence), adherence to therapy, acid-related diseases, pharmacotherapy, therapy optimization

List of medical terms has been recently supplemented with relatively new notions of *compliance (adherence)*, which means “consent, compliance with your wishes” in English. They are used to denote the patient’s strict adherence to medical recommendations, especially

with regard to pharmacotherapy (use of the drug at the recommended dose with the necessary frequency and duration), correction of lifestyle, rationalization of dietary habits, getting rid of bad habits. High compliance is very important in the treatment of acid-related diseases: organizing a lifestyle, following advice on dietary restrictions and habits, avoiding stressful situations and physical exertion significantly affect the effectiveness of therapeutic measures in gastroesophageal reflux disease, gastric ulcer and duodenal ulcer, non-atrophic gastritis, Zollinger — Ellison syndrome, chronic gastritis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Optimization of *compliance (adherence)*, control over the implementation of prescriptions, elimination of factors that impede the realization of medical recommendations will improve the effectiveness of treatment of acid-related diseases. The key to successful treatment of any pathology is an active involvement of a patient in the treatment process.

Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению

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

Ключевые слова: фитогепатопротекторы, силимарин, инулин, куркумин, Энгилен, хронический холецистит, неалкогольный стеатогепатит, дисфункции желчного пузыря

*Болезнь есть целебное средство самой природы
с целью устранить расстройство в организме;
следовательно, лекарство приходит лишь на помощь
целительной силе природы.*
Артур Шопенгауэр [22]

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлен широкий спектр гепатопротекторов, что определяет необходимость четкого осознания преимуществ и недостатков каждого из них, а также осведомленности об особенностях их клинического применения. Большинство гепатопротекторов, применяющихся в клинической практике (почти 80%), имеют растительное происхождение, то есть являются фитогепатопротекторами (ФитоГП) [4, 9, 35]. Данную особенность трудно назвать случайной, ведь ФитоГП имеют целый ряд преимуществ перед синтетическими препаратами (рис. 1) [1, 8, 20, 21, 26, 33].

Применение ФитоГП позволяет придерживаться основного принципа лечения патологии печени — сведения к минимуму экзотоксических воздействий [12]. Метаболизм большинства синтетических препаратов, предполагающий участие системы цитохрома P450, зачастую сопровождается изменением метаболизма не только самого синтетического гепатопротектора, но и параллельно назначаемых

лекарственных средств. ФитоГП более родственны человеческому организму, поэтому обеспечивают максимальное щажение печени [4, 12].

Более того, ФитоГП, как правило, оказывают комплексное фармакологическое действие; помимо собственно гепатопротекторного эффекта им свойственна антимикробная, противовоспалительная, спазмолитическая, желчегонная, антиоксидантная, иммуномодулирующая активность. Таким образом ФитоГП воздействуют сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания печени, а в ряде случаев и сопутствующей патологии [10, 25].

Растительные гепатопротекторы характеризуются достаточно высокой биодоступностью; поэтому случаи передозировки и непереносимости при их применении наблюдаются достаточно редко, также как и возникновение побочных эффектов. Интересная особенность — способность действующих веществ (например, силибинина) накапливаться в гепатоцитах — позволяет максимально реализовать терапевтические эффекты препаратов [4, 10].

«Мягкость» действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать ФитоГП в амбулаторных условиях, детям, пациентам пожилого возраста. Биологически активные вещества в растительных препаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом, являются средствами и патогенетической, и симптоматической терапии [17]. Лечебный эффект при назначении ФитоГП отличается устойчивостью, хотя и достигается в течение более длительного времени, чем при терапии синтетическими средствами. Это обосновывает целесообразность длительных курсов лечения растительными препаратами (3–4 недели и более) [4]. Немаловажным преимуществом ФитоГП являются выгодные



Рис. 1. Преимущества ФитоГП.

фармакоэкономические характеристики этих лекарственных средств [10, 11, 30].

Несмотря на множество вышеперечисленных преимуществ, ФитоГП не лишены некоторых недостатков:

- фармакодинамика и фармакокинетика этих препаратов достаточно сложны для изучения;
- отсутствие этиотропного действия;
- вероятность возникновения аллергических реакций;
- отсутствие четких границ их применения;
- небольшое количество доказательных исследований;
- не соответствуют требованиям, предъявляемым к «идеальному» гепатопротектору (как и многие синтетические гепатопротекторы) [9].

Фитогепатопротекторы: в поисках «идеального» препарата

ФитоГП можно условно подразделить на монокомпонентные (Карсил, Легалон, Силибор, Хофитол и др.), комбинированные (Энгилен, Гепабене) и поликомпонентные (ЛИВ-52, Галстена) препараты [14, 19, 23, 27, 28]. На наш взгляд, патогенетически обоснованным является применение комбинированных средств, т. к. 2–3 действующих вещества логично дополняют и потенцируют действие друг друга, обеспечивая оптимальный и разумный круг показаний. При применении многокомпонентных препаратов, содержащих множество различных активных соединений (например, ЛИВ-52) и, следовательно, обладающих большим количеством эффектов, вероятность появления нежелательных действий более высока, что сопровождается увеличением риска развития непереносимости. Спектр лечебного действия монокомпонентных препаратов чрезвычайно узок по сравнению с комбинированными средствами.

Одним из наиболее эффективных комбинированных ФитоГП, обладающих желчегонными свойствами, является Энгилен [29]. В состав препарата входят три компонента: в одной капсуле содержится 140 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), что соответствует >80% силимарина; 200 мг сухого экстракта листьев артишока посевного (*Cynara scolymus* L.; активное вещество — цинарин); 25 мг сухого экстракта корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.; доля куркумина превышает 30%).

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*)

Расторопша (лягушечник, остро-пестро) применяется в медицине более 2000 лет, в основном для лечения желтухи, заболеваний печени, желчного пузыря (ЖП), селезенки, запоров, геморроя. Подавляющая часть действующих веществ расторопши содержится в ее плодах, получивших эффектное название «плоды святой Марии». Эти действующие вещества на 1–3% состоят из производных флавонола. Смесь трех основных изомеров флавоноидов объединяют термином «силимарин». Наиболее действенным из этих флавоноидов является силибинин [12]. Кроме флавоноидов, плоды

расторопши содержат 0,08% эфирного масла, смолы, биогенные амины (тирамин, гистамин), слизи, 16–18% жирного масла [3, 16].

Фармакокинетика силибинина имеет ряд особенностей. Он хорошо всасывается при приеме *per os*, и максимальная концентрация в крови достигается в ближайшие 30–60 мин. В то же время, силибинин имеет короткий период полувыведения — чуть более 6 часов, а полностью он выводится в течение 72 часов, что указывает на отсутствие кумулятивных свойств. Распределяется силибинин в организме человека неравномерно: он накапливается в печени и почках, тогда как его содержание в других органах значительно меньше [25].

Научные данные, накопленные вплоть до настоящего времени, позволяют понять механизмы действия, посредством которых силибинин реализует свои эффекты, взаимодействуя с различными тканями. В данном аспекте действие силибинина проявляется модуляцией воспалительного процесса и апоптоза, которые совместно с антиоксидантными свойствами представляют собой ключевые моменты, обусловившие его применение при самой разнообразной патологии [49]. Силибинин действует посредством «выключения» провоспалительных сигналов, полученных в результате активации нуклеарного фактора κB (NF- κB), вовлеченного в индукцию синтеза таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор. Кроме того, силибинин индуцирует апоптоз посредством модуляции цитоплазматического уровня bcl-2-подобного протеина 4 (Bax) и белков В-клеточной лимфомы, высвобождения цитохрома С и активации каспазы 3, каспазы 9. Антиоксидантные свойства обусловлены его способностью взаимодействовать с акцепторами свободных радикалов и ингибиторами перекисного окисления липидов, как это доказано в условиях *in vitro* и *in vivo* [49].

