

ВЕСТНИК

№3 (44)
АВГУСТ 2019

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

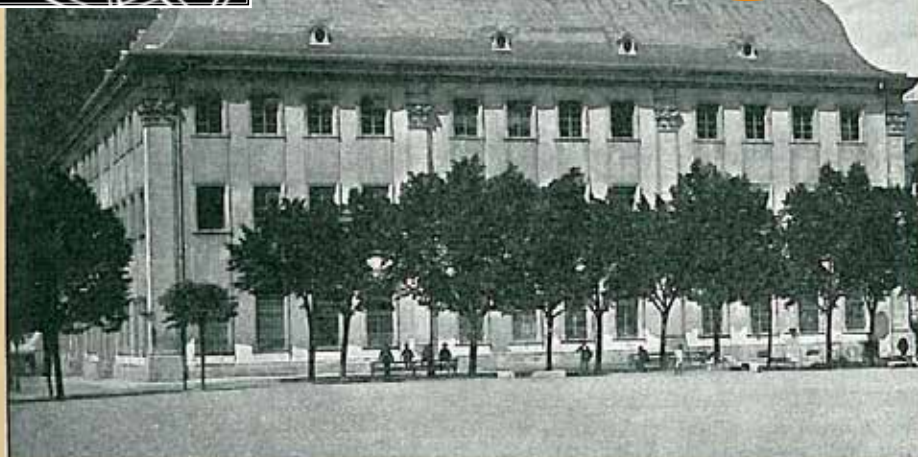
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua

ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №3 (44) • СЕРПЕНЬ 2019 • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua

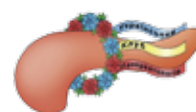
Ueber das Trypsin (Enzym des Pankreas),

von W. Kühne.

Cl. Bernard hat sehr richtig angegeben, dass Alkohol aus Pankreassaft eine eiweissartige Substanz ausfalle, die sich in Wasser leicht wieder löse und Corvisart zeigte, dass der Drüseninfuse so gefällte Körper das von ihm entd... vermögen für Albuminstoffe besitze. Es war... dass die Alkoholfällung nicht nur peptonis... setzend, Leucin- und Tyrosin-bildend auf... Pankreas zu vermuthend... genschleimhaut, war ab...



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

РАННИЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ВОЗМОЖЕН ЛИ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ?

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

РАННИЙ ХРОНИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ЧИ МОЖЛИВИЙ КЛІНІЧНИЙ ДІАГНОЗ?

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва,
О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич,
В. С. Рахметова, П. Г. Фоменко

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М. Канкия, И. Джикия,
Г. Мцкерашвили, Г. Цуцхубая

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

М. Канкія, І. Джикія,
Г. Мцкерашвілі, Г. Цуцхубая

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ УЧЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Я. С. Циммерман,
Ю. А. Захарова

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ВЧЕННЯ ПРО ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ

Я. С. Циммерман,
Ю. А. Захарова



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

100 таблеток =
8 діб прийому*

Біле Вугілля®

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

інформація для спеціалістів

частинки діоксиду кремнію



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

* Для дорослих пацієнтів

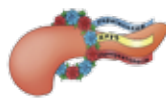
OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua

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

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГASTROENTEROLOGICHESKIY JURNAL • HERALD OF PANCREATIC CLUB
ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГASTROENTEROLOGICHESKIY JURNAL

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВUKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБКЛАДИНЦІ



Wilhelm Friedrich Kühne в 1871 р. замінив von Helmholtz на посаді завідувача кафедри фізіології університету в Heidelberg і займав цю посаду до 1899 р., ведучи викладацьку та наукову діяльність. Крім своїх наукових інтересів, він був різнобічною людиною, любив хорошу компанію і дружив із художниками та письменниками. Його учнями були J. N. Langley (1852–1925) і R. H. Chittenden (1856–1943) з Yale. Займаючись вивченням секреції шлунку і підшлункової залози, W. F. Kühne припускав, що оскільки шлунок сам себе не перетравлює, значить шлункові ферменти виробляються у вигляді неактивних білків-попередників (наприклад, пепсиногену). Він запропонував термін «зимоген» для опису таких попередників, і так само був першим, хто використав термін «фермент», виявивши в 1868 р. протеолітичний фермент підшлункової залози трипсин (на фото).