Силимарин также является модулятором сигнализации эстрогенов, сенситайзером инсулина, регулятором внутриклеточного транспорта лекарственных средств, антиканцерогеном, антидиабетическим (за счет регуляции сигналов от рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом γ — PPAR- γ), антифибротическим и холеретическим средством (рис. 2).

Флавоноиды — активные комплексообразователи. Они образуют комплексные соединения и участвуют в выведении ионов тяжелых металлов, радионуклидов и металлов с переменной валентностью, активирующих перекисное окисление липидов [4–6]. Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин играет роль в важных ферментативных реакциях, в т. ч. в дыхательном и окислительном фосфорилировании. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняют также тем, что он вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [25].

Разнообразие механизмов действия, свойственных силимарину, объясняет причину, по которой было проведено множество исследований, изучавших его эффективность при разнообразной



Рис. 2. Разнообразные терапевтические свойства силимарина (по A. Federico и соавт. (2017)) [55].

Примечания. ИЛ-1/6 – интерлейкин 1/6; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ИФН-γ – интерферон-γ; ГМКФ – гранулацитарно-макроцитарно колониестимулирующий фактор; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; Bax – bcl-2 подобный протеин; Bcl-2 – В-клеточная лимфома 2; ИФР – инсулиноподобный фактор роста; ТФР-β – трансформирующий фактор роста-β; Akt – протеин-киназа B; GLUT4 – транспортер глюкозы 4-го типа.

патологии. При ревматологических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, силимарин действует как противовоспалительное средство за счет ингибирования миграции и активации нейтрофилов в суставах. При различных онкологических заболеваниях, таких как рак предстательной железы, рак влагалища, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак ЖП и легких, силимарин уменьшает жизнеспособность и репликацию метастатических клеток [49].

Благодаря своим детоксикационным свойствам, водорастворимый (для внутривенного введения) силимарин применяется в качестве гепатопротекторного препарата при отравлениях ацетаминофеном, мышьяком, четыреххлористым углеродом, бутирофенонами, фенотиазидами и токсинами бледной поганки. При гиперхолестеринемии силимарин/силибинин ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарил-ко-энзим А (ГМК-КоА) редуктазу, уменьшая тем самым синтез холестерина (ХС). Наконец, при неврологических и психиатрических заболеваниях эта молекула действует посредством «выключения» воспалительных сигналов, лежащих в основе дегенерации дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона; силимарин уменьшает клиническую симптоматику, свойственную обсессивно-компульсивному расстройству [49]. Следует отметить, что влияние растворимых лекарственных средств растительного происхождения на течение хронических заболеваний печени (представляющих в настоящее время одну из насущных проблем со здоровьем у ~10% населения земного шара) является наиболее изучаемой темой в научном сообществе. Действие силимарина при хронических заболеваниях печени реализуется посредством различных механизмов и сложных

биологических взаимодействий, которые могут оказывать благоприятное действие при различных заболеваниях, некоторым из которых свойственно системное поражение с поражением печени. В течение длительного времени ученые изучали биологические эффекты такого природного соединения, как силимарин, в патогенезе вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, метаболических гепатитов, а также таких типичных терминальных гепатопатий, как цирроз печени (ЦП) и ГЦК, при которых силимарин оказывает значимое биологическое действие.

Клиническая эффективность препаратов, содержащих силибинин, доказана при острых и хронических гепатитах вирусной, токсической этиологии. Так, при остром вирусном гепатите лечение силибинином сокращает время, необходимое для уменьшения на 50% содержания общего и прямого билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы и других ферментов крови. Силибинин эффективен при токсическом поражении печени в случаях отравления бледной поганкой, тетрациклином и т. д. При хронических гепатитах и ЦП силибинин способствует уменьшению выраженности клинических проявлений (боли и тяжести в правом подреберье, диспепсии) и активности процесса (снижению активности трансаминаз); улучшению белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени (устранению диспротеинемии, нормализации показателей бромсульфалеиновой пробы); коррекции уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови [13, 25]. У больных ЦП длительный прием силимарина (в течение 41 мес.) по 0,14 г 3 раза в сутки увеличивал выживаемость больных до 5%±9% (в группе контроля 39%±9%). Причем наилучший эффект получен при

алкогольном ЦП [25]. Силибинин показан также при алкогольных стеатозе и гепатите. К концу трехмесячного лечения больных с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающийся прием ими алкогольных напитков, под влиянием силибинина, принимаемого по 0,2 г трижды в сутки, снижается активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы в сыворотке крови, уменьшается содержание ХС и мочевой кислоты в крови, улучшаются показатели бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечается значительное уменьшение содержания жира, иногда на 50–75% [25, 44].

Силибинин высоко эффективен и при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, например возникающей в связи с воздействием гепатотоксичных лекарственных средств. При этом в течение 7 дней нормализуется активность глутаматпируват-трансаминазы у больных жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, лечившихся силибинином, тогда как у получавших плацебо такой результат наступает на 23-й день. Активность глутаматоксалааттрансаминазы нормализуется соответственно на 10-й и 14-й дни [25].

Препараты силибинина крайне редко вызывают диспепсию, сухость во рту, кожный зуд. Нежелателен силибинин у больных с сочетанием сахарного диабета (СД) и холестаза [35].

Таким образом, силимарин обладает тремя важными свойствами: противовоспалительным, антиоксидантным и проапоптотическим, в совокупности они представляют собой «функциональную триаду», которая позволяет противодействовать возникновению и прогрессированию механизмов повреждения, ответственных за прогрессирование гепатита и трансформацию его в ЦП и ГЦК [49]. Доказано, что на терминальных стадиях заболевания печени силимарин может ограничивать фиброгенез *de novo* и препятствовать проканцерогенным механизмам, вызывающим ГЦК [49].

Артишок посевной (*Cynara scolymus* L.)

Вторым компонентом Энгилена является *экстракт листьев артишока посевного (Cynara scolymus L.)*. Установлено, что экстракт артишока обладает желчегонными свойствами, влияет на тонус и сократительную функцию ЖП, а также оказывает гепатопротекторный эффект за счет выраженного антиоксидантного и гипохолестеринемического действия [62]. Артишок обладает антимикробными свойствами против различных видов патогенных бактерий, дрожжевых палочек и грибковой флоры [78, 79]. Положительные эффекты артишока, вероятно, являются результатом высокого содержания в нем полифенольных антиоксидантов [75]. Экстракт артишока более отчетливо, чем аскорбиновая кислота, защищает эндотелий от оксидативного стресса и обладает способностью повышать секрецию оксида азота [50, 54]. Антиоксидантное действие артишока приводит к ингибированию окисления липопротеидов низкой плотности за счет повышения активности глутатион-пероксидазы [7, 53].

Кроме антиоксидантных, артишок обладает целым рядом других лечебных свойств. Например,

экстракт артишока ингибирует желатиназную активность и секрецию матриксной металлопротеиназы 9, защищая соединительную ткань от дегенерации [7, 43].

Экстракты артишока стимулируют апоптоз раковых клеток печени через митохондриально-каспазный механизм [7, 62, 66]. Экстракты артишока богаты минералами и микроэлементами: прежде всего кальцием, калием, магнием и железом. Полезным на практике у пациентов с сочетанной патологией является диуретический эффект артишока.