Ця робота була опублікована в журналі «Heidelberger Naturhistorischer und Medizinischer Verein» від 4 лютого 1876 року (на задньому плані обкладинки). А роком раніше, в 1875 р., за ініціативою W. F. Kühne було побудовано нове приміщення для Інституту фізіології (на фото). W. F. Kühne помер у віці 63 роки від важкої пневмонії.



**Рекомендовано Вченою Радою
Донецького національного медичного університету МОЗ України,
Протокол №6 від 24.01.2019 р.**

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р в і д

08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія
Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.
Періодичність: 4 рази на рік
Тираж 2000 прим.

Підписано до друку: 10.07.2019
№ замовлення: 075469/2019
Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сим'ї Степенко, 1, оф. 1
03148, м Київ, Україна.
тел / факс +38 044 500 87 03
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

тел. 044 383 68 45
моб. 050 500 67 03
e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергрітс (N. B. Gubergrits), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львів, Україна
(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)
Д.мед.н., проф. І. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Київ, Україна
(Національний інститут хірургії і трансплантології
ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабінець (L. S. Babinets), Тернопіль, Україна
(Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського)
Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія
(Університет Ліверпуля)
Д.мед.н. К. В. Корпач (K. V. Korchak), Київ, Україна
(Національний інститут раку МОЗ України)
Д.мед.н., проф. Т. М. Христин (T. M. Khristich), Чернівці, Україна
(Буковинський державний медичний університет)
К.мед.н., доцент О. В. Швець (O. V. Shvets), Київ, Україна
(Державний науково-дослідний центр
з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. О. Ю. Губська (O. Y. Gubskaya), Київ, Україна
(Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ)
Д.мед.н., проф. А. Е. Дорофеев (A. E. Dorofeev), Київ, Україна
(Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика, Київ)
Д.мед.н., проф. О. О. Дядик (O. O. Dyadyk), Київ, Україна
(Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика, Київ)
Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харків,
Україна (Харківський національний медичний університет)
Д.мед.н., проф. М. М. Карімов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан
(Республіканський спеціалізований науково-практичний
медичний центр терапії та медичної реабілітації,
Ташкент, Узбекистан)
Д.мед.н., проф. Л. М. Пасієшвілі (L. M. Pashieshvili), Харків, Україна
(Харківський національний медичний університет)
Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан
(Медичний університет Астана, Казахстан)
К.мед.н., доцент О. В. Ротар (O. V. Rotar), Чернівці, Україна
(Буковинський державний медичний університет)
К.мед.н., доцент О. О. Супрун (O. O. Suprun), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)
Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)
Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Київ, Україна
(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ СВОЮ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

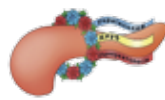


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,
Протокол №6 от 24.01.2019 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

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

Свидетельство

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

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

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

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория
Медицинского Бизнеса»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 10.07.2019
№ заказа: 075469/2019
Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 1, оф. 1
03148, г. Киев, Украина.
тел/факс +38 044 500 87 03
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45
моб. 050 500 67 03
e-mail: redmed.dm@gmail.com

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинец (L. S. Babinets), Тернополь, Украина
(Тернопольский государственный медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского)
Профессор А. В. Тепикин, Ливерпуль, Великобритания
(Университет Ливерпуля)
Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина
(Национальный институт рака МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Т. Н. 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., 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. Л. М. Пасиешвили (L. M. Pasieshvili), Харьков, Украина
(Харьковский национальный медицинский университет)
Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан
(Медицинский университет Астана, Казахстан)
К.мед.н., доцент А. В. Ротар (A. V. Rotar), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)
К. мед. н., доцент А. А. Супрун (A. A. Suprun), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)
Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Киев, Украина
(Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев)