Существенное терапевтическое действие оказывает еще один компонент артишока — инулин. Инулин — полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков. Он представляет собой фруктозан, т. к. при его гидролизе образуется фруктоза. Было показано, что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий, повышает всасывание кальция в толстой кишке, т. е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений сосудов и, возможно, предотвращая развитие СД 2-го типа [18, 71]. Имеются предварительные данные об антиканцерогенном эффекте инулина [59]. Инулин легко усваивается организмом человека, в связи с чем применяется также как заменитель крахмала и глюкозы при СД.

В состав артишока входит целый ряд биофлавоноидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами (рис. 3).



Рис. 3. Физиологические эффекты флавоноидов артишока (по О. А. Громовой с соавт., 2009 [7]).

Известно, что лютеолин и апигенин являются антиоксидантами, выделенными из артишоков. Апигенин — антиоксидант, обладающий противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами, который способен блокировать образование мочевой кислоты. Лютеолин и апигенин тормозят продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов: ФНО- α и ИЛ-1 β , ИЛ-4, -6, -13 [51]. Апигенин понижает экспрессию генов фактора роста эпителия сосудов и фактора, индуцированного гипоксией [7, 48].

В экстрактах артишока были обнаружены и другие биофлавоноиды: гесперидин, кверцетин и рутин. Гесперидин является антиоксидантом класса

флаванонов, он снижает содержание общего ХС [63, 67], артериальное давление, а также оказывает антисептическое и противовоспалительное действие [47]. Кверцетин — наиболее активный флавоноидный антиоксидант. Его противовоспалительное действие состоит в замедлении синтеза и секреции гистамина, он способен ингибировать фермент липоксигеназу. Кверцетин является мощным ингибитором цитохрома CYP 3A4, который участвует в метаболизме медикаментов. Таким образом, кверцетин может потенцировать более высокие уровни этих лекарств в плазме крови [7].

Относительно недавно опубликован систематический обзор и метаанализ 39 исследований, в которых анализировалось влияние артишока на состояние печени [73]. Следует отметить, что из трайлов, вошедших в метаанализ, в двух исследованиях проведены с участием людей, в 23 — с привлечением лабораторных животных, а 14 работ проведены в условиях *in vitro*. Проанализировав данные исследований *in vitro*, авторы метаанализа доказали, что артишок обладает антиоксидантным действием. Изучив результаты экспериментальных работ, S. Salekzamani и соавт. (2019) подтвердили, что экстракт листьев артишока повышает содержание супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона в печени, а также снижает концентрацию малонового диальдегида в печени и плазме крови лабораторных животных по сравнению с плацебо [73].

Эффективность артишока в лечении различных заболеваний печени доказана не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. Y. Panahi и коллеги (2018), авторы рандомизированного двойного слепого исследования, рекомендовали больным неалкогольной жировой болезнью печени принимать экстракт листьев артишока в дозе 600 мг/сут (n=49) или плацебо (n=41) на протяжении двух месяцев [69]. Исследователи установили, что прием артишока сопровождался улучшением кровотока по печеночной вене ($p < 0,001$), уменьшением диаметра портальной вены и размеров печени (во всех случаях $p < 0,001$), снижением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), нормализацией соотношения АсАТ/АлАТ (во всех случаях $p < 0,001$), а также уменьшением уровня общего билирубина по сравнению с плацебо. Кроме того, прием экстракта листьев артишока благотворно влиял на уровень общего ХС, ХС липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов ($p = 0,01$) по сравнению с плацебо.

Выраженные противовоспалительные, антиоксидантные свойства экстракта артишока позволяют широко использовать его в лечении различных заболеваний, сопровождающихся активацией воспаления, перекисного окисления липидов.

Куркума длинная

Третий компонент Энгилена — экстракт корневища куркумы длинной (*Curcuma longa L.*). В течение сотен лет куркумин — один из компонентов этого корневища — был известен как восточная (индийская) пряность и применялся в кулинарии. Несколько

позже стали использовать лечебные свойства куркумы: желчегонные, противовоспалительные, антиоксидантные.

Куркумин (диферулоилметан) — вещество, окрашенное в желтый цвет. Высокая липофильность куркумина позволяет ему быстро всасываться в пищеварительном тракте посредством пассивной диффузии. В настоящее время открыты и изучены «новые» свойства куркумина: его способность регулировать активность различных факторов транскрипции, цитокинов, протеинкиназ, молекул адгезии, редокс-состояния и ферментов, ассоциированных с иммунновоспалительным ответом.

Куркумин — блокатор (супрессор) NF-κB-активации, индуцируемой многими провоспалительными агентами благодаря ингибции комплекса IκB-α-киназы и Akt [41, 55, 74], который обеспечивает супрессию NF-κB-регулируемых генных продуктов, апоптоза; он участвует в процессах пролиферации и ангиогенеза. Отмечено торможение активации куркумином NF-κB в опухолевых клетках, которое сопровождалось супрессией антиапоптотических белков [15, 56].

Куркумин применяют в лечении широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунновоспалительный ответ, а также при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, эпилепсии, церебральном параличе, сердечно-сосудистых заболеваниях, ревматоидном артрите, СД, депрессии и других заболеваниях (рис. 4) [1, 39, 77].



Рис. 4. Терапевтический потенциал куркумина при различных заболеваниях (по В. В. Aggarwal et al., 2009 [40]).

Доказана антимикробная активность *in vitro* спиртового экстракта куркумы, куркумина и его эфирных масел относительно грамположительных бактерий [60]. Показано, что куркумин проявляет бактерицидные и бактериостатические свойства в отношении *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*

paratyphi, *Mycobacterium tuberculosis*. В эксперименте зафиксированы противогрибковый и антипаразитарный эффекты куркумина. Важное свойство куркумина — ингибирование конца репликации генома вируса HIV-1, без причинения значительного ущерба клеткам [58].

Через 3 часа после назначения водного и метанольного экстрактов куркумы подавляется желудочная секреция; водный экстракт снижает секрецию кислоты, тогда как метанольный экстракт главным образом снижает выделение пепсина [72]. A. Munzenmaier et al. (1997) установили, что куркумин ингибирует синтез ИЛ-8, индуцируемого *Helicobacter pylori* [64]. Куркумин также ингибирует пролиферацию опухолевых клеток желудка и прямой кишки [61].

Действующие вещества куркумы имеют антиоксидантные свойства, улучшают полостное пищеварение, т. к. стимулируют желудочную и панкреатическую секрецию [12]. Кроме того, фенипентол участвует в активации панкреатической липазы, улучшает эмульгирование жиров и их гидролиз в тонкой кишке, повышает уровень секретина в крови, увеличивая объем сока поджелудочной железы и содержание в нем бикарбонатов [35].

Продemonстрирована гипохолестеринемическая и гиполипидемическая активность куркумина [52]. U. R. Deshpande et al. (1997) наблюдали значительное уменьшение уровня триглицеридов и несколько менее выраженное снижение общего ХС крови при назначении куркумина. Гиполипидемический эффект сопровождался уменьшением плазматической липидной перекисидации [46]. Эти эффекты особенно полезны при лечении неалкогольной жировой болезни печени, липидного дистресс-синдрома (см. ниже).

Одно из основных свойств экстрактов куркумы и куркумина — гепатопротекторное действие, защита печени от токсического влияния различных веществ. Позитивные эффекты куркумина найдены в экспериментальных и клинических исследованиях при вирусных гепатитах В и С, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, первичном билиарном ЦП и первичном склерозирующем холангите, лекарственных поражениях печени [65, 70]. Во многих исследованиях подтверждены холеретические и холекинетические свойства куркумина, его способность снижать литогенность желчи. Это обосновано свойством фенипентола увеличивать содержание желчных кислот в желчи, при этом существенно не влияя на уровень ХС в ней, что способствует уменьшению литогенности желчи [12, 13]. Холеретический эффект куркумы дозозависимый: малые дозы увеличивают объем жидкой части желчи, при повышении дозы увеличивается экскреция билирубина [57, 61, 65].

Недавно завершившееся рандомизированное контролируемое исследование, проведенное с участием больных неалкогольной жировой болезнью печени (n=102), подтвердило эффективность куркумина в лечении этой патологии [68]. Y. Panahi и коллеги (2017) распределили больных неалкогольной

жировой болезнью печени на две группы, рекомендуя пациентам основной группы принимать 1000 мг куркумина в сутки, тогда как лица, вошедшие в состав группы сравнения, получали плацебо. Спустя 8 недель лечения исследователи проанализировали антропометрические, биохимические и ультрасонографические характеристики. Оказалось, что прием куркумина ассоциировался со снижением индекса массы тела ($p=0,003$), уменьшением объема талии ($p=0,024$) по сравнению с плацебо. Куркумин оказал благотворное влияние на активность печеночных ферментов: в основной группе уровень АЛАТ и АсАТ снизился ($p<0,001$), тогда как в контрольной группе эти показатели повысились. У 70% участников основной группы исследователи констатировали улучшение ультрасонографического состояния печени ($p<0,001$), подобная положительная динамика в группе плацебо имела место всего у 4,7% пациентов. В заключение авторы исследования подчеркнули высокий профиль безопасности и хорошую переносимость куркумина.

Энгилен: особенности клинического применения

Разобрав фармакологические свойства компонентов Энгилена, обратимся к официальным показаниям для назначения препарата. Энгилен рекомендуется использовать в качестве диетической добавки к рациону питания как дополнительный источник силимарина, куркумина, цинарина, флавоноидов, хлорогеновой и кофеилхинных кислот с целью нормализации функционального состояния пищеварительной системы при диспепсии, хроническом гепатите различной этиологии, токсических поражениях печени (в том числе алкогольных и лекарственных), постхолецистэктомическом синдроме.

Побочные реакции при лечении Энгиленом развиваются редко, в частности при индивидуальной гиперчувствительности к составляющим препарата. Энгилен противопоказан при механической желтухе, острых заболеваниях печени, почек, желче- и мочевыводящих путей, в период беременности и кормления грудью [29].

Несмотря на широкий выбор ФитоГП на фармацевтическом рынке Украины, Энгилен имеет определенные преимущества.

Важнейшим преимуществом Энгилена является логичная и целесообразная комбинация компонентов, потенцирующих и дополняющих действие друг друга (табл. 1).

Так, сочетание основных эффектов силимарина (гепатопротекторного, метаболического, антиоксидантного, дезинтоксикационного), цинарина (гиполипидемического) и фенипентола (желчегонного) обосновывает целесообразность назначения Энгилена при хронических гепатитах, ЦП (как алкогольной, лекарственной, так, в качестве вспомогательного средства, и вирусной этиологии), при холециститах, холангитах, различных функциональных нарушениях моторики желчных путей (дисфункция ЖП и сфинктера Одди), гастродуоденальной зоны (функциональная диспепсия). Кроме того,

Таблица 1

Свойства действующих компонентов препарата Энгилен

Свойства	Расторопша	Артишок	Куркума
Уменьшение содержания ХС и увеличение уровня жёлчных кислот в жёлчи	+	+	+
Желчегонный эффект		+	+
Спазмолитическое действие			+
Антимикробный эффект			+
Противовоспалительное действие	+		+
Уменьшение диспептических явлений		+	+
Анальгетический эффект			+
Стимуляция желудочной и панкреатической секреции		+	+
Уменьшение жировой дистрофии печени и поджелудочной железы	+	+	
Снижение содержания ХС в крови	+	+	+
Антиоксидантные свойства	+	+	+
Антиатерогенный эффект	+	+	+
Противовоспалительный эффект	+		+
Гепатопротектор	+	+	
Иммуномодулирующие свойства		+	+
Эффективность при сопутствующих заболеваниях (мочегонный и др. эффекты)		+	+

Энгилен может быть назначен в качестве симптоматического средства для уменьшения диспептических явлений, связанных с другими заболеваниями органов пищеварения.

Следующим преимуществом Энгилена является его патогенетическое и симптоматическое действие не только на основное заболевание органов пищеварения, которым страдает больной, но и на сопутствующую патологию, как гастроэнтерологическую, так и других органов и систем. Это важно, т. к. у подавляющего количества пациентов гастроэнтерологических клиник диагностируется не одно, а несколько заболеваний, особенно в старших возрастных группах. Так, у 70–90% больных в возрасте 40–60 лет имеют место в среднем 4,8 одновременно протекающих заболеваний [32, 35].

В этом отношении можно привести несколько примеров. Так, сочетание свойств куркумы увеличивать холерез, содержание желчных кислот в желчи, ее бактерицидных свойств и ее способности стимулировать панкреатическую секрецию с антиоксидантными качествами силибинина делает Энгилен целесообразным при билиарном панкреатите, развившемся вследствие холецистита, билиарного сладжа и протекающим с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Эффективность силибинина при жировой дистрофии печени, его способность подвергать дезинтоксикации ацетальдегид в сочетании со свойством куркумы активировать липазу, улучшать эмульгирование жиров обосновывают назначение Энгилена при сочетаниях алкогольных поражений печени и поджелудочной железы.

При хронических диффузных заболеваниях печени вторично нарушается кишечная микрофлора, развивается синдром избыточного бактериального роста, который может служить разрешающим фактором в отношении развития или усугубления печеночной энцефалопатии. Антимикробные способности куркумы важны для лечения таких больных.

Учитывая данные литературы об антифибротическом действии силибинина и об увеличении продолжительности жизни больных ЦП при его длительном приеме (см. выше), представляется удачной комбинация силибинина с куркумой. В этом отношении важными являются противоопухолевые свойства куркумы, которые гипотетически могут иметь значение в снижении вероятности развития ГЦК у больных ЦП (особенно при вирусной этиологии заболевания в условиях отсутствия противовирусной терапии) [33]. Кроме того, исходя из гипополипидемических свойств, артишок в составе Энгилена полезен при лечении больных не только хроническим холециститом — перспективным нам представляется изучение эффективности Энгилена и при холестерозе ЖП.

Если у пациента имеет место недостаточность кровообращения, пиелонефрит, цистит, то уместным становится и мочегонный эффект артишока (конечно, Энгилен имеет лишь вспомогательное значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии почек).

Тот же мочегонный эффект артишока обосновывает назначение Энгилена при ЦП с портальной гипертензией при наличии у больного с заболеванием печени, желчных путей сопутствующей патологии почек.

Витамины А, С, являющиеся компонентами растений, входящих в Энгилен, придают препарату также адаптогенные, неспецифические иммуностимулирующие свойства. В то же время у большинства больных с заболеваниями органов пищеварения имеют место гиповитаминозы и вторичный иммунодефицит [32, 34–36].

Таким образом, применение комбинированного ФитоГП Энгилена патогенетически обосновано и показано при хронических гепатитах, жировой дистрофии печени, ЦП преимущественно токсической этиологии, при хронических холециститах, дисфункции

ЖП и сфинктера Одди, в т. ч. после холецистэктомии, при сочетанных заболеваниях органов пищеварения, а также при наличии у больных гастроэнтерологического профиля сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем.