НА ОБЛОЖКЕ



Wilhelm Friedrich Kühne в 1871 г. заменил von Helmholtz на должности заведующего кафедрой физиологии университета в Heidelberg и занимал эту должность до 1899 г., ведя преподавательскую и научную деятельность. Кроме своих научных интересов, он был разносторонним человеком, любил хорошую компанию и был дружен с художниками и писателями. Его учениками были J. N. Langley (1852–1925) и R. H. Chittenden (1856–1943) из Yale. Занимаясь изучением секреции желудка и поджелудочной железы, W. F. Kühne предположил, что поскольку желудок сам себя не переваривает, значит желудочные ферменты производятся в виде неактивных белков-предшественников (например, пепсиногена). Он предложил термин «зимоген» для описания таких предшественников, а также был первым, кто использовал термин «фермент», обнаружив в 1868 г. протеолитический фермент поджелудочной железы трипсин (на фото).



Эта работа была опубликована в журнале «Heidelberger Naturhistorischer und Medizinischer Verein» от 4 февраля 1876 г. (на заднем плане обложки). А годом ранее, в 1875 г., по инициативе W. F. Kühne было построено новое здание для Института физиологии (на фото). W. F. Kühne умер в возрасте 63 лет от тяжелой пневмонии.



РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



Содержание

Зміст

Contents

4 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

6 Рецензия

на монографию профессора
Г. Ф. Коротько «Постпрандиальная
секреция поджелудочной железы»
(Саарбрюккен, 2019)

ОБЗОРЫ

7 Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева,
А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко

23 Патология поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos,
K. H. Katsanos, D. K. Christodouloua

33 Ранний хронический панкреатит: возможен ли клинический диагноз?

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева,
А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич,
В. С. Рахметова, П. Г. Фоменко

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

42 Хронический панкреатит: о некоторых современных положениях, указанных в классификациях последних лет

Т. Н. Христич, А. И. Федив, Д. А. Гонцарюк

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

50 Клинический случай рака поджелудочной железы

М. Канкия, И. Джикия, Г. Мцкешашвили,
Г. Цуцхуба

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

54 Проблемные вопросы учения о хроническом гастрите

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова

62 Эффективность витаминного препарата Доктовит для коррекции клинической симптоматики и восстановления качества жизни в комплексной терапии хронического эрозивного H. pylori-ассоциированного гастрита

Н. Б. Губергриц, Л. С. Бабинец,
И. М. Галабицкая

70 Классификации острого холецистита: этиопатогенетические принципы построения

В. И. Мамчич, М. А. Чайка

79 Гигиеническая оценка пищевого статуса больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

С. Ч. Мамедсахатова

84 Диафрагмальные грыжи: механизмы формирования, клиника, лечебная тактика

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

ПРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Рецензія

на монографію професора
Г. Ф. Коротько «Постпрандіальна
секреція підшлункової залози»
(Саарбрюккен, 2019)

ОБЗОРЫ

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукро-вому діабеті: частота, патогенез, діагностика, лікування

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва,
О. Є. Клочков, П. Г. Фоменко

Патологія підшлункової залози при запальних захворюваннях кишечника

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos,
K. H. Katsanos, D. K. Christodouloua

Ранній хронічний панкреатит: чи можливий клінічний діагноз?

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва,
О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич,
В. С. Рахметова, П. Г. Фоменко

ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ

Хронічний панкреатит: про деякі сучасні положення, вказані у класифікаціях останніх років

Т. М. Христич, О. І. Федів, Д. О. Гонцарюк

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Клінічний випадок раку підшлункової залози

М. Канкія, І. Джикія, Г. Мцкешашвілі,
Г. Цуцхуба

НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

Проблемні питання вчення про хронічний гастрит

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова

Ефективність вітамінного препарату Доктовіт для корекції клінічної симптоматики і відновлення якості життя у комплексній терапії хронічного ерозивного H. pylori-асоційованого гастриту