Собственный опыт применения Энгилена

Цель исследования: оценить эффективность Энгилена в лечении хронического панкреатита и неалкогольного стеатогепатита у больных с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 32 пациента с хроническим бескаменным холециститом в стадии обострения на фоне неалкогольного стеатогепатита с минимальной биохимической активностью и избыточной массой тела или ожирением I степени. Диагноз устанавливали на основании клиники, результатов биохимического, ультразвукового и антропометрического исследований. Оценивали динамику активности АлАТ, АсАТ, уровня общего ХС крови. Выполняли ультразвуковое исследование печени и ЖП в динамике лечения.

Кроме того, проводили динамическую сонографию ЖП перед началом и после проведенной терапии. Вариант дисфункции ЖП оценивали по его объему через 15 и 60 минут после пищевой нагрузки (2 желтка) относительно объема натощак. Выделяли нормальную сократительную функцию ЖП и 4 варианта его дисфункции: гиперкинетическую, гипотоническую, гиперкинетически-гипертоническую, гипокинетически-гипотоническую и гипокинетически-гипертоническую. Резервуарную функцию ЖП оценивали по его объему натощак [2]. Результаты динамической сонографии ЖП представлены в табл. 2.

Таблица 2

Объем ЖП и индекс сократимости у обследованных больных и здоровых

Время исследования	Больные n = 32	Здоровые n = 30
Объем ЖП натощак, мл	108,7±3,8*	85,3±2,2
Объем ЖП через 15 мин после нагрузки, мл	36,3±2,8*	60,4±2,4
Объем ЖП через 60 мин после нагрузки, мл	63,4±2,2*	48,4±3,2
Индекс сократимости	2,99±0,08*	1,82±0,04

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна ($p < 0,05$).

Пациенты получали рекомендации по оптимизации двигательной активности и питания, при необходимости спазмолитики. Всем больным был назначен Энгилен по 1 капсуле утром и вечером до еды, запивая водой, в течение 18–20 дней.

Результаты. У всех пациентов отмечалась позитивная динамика клинических проявлений: болевой и диспептический синдромы полностью исчезли у 24 (75,0%) больных и значительно уменьшились у 8 (25,0%) больных. На фоне лечения достоверно снизилась активность печеночных

ферментов (АлАТ с $(57,3 \pm 2,0)$ Ед/л до $(31,6 \pm 1,8)$ Ед/л при норме до $(26,5 \pm 2,1)$ Ед/л; АсАТ с $(49,7 \pm 2,1)$ Ед/л до $(27,3 \pm 1,8)$ Ед/л при норме $(24,4 \pm 1,9)$ Ед/л), а также общего ХС (с $(10,8 \pm 0,6)$ ммоль/л до $(6,5 \pm 0,7)$ ммоль/л при норме $(5,4 \pm 1,6)$ ммоль/л; во всех случаях $p < 0,05$) (рис. 5).

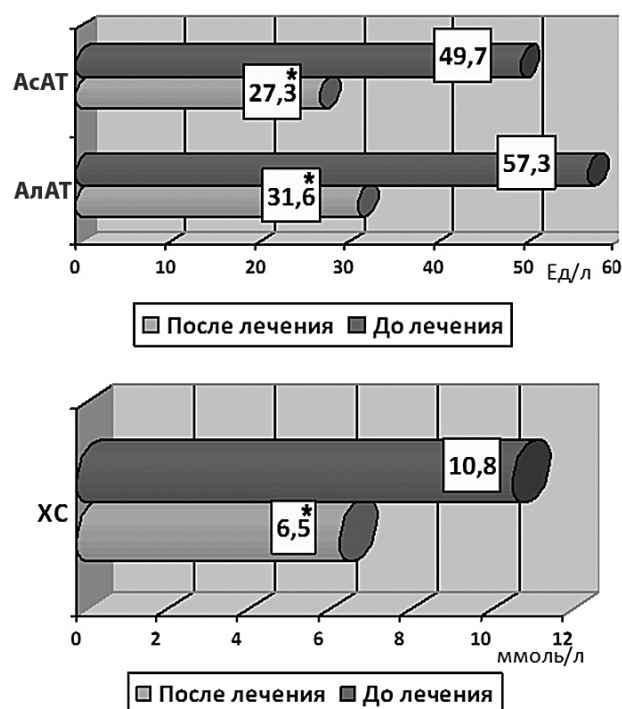


Рис. 5. Уровни АлАТ, АсАТ, общего ХС в динамике лечения Энгиленом.

Примечание: * — достоверные различия в динамике лечения ($p < 0,05$).

До лечения объем ЖП натощак по данным динамической сонографии у наших больных был существенно увеличен, что отражает наличие у них гипотонической дисфункции ЖП (табл. 2). После лечения объем ЖП натощак у больных уменьшался до $(94,9 \pm 3,9)$ мл, однако это была лишь недостоверная направленность к изменению показателя ($p > 0,05$). Индекс сократимости ЖП после лечения достоверно снизился до $2,43 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Таким образом, включение Энгилена в комплексную терапию хронического бескаменного холецистита в сочетании с избыточной массой тела и ожирением эффективно устраняет гиперкинетическую составляющую дисфункции ЖП (рис. 6).

После лечения частота гиперкинетически-гипотонического и гиперкинетически-гипертонического вариантов дисфункции ЖП была значительно меньшей, чем до лечения. Например, частота гиперкинетически-гипотонической дисфункции у больных после лечения была в 1,99 раза меньшей, чем до лечения, а частота гиперкинетически-гипертонической дисфункции ЖП — в 2,42 раза меньшей, чем при первом исследовании. Несколько реже после лечения, чем до лечения была и гипокинетически-гипотоническая дисфункция ЖП — в 1,46 раза. В результате более эффективного устранения воспаления слизистой оболочки ЖП и коррекции его резервуарной и

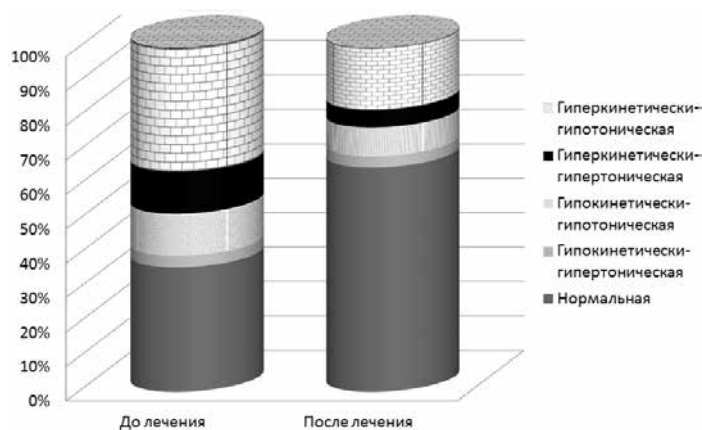


Рис. 6. Частота обнаружения разнообразной дисфункции ЖП у обследованных больных.

сократительной функций нормализация функционального состояния органа к моменту окончания терапии имела место в 62,5% случаев (у 20 больных).

Побочных реакций у обследованных больных мы не наблюдали.