Н. Б. Губергриц, Л. С. Бабінець,
І. М. Галабіцка

Класифікації гострого холециститу: етіопатогенетичні принципи побудови

В. І. Мамчич, М. О. Чайка

Гігієнічна оцінка харчового статусу хворих з множинним лікарсько- стійким туберкульозом легень

С. Ч. Мамедсахатова

Діафрагмальні грижі: механізми формування, клініка, лікувальна тактика

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва,
О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич,
П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва

PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

Review

of the monograph
«Postprandial Pancreatic Secretion»
by Prof. G. F. Korot'ko
(Saarbrücken, 2019)

REVIEWS

Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment

N. B. Gubergrits, N. V. Belyayeva,
A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko

Pancreatic involvement in inflammatory bowel disease

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos,
K. H. Katsanos, D. K. Christodouloua

Early chronic pancreatitis: is a clinical diagnosis possible?

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

LECTURES

Chronic pancreatitis: some modern provisions indicated in classifications of the last years

T. N. Hristich, O. I. Fediv, D. O. Hontsariuk

CLINICAL CASE

Clinical case of pancreatic cancer

M. Kankia, I. Jikia, G. Mtskherashvili,
G. Cuxhuba

NOT ONLY PANCREATOLOGY

Problematic issues of chronic gastritis studies

Y. S. Tsimmerman, Yu. A. Zakharova

Effectiveness of the vitamin drug Doctovit for correction of clinical symptomatology and restoration of life quality in complex therapy of chronic erosive H. pylori-associated gastritis

N. B. Gubergrits, L. S. Babinets,
I. M. Halabitska

Classifications of acute cholecystitis: etiopathogenetic principles of construction

V. I. Mamchich, M. A. Chaika

Hygienic assessment of the nutritional status of patients with multi-drug- resistant pulmonary tuberculosis

S. Ch. Mamedsakhmatova

Diaphragmatic hernia: formation mechanisms, clinical picture, treatment tactics

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



Шановні колеги!

Як завжди, ми намагалися зробити цей номер журналу цікавим.

У розділі «Огляди» опубліковано великий огляд про зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті. Кілька років тому ми вже виконували подібний огляд літератури. Але минув час, накопичилися нові важливі і цікаві дані. Ми оновили огляд і доповнили його сучасними відомостями.

Важлива інформація про варіанти ураження підшлункової залози при запальних захворюваннях кишечника проаналізована колегами з Греції. На наш погляд, цій проблемі приділяється недостатньо уваги. У той же час, підшлункова залоза при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона страждає серйозно, патогенез різний, важко розібратися і призначити правильне лікування.

Відносно новий аспект панкреатології — ранній хронічний панкреатит. Це поняття ще не до кінця чітко окреслено, не зовсім зрозумілі діагностичні критерії, тактика лікування. Ми висвітлили те, як оцінюють сучасні панкреатологи ці питання. Цей огляд — основа для розмірковування і дослідників, і практичними лікарями.

Важливу для практики лекцію представили проф. Т. М. Христич зі співавт. (Чернівці). Класифікацій хронічного панкреатиту багато, створюються нові і нові. На наш погляд, це свідчить про незручність цих класифікацій і про потребу створення зрозумілої і простої в застосуванні класифікації хронічного панкреатиту.

Цікаве клінічне спостереження аденокарциноми підшлункової залози описали наші колеги з Грузії проф. М. А. Канків зі співавт. (Тбілісі). Ми вдячні, що вони поділилися своїм досвідом.

У розділі «Не тільки панкреатологія» опубліковано проблемну лекцію проф. Я. С. Ціммермана (Перм) про хронічний гастрит. Ця проблема в

останні роки дискутується, погляд на неї змінився. Сучасні підходи до етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та лікування хронічного гастриту вимагають нового підходу, який блискуче освітлений в лекції.

Проф. Л. С. Бабінець зі співавт. (Тернопіль) не тільки проаналізували лікувальні можливості вітчизняного препарату Доктовіт в терапії хелікобактерного гастриту, а й провели власне дослідження, представили перспективні результати.

Цікавий підхід до патогенетичної класифікації гострого холециститу опублікували проф. В. І. Мамчич зі співавт. (Київ). Наш журнал читають в тому числі й хірурги. Впевнена, що їм цікавою і корисною буде ця стаття.

На перший погляд, не має відношення до панкреатології і гастроентерології, хірургії стаття про туберкульоз легенів. Однак в практиці сімейних лікарів туберкульоз зустрічається, на жаль, не рідко. Тим більше, що проведено дослідження, отримано цікаві результати. А головне — статтю надіслала член нашого Клубу з Туркменії доктор С. Ч. Мамедсахатова. Ми вважаємо, що маємо підтримувати такі публікації, тим більше що стаття цікава й інформативна.

Нарешті, завершується журнал нашою статтею про діафрагмальні грижі. Це дуже часта патологія з різноманітними проявами з боку різних органів і систем. Діагностика складна, а тактику лікування часто визначають гастроентерологи спільно із хірургами.

На наш погляд, ця стаття своєчасна і важлива для практичного лікаря.

Сподіваємося, що журнал, як завжди, буде цікавим не тільки членам нашого Клубу, але й широкому колу наукових дослідників і лікарів.

Головний редактор журналу
«Вісник Клубу панкреатологів»,
професор **Н. Б. Губергріц**

Уважаемые коллеги!

Как всегда, мы старались сделать настоящий номер журнала интересным.

В разделе «Обзоры» опубликован большой обзор о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете. Несколько лет назад мы уже выполняли подобный обзор литературы. Но прошло время, накопились новые важные и интересные данные. Мы обновили обзор и дополнили его современными сведениями.

Важная информация о вариантах поражения поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника проанализирована коллегами из Греции. На наш взгляд, этой проблеме уделяется недостаточно внимания. В то же время, поджелудочная железа при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона страдает серьезно, патогенез различный, трудно разобраться и назначить правильное лечение.

Относительно новый аспект панкреатологии — ранний хронический панкреатит. Это понятие ещё не до конца чётко очерчено, не совсем ясны диагностические критерии, тактика лечения. Мы осветили то, как оценивают современные панкреатологи данные вопросы. Этот обзор — основа для размышления и исследователями, и практическими врачами.

Важную для практики лекцию представили проф. Т. Н. Христич с соавт. (Черновцы). Классификаций хронического панкреатита много, создаются новые и новые. На наш взгляд, это свидетельствует о неудобстве данных классификаций и о потребности создания понятной и простой в применении классификации хронического панкреатита.

Интересное клиническое наблюдение аденокарциномы поджелудочной железы описали наши коллеги из Грузии проф. М. А. Канкиа с соавт. (Тбилиси). Мы благодарны, что они поделились своим опытом.

В разделе «Не только панкреатология» опубликована проблемная лекция проф. Я. С. Циммермана (Пермь) о хроническом гастрите. Эта проблема

в последние годы дискутируется, взгляд на неё изменился. Современные подходы к этиологии, патогенезу, классификации, диагностике и лечению хронического гастрита требуют нового подхода, который блестяще освещён в лекции.

Проф. Л. С. Бабинец с соавт. (Тернополь) не только проанализировали лечебные возможности отечественного препарата Доктовит в терапии хеликобактерного гастрита, но и провели собственное исследование, представили перспективные результаты.

Интересный подход к патогенетической классификации острого холецистита опубликовали проф. В. И. Мамчич с соавт. (Киев). Наш журнал читают в том числе и хирурги. Уверена, что им интересна и полезна будет эта статья.

На первый взгляд, не имеет отношения к панкреатологии и гастроэнтерологии, хирургии статья о туберкулёзе лёгких. Однако в практике семейных врачей туберкулёз встречается, к сожалению, нередко. Тем более, что проведено исследование, получены интересные результаты. А главное — статью прислала член нашего Клуба из Туркмении доктор С. Ч. Мамедсахатова. Мы считаем, что должны поддерживать такие публикации, тем более что статья интересна и информативна.