Литература:

1. Бабак О. Я. Хронические гепатиты. Киев: Блиц-Информ, 1999. 208 с.
2. Бутов М. А., Ардатова В. Б., Шелухина С. В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. Рязань, 2004. 39 с.
3. Гаммерман А. Ф., Кадаев Г. Н., Шупинская М. Д., Яценко-Хмелевский А. А. Лекарственные растения. Москва: Высшая Школа, 1975. 389 с.
4. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. *Ліки України*. 2002. № 11. С. 2–5.
5. Грек О. Р. Новые аспекты фармакологического действия оригинальных полифенольных комплексов, выделенных из растительной флоры Сибири и Алтайского края. *Введение в общую микронутриентологию*. Под ред. Ю. П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 111–150.
6. Грек О. Р. Растительные биофлавоноиды и их биологические и фармакологические свойства. *Введение в частную микронутриентологию*. Под ред.: Ю. П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 219–239.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю. Хофитол — стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты. *Трудный пациент*. 2009. Т. 7, № 45. С. 24–31.
8. Губергриц А. Я., Соломченко Н. И. Лекарственные растения Донбасса. Донецк: Донбасс, 1990. 280 с.
9. Губергриц Н. Б., Фадеев Г. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. Донецк: Лебедь, 2012. 156 с.
10. Губергриц Н. Б., Харченко Н. В. Хронічні гепатити та цирози печінки. Київ: Поліум, 2015. 288 с.
11. Дадали В. А. Процессы перекисного окисления в организме и природные антиоксиданты. *Введение в частную микронутриентологию*. Под ред. Ю. П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 240–263.
12. Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Невоит А. В. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Новые мед. технологии*. 2002. № 6. С. 18–23.
13. Дегтярьова І. І., Осьодло Г. В., Скрипник І. М. Застосування силімариновмісних препаратів для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки. *Здоров'я України*. 2001. № 10. С. 14.
14. Диагностика и лечение хронических гепатитов. *Лікування та діагностика*. 1999. № 1. С. 9–13.
15. Залесский В. Н. Дисрегуляция иммунновоспалительного ответа — ключевой фактор развития хронических (неинфекционных) заболеваний человека. *Терапевтический потенциал куркумина*. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 1. С. 81–88.
16. Йорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Физиотерапия. София: Медицина и физкультура, 1968. 323 с.
17. Катинова О. Ю., Костин Я. В., Тишки В. С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения. *Експерим. и клин. фармакол.* 2002. № 1. С. 41–43.
18. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры. *Рус. мед. журн.* 2000. № 13–14. С. 572–576.
19. МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи. Застосування легалону для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки: метод. рекомендації. Київ, 2002. 8 с.
20. МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів: метод. рекомендації. Харків, 2000. 32 с.
21. МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи. Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів: метод. рекомендації. Харків, 1997. 16 с.

В заключение приводим высказывание выдающегося врача Г. А. Илизарова: «Мы должны быть подмастерьями природы» [22]. Именно такие препараты, как Энгилен, позволяют нам в полной мере следовать этому совету.

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать следующие *выводы*:

1. Энгилен — комбинированный ФитоГП с рациональным и сбалансированным составом и желчегонным действием.
2. Энгилен эффективен в лечении хронического бескаменного холецистита и неалкогольного стеатогепатита у больных с избыточной массой тела и ожирением.
3. Энгилен способствует коррекции дисфункции ЖП у пациентов с сочетанной патологией.

Перспективы дальнейших исследований состоят, на наш взгляд, в изучении терапевтических возможностей Энгилена при других хронических диффузных заболеваниях печени (алкогольных, лекарственных и др.), при холестерозе ЖП, билиарном сладже.

22. Мудрые мысли о медицине и врачевании. Сост. Я. С. Циммерман. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
23. Препарати з гепатопротекторною дією, дозволені для застосування в Україні. *Лікування та діагност.* 1999. № 1. С. 14–15.
24. Рыжикова М. А., Фархутдинов Р. Р., Загидуллин Ш. З. Влияние лекарственных растений на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах. *Здравоохр. Башкортостана.* 1998. № 5–6. С. 38–41.
25. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь: Збруч, 1995. 272 с.
26. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям. Москва: Медицина, 1984. 464 с.
27. Справочник Видаль. Москва: Видаль Рус, 2017. 1240 с.
28. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов. *Доктор.* 2001. № 2. С. 43–47.
29. Степанов Ю. М., Кононов І. М. Застосування Енгілену при дискінезії жовчовивідних шляхів: інформаційний лист. Київ: Укрмедпатентінформ, 2016. 3 с.
30. Фархутдинов Р. Р., Загидуллин Ш. З., Абдрашитова Н. Ф. Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике. *Здравоохр. Башкортостана.* 1996. № 1. С. 41–48.
31. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995. 87 с.
32. Харченко Н. В. Гепатология: проблемы и поиски. Особенности течения заболеваний и оптимизация лечения. *Доктор.* 2001. № 2. С. 6–7.
33. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів. *Вісник фармакології та фармації.* 2001. № 3–4. С. 18–25.
34. Харченко Н. В., Черненко В. В., Родонежская Е. В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? *Здоров'я України.* 2003. № 8. С. 32–33.
35. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
36. Циммерман Я. С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. Пермь: Перм. гос. мед. академия, 2002. 252 с.
37. Чекман И. С., Липкан Г. Н. Растительные лекарственные средства. Киев: Колос, 1993. 384 с.
38. Aggarwal B. B., Harikumar K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. Vol. 41, No 1. P. 40–59.
39. Aggarwal B. B., Krishnan S., Guha S. Inflammation, life style and chronic diseases: the silent link (oxidative stress and disease). Boca Raton: CRC Press, 2011. 480 p.
40. Aggarwal B. B., Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 30, No 2. P. 85–94.
41. Aoki H., Takada Y., Kondo S. Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas in vitro and in vivo through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 72, No 1. P. 29–39.
42. Ball S. S., Weindruch R., Walford R. I. Antioxidants and immune response. *Free Radic., Aging and Degenerative Diseases.* 1986. Vol. 5. P. 427–456.
43. Bellosta S., Bogani P., Canavesi M. Mediterranean diet and cardioprotection: wild artichoke inhibits metalloproteinase 9. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008. Vol. 52, No 10. P. 1147–1152.
44. Carini F., Bartolucci E., Cristallini E. L'impiego della sili-marina nel trattamento della steatosi epatica alcoolica. *Clin. Ter.* 1985. Vol. 114. P. 307–314.
45. Chang H., But P. P. Pharmacology and applications of chinese materia medica. Vol. 2. Singapore: World Scientific Publishing Company, 1987.
46. Deshpande U. R., Joseph L. J., Manjure S. S. Effects of turmeric extract on lipid profile in human subjects. *Med. Sci. Res.* 1997. Vol. 25. P. 695–698.
47. Emim J. A., Oliveira A. B., Lapa A. J. Pharmacological evaluation of the antiinflammatory activity of a citrus bioflavonoid, hesperidin, and the isoflavonoids, dauricin and claussequinone, in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994. Vol. 46, No 2. P. 118–122.
48. Fang J., Xia C., Cao Z. Apigenin inhibits VEGF and HIF1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB J.* 2005. Vol. 19, No 3. P. 342–353.
49. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules.* 2017. No 22(2). P. E191.
50. Grande S., Bogani P., de Saizieu A. Vasomodulating potential of mediterranean wild plant extracts. *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52, No 16. P. 5021–5026.
51. Hirano T., Higa S., Arimitsu J. Flavonoids such as luteolin, fisetin and apigenin are inhibitors of interleukin 4 and interleukin 13 production by activated human basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004. Vol. 134, No 2. P. 135–140.
52. Hussain M., Chandrasekhara N. Effects of curcumin of cholesterol gall-stone induction in mice. *Indian J. Med. Res.* 1992. Vol. 96. P. 288–291.
53. Jimenez-Escrig A., Dragsted L. O., Daneshvar B. In vitro antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2003. Vol. 51, No 18. P. 5540–5545.
54. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdik M. The effect of artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on ROS generation in HUVEC cells. *Phytother. Res.* 2008. Vol. 22, No 9. P. 1159–1161.
55. Kamat A. M., Sethi G., Aggarwal B. B. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappa B and nuclear factor-kappa B-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol. 6, No 3. P. 1022–1030.
56. Kunnumakkara A. B., Guha S., Krishnan S. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an

- orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Cancer Res.* 2007. Vol. 67, No 8. P. 3853–3861.
57. Li Y., Li M., Wu S., Tian Y. Combination of curcumin and piperine prevents formation of gallstones in C57BL6 mice fed on lithogenic diet: whether NPC1L1/ SREBP2 participates in this process? *Lipids in Health and Disease.* 2015. Vol. 14, No 100. P. 1–8.
 58. Li Z. J., Zhang L. J., Dezube D. J. Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. P. 1839–1842.
 59. Loo V., Cummings J. A., Delzenne J. A. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *Br. J. Nutr.* 1999. Vol. 81, No 2. P. 121–132.
 60. Lutomski J., Kedzia B., Debska W. Effect of an alcohol extract and of active ingredients from *Curcuma longa* on bacteria and fungi. *Planta Med.* 1974. Vol. 26, No 1. P. 9–19.
 61. Mesa M. D., Ramirez-Tortosa M. C., Aguilera C. M. Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids. *Ars Pharmaceutica.* 2000. Vol. 41, No 1. P. 307–321.
 62. Miccadei S., Di Venere D., Cardinali A. Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells. *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60, No 2. P. 276–283.
 63. Monforte M. T., Trovato A., Kirjavainen S. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmaco.* 1995. Vol. 50, No 9. P. 595–599.
 64. Munzenmaier A., Lange C., Glocker E. A secreted/shed product of *Helicobacter pylori* activates transcription factor nuclear factor-kappa B. *J. Immunol.* 1997. Vol. 159, No 12. P. 6140–6147.
 65. Nabavi S. F., Daglia M., Moghaddam A. H. Curcumin and liver disease: from chemistry to medicine. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2014. Vol. 13. P. 62–77.
 66. Nadova S., Miadokova E., Mucaji P. Growth inhibitory effect of ethyl acetate-soluble fraction of *Cynara cardunculus* L. in leukemia cells involves cell cycle arrest, cytochrome c release and activation of caspases. *Phytother. Res.* 2008. Vol. 22, No 2. P. 165–168.
 67. Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H. Glucosyl hesperidin improves serum cholesterol composition and inhibits hypertrophy in vasculature. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2003. Vol. 49, No 6. P. 447–450.
 68. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., Jafari R., Simental-Mendía L. E. Efficacy and safety of phytosomal curcumin in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Drug Res (Stuttg).* 2017. Vol. 67, No 4. P. 244–251.
 69. Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., Atkin S. L. Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: a pilot double-blind randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2018. Vol. 32, No 7. P. 1382–1387.
 70. Rivera-Espinoza Y., Muriel P. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. *Liver International.* 2009. Vol. 29, No 10. P. 1457–1466.
 71. Roberfroid M. B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 76, No 6 (Suppl.). P. 1682–1687.
 72. Sakai K., Miyazaki Y., Yamane T. Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* 1989. Vol. 37. P. 215–217.
 73. Salekzamani S., Ebrahimi-Mameghani M., Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Phytother Res.* 2019. Vol. 33, No 1. P. 55–71.
 74. Shishodia S., Amin H. M., Lai R., Aggarwal B. B. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 70, No 5. P. 700–713.
 75. Skarpanska-Stejnborn A., Pilaczynska-Szczesniak L., Basta P. The influence of supplementation with artichoke (*Cynara scolymus* L.) extract on selected redox parameters in rowers. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2008. Vol. 18, No 3. P. 313–327.
 76. Srinivas L., Shalini V. K., Shylaja M. Turmerin: a water soluble antioxidant peptide from turmeric (*Curcuma longa*). *Arch. Biochem. Biophys.* 1992. Vol. 292, No 2. P. 617–623.
 77. Surh Y. J., Packer L. Oxidative stress, inflammation, and health. Boca Raton: CRC Press, 2005. 660 p.
 78. Zhu X. F., Zhang H. X., Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. *Fitoterapia.* 2005. Vol. 76, No 1. P. 108–111.
 79. Zhu X. F., Zhang H. X., Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52, No 24. P. 7272–7278.

УДК 613.292:615.036/.038
doi: 10.33149/vkr.2019.02.10

RU **Энгилен: от разносторонних терапевтических возможностей к эффективному клиническому применению**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич
Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: фитогепатопротекторы, силимарин, инулин, куркумин, Энгилен, хронический холецистит, неалкогольный стеатогепатит, дисфункции желчного пузыря

В статье подробно проанализированы состав препарата Энгилен; лечебные свойства лекарственных растений, входящих в состав препарата; показания к его назначению. Особое внимание уделено преимуществам Энгилен: оптимальные дозы и соотношение действующих веществ, широкий круг показаний, эффективность при сочетанных заболеваниях органов пищеварения и при сопутствующей патологии других органов и систем. Приведены результаты собственного исследования, показавшего эффективность Энгилен при хроническом бескаменном холецистите и неалкогольном стеатогепатите у больных с избыточной массой тела или ожирением. Кроме того, получена эффективная коррекция различных вариантов дисфункции желчного пузыря.

EN **Engilen: from different therapeutic possibilities to effective clinical use**

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, G. M. Lukashevich
Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: phytohepatoprotectors, silymarin, inulin, curcumin, Engilen, chronic cholecystitis, non-alcoholic steatohepatitis, dysfunction of the gallbladder

Composition of the Engilen preparation, medicinal properties of plants that make up the preparation, indications for

УДК 613.292:615.036/.038
doi: 10.33149/vkr.2019.02.10

UA **Енгілен: від різноманітних терапевтичних можливостей до ефективного клінічного застосування**

Н. Б. Губергріц, Н. В. Беяєва, О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич
Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: фітогепатопротектори, силімарин, інулін, куркумін, Енгілен, хронічний холецистит, неалкогольний стеатогепатит, дисфункції жовчного міхура

У статті детально проаналізовані склад препарату Енгілен; лікувальні властивості лікарських рослин, що входять до складу препарату; показання до його призначення. Особливу увагу приділено перевагам Енгілена: оптимальні дози і співвідношення діючих речовин, широке коло показань, ефективність при сполучених захворюваннях органів травлення і супутній патології інших органів і систем. Наведено результати власного дослідження, що показало ефективність Енгілена при хронічному безкам'яному холециститі і неалкогольному стеатогепатиті у хворих з надлишковою масою тіла або ожирінням. Крім того, отримана ефективна корекція різних варіантів дисфункції жовчного міхура.

its prescription are analyzed in detail in the article. Particular attention is paid to the advantages of Engilen, such as: optimal doses and ratio of active ingredients, wide range of indications, effectiveness upon combined diseases of the digestive system and with the concomitant pathology of other organs and systems. The results of our own study are presented, showing the effectiveness of Engilen upon chronic acalculous cholecystitis and non-alcoholic steatohepatitis in patients with excessive body mass or obesity. In addition, an effective correction of various types of the gallbladder dysfunction has been obtained.