Наконец, завершается журнал нашей статьёй о диафрагмальных грыжах. Это очень частая патология с разнообразными проявлениями со стороны различных органов и систем. Диагностика сложна, а тактика лечения часто определяется гастроэнтерологами совместно с хирургами. На наш взгляд, эта статья своевременна и важна для практического врача.

Надеемся, что журнал, как всегда, будет интересен не только членам нашего Клуба, но и широкому кругу научных исследователей и врачей.

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

Рецензия

на монографию профессора Г. Ф. Коротько

«Постпрандиальная секреция поджелудочной железы»

(Саарбрюккен, 2019, 128 с.)

Актуальность проблемы, которой посвящена книга, не вызывает сомнений. Эпидемиологические показатели заболеваний поджелудочной железы неуклонно возрастают во всём мире, что связано со злоупотреблением алкоголем, нерациональным питанием и т. д. Без понимания нормальной и патологической физиологии поджелудочной железы невозможно говорить о перспективах практической панкреатологии.

Монография представляет собой обобщение данных научной литературы и собственных многолетних исследований выдающегося физиолога Геннадия Феодосиевича Коротько. Именно объединение общемирового и собственного опыта дало возможность автору создать базис для объяснения целого ряда прикладных вопросов с точки зрения теоретической физиологии. Так, для клинициста важны данные о непосредственной стимуляции ацинарных клеток ацетилхолином. Отсюда понимание необходимости и значения холинолитиков в лечении панкреатитов (а ведь в клинической гастроэнтерологии холинолитики неуклонно «отодвигаются» более мощными антисекреторными средствами). В монографии объяснены механизмы стимуляции и обратного торможения панкреатической секреции, функция протоковых клапанов и микрорезервуаров. Врачу после изучения монографии станет ясен механизм обратного торможения панкреатической секреции ферментами, повышенным протоковым давлением и т. д. Важно, что описано влияние полиферментных препаратов,

сорбентов на секрецию поджелудочной железы. Большой интерес для клинициста представляют сведения о том, что glanduloциты поджелудочной железы являются дуакринными, данные о рекреции ферментов, об их энтеропанкреатической циркуляции. Автор показал, что введение субстратов в двенадцатиперстную кишку способствует адаптации панкреатической секреции. Например, введение жиров стимулирует продукцию липазы. Это «даёт ключ» к пониманию неправильности традиционного подхода к питанию больных хроническим панкреатитом с резким ограничением жиров. Становится понятным, почему сейчас в мире эти принципы пересматриваются. И таких прикладных «изюминок» в монографии множество.

Интересными и доступными являются объяснения патологических механизмов, формирующихся при панкреатитах, травме поджелудочной железы, после её резекций.

Исследования и труды проф. Г. Ф. Коротько являют собой пример фактического слияния науки с практикой, что бывает, на наш взгляд, довольно редко. Текст иллюстрирован рисунками — как диаграммами, объясняющими результаты собственных исследований, так и обобщающими рисунками, способствующими более глубокому пониманию материала. Остаётся только восторгаться глубоким учёным и его прекрасной манерой изложения.

Монография станет помощницей, настольной книгой многих гастроэнтерологов и панкреатологов — как терапевтов, так и хирургов.

Член Совета Европейского Клуба панкреатологов и Международной Ассоциации панкреатологов, Президент Украинского Клуба панкреатологов, избранный Президент Европейского Клуба панкреатологов (2022 г.), профессор кафедры внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета (г. Лиман), доктор медицинских наук, профессор
Н. Б. Губергриц

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение

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

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение, заместительная терапия

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган с чрезвычайно сложной анатомо-физиологической организацией. Одновременное существование тканей, обладающих эндокринной и экзокринной активностью, потребовало проведения многолетних исследований для изучения функциональных взаимосвязей между этими двумя частями органа. Как с физиологической, так и с клинической точки зрения гораздо легче изучать внешне- и внутрисекреторную функции по отдельности. Поэтому на протяжении многих лет экзокринная часть ПЖ (ацинусы) исследовалась гастроэнтерологами, тогда