Условия публикации

1. Статьи публикуются на украинском, русском и английском языках.
2. Авторский оригинал в электронном виде должен быть направлен главному редактору (profnbg@ukr.net) и состоит из:
 - текста — шрифт Times New Roman, 12 пунктов, через 1,5 интервала (статья по результатам оригинального исследования — до 12 страниц; обзор, лекция, проблемная статья — до 15 страниц; короткая информация — до 5 страниц, описание клинического наблюдения — до 7 страниц);
 - таблиц, рисунков, графиков, фотографий;
 - списка цитированной литературы, оформленного в соответствии с ДСТУ 8302:2015 (общее количество не должно превышать 50, при этом 50% из них должны быть не менее чем пятилетней давности);
 - резюме на украинском, русском и на английском языках, которое должно содержать название статьи, фамилии и инициалы авторов, текст объемом не больше 1800 знаков, включая ключевые слова, с пробелами и всеми разделами статьи (для авторов, проживающих за пределами Украины, реферат на украинский язык будет переведен в редакции);
 - идентификатор DOI (Digital Object Identifier);
 - индекс УДК.
3. Структура основного текста статьи должна соответствовать общепринятой структуре для научных статей. Так, статьи, содержащие результаты оригинальных исследований, в том числе диссертационных, состоят из следующих разделов: «Вступление», «Цель работы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы». Статьи должны включать следующие необходимые элементы: постановка проблемы в общем виде и ее связь с важными научными и или практическими задачами; анализ последних исследований и публикаций, в которых положено начало решению данной проблемы и на которое опирается выделение нерешенных прежде частей общей проблемы, которым посвящается указанная статья; формулирование целей статьи, нерешенных проблем; изложение основного материала исследования с полным обоснованием полученных научных результатов; выводы этого исследования в данном направлении, перспективы исследования.
4. На 1-й странице текста помещают: 1) название статьи; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) учреждение, где работают авторы, город, страну; 4) ключевые слова — от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице текста помещают фамилию, имя, отчество, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний), e-mail автора, с которым может общаться редакция.
5. Рисунки принимаются в формате TIFF (не меньше 300 dpi); графики и схемы — в формате EPS или AI.
6. Все единицы приводятся в Международной системе единиц (СИ).
7. Список литературы оформляется на отдельных страницах. Источники цитируются в алфавитном порядке (иностранные источники отдельно). Ссылки в тексте отмечаются цифрами в квадратных скобках.
8. Процедура рецензирования: при поступлении статьи в редакцию она проверяется на соответствие техническим условиям, наличие плагиата, а затем направляется на рецензирование одному из членов редакционного совета или редакционной коллегии. При положительном решении статья публикуется в порядке очередности поступления. В случае замечаний статья отправляется автору для доработки.
9. Противодействие плагиату. Редакция сообщает авторам, они несут полную персональную ответственность за подлинность содержания статей. Во избежание некорректных заимствований или использования результатов исследования третьих лиц просим авторов придерживаться этики научного цитирования. С целью противодействия плагиату редакция осуществляет следующие шаги:
 - по решению ответственного редактора статья с помощью компьютерной программы проверяется на наличие заимствований из работ третьих лиц без соответствующих ссылок на источник;
 - рецензент во время рецензирования статьи делает вывод об отсутствии или наличии плагиата в статье.



28-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

1-3

ЖОВТНЯ

2019

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15

Ⓜ Лівобережна



Білет на сайті
www.publichealth.com.ua

У рамках виставки відбудеться:

Всеукраїнська відзнака

«ГОЛОВНИЙ ЛІКАР РОКУ – 2019»

Організатори:

PREMIER



GROUP

Проходить одночасно:



VII Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму MTEC.Kyiv 2019

Уважаемые коллеги, читатели
журнала «Вестник Клуба Панкреатологов»!



Издательство «РедБиз»

предлагает вашему вниманию книжную новинку:

«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ»

авторов Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,
А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,
под общей редакцией профессора, доктора
медицинских наук **Н. Б. Губергриц**

Год выпуска — 2019.
496 с.

Рецензентами данной книги выступили:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации и Пермской медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера, действительный член Нью-Йоркской академии наук, лауреат Строгановской премии в номинации «За выдающиеся научные достижения», лауреат врачебной премии им. доктора Ф. Х. Граля, лауреат научной премии 1-й степени им. профессора П. А. Ясницкого, лауреат премии РАМН по терапии и гастроэнтерологии им. акад. В. Х. Василенко, почетный гражданин г. Перми **Яков Саулович Циммерман**,

а также доктор медицинских наук, профессор, в 1988–2005 гг. зав. кафедрой внутренних болезней № 1, в 2005–2013 гг. — профессор кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Украина) **Юрий Владимирович Линевский**

В монографии проанализирована часть сложных клинических случаев заболеваний органов пищеварения (пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки), которые встречались в клинической практике преподавателей, научных работников и врачей Донецкой школы гастроэнтерологов. Подробно изложены результаты непосредственного и дополнительного исследования пациентов, а также логика клинического мышления от симптомов до предварительного диагноза, дифференциальной диагностики, окончательного диагноза и лечения. Представлены этиология, патогенез, классификация, диагностика и лечение заболеваний в соответствии с современными международными рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины. Книга предназначена для гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей, хирургов, эндоскопистов, врачей-радиологов, морфологов, врачей-интернов.

По вопросам приобретения обращайтесь в редакцию по телефону: 050 500 67 03,
пишите на почту redmed.dm@gmail.com. Стоимость 500 грн.

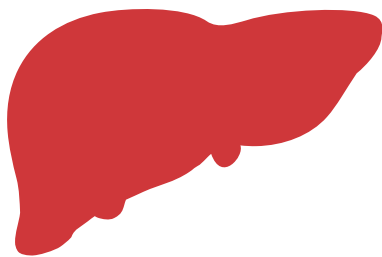
Отправка по Украине «Новой почтой».

Звоните, заказывайте!

для злагодженої дії печінки та жовчного

ЕНГІЛЕН

КОМБІНОВАНИЙ ФІТОГЕПАТОПРОТЕКТОР



з раціональним
збалансованим
складом
та жовчогінною
дією¹



плоди розторопші •
листя артишоку •
кореневище куркуми



- Оптимальні дози та співвідношення діючих речовин¹
- Широке коло показань¹
- Ефективність при поєднаних захворюваннях органів травлення та супутній патології інших органів і систем¹

¹ «Енгилен»: терапевтические возможности и клиническая эффективность. Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков, П.Г. Фоменко (Донецкий национальный медицинский университет, Лиман).
// Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №4(96).

ЕНГІЛЕН. Рекомендації щодо застосування. В якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело силімарину, куркумінів, цинарину, флавоноїдів, хлорогенової та кофейнічних кислот з метою нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи при: диспепсії; хронічному гепатиті різної етіології; токсичних ураженнях печінки (в тому числі алкогольних і лікарських); постоперативній печінковій недостатності; постоперативній холангітній синдромі; дилатації жовчних протоків і варикозному розширенні вен органів шлунково-кишкового тракту. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза.** Вживати дорослим та дітям віком від 12 років і старше: по 1-2 капсули на добу. Капсули вживати до прийому їжі, запивати невеликою кількістю питної води кімнатної температури. Тривалість застосування становить 2-3 тижні. Необхідність повторних курсів – за консультацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Особливості застосування.** Застосування при жовтцюванні/печінковій недостатності можливе лише за рекомендацією лікаря. **Застереження щодо застосування.** Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів; закупорка жовчних шляхів; гострі захворювання печінки, нирок, жовчо- та сечовивідних шляхів; вагітність та період лактації. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** АДЮФАРМ ЛТД, Болгарія. **Заявник.** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. **Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи** №05.03.02-03/6089 від 18.02.2015 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



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

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

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

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

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

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

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

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

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

Дети. Креон® можно применять детям.

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

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

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

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

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

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

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

Категория отпуска. Без рецепта.

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

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

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

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

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

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

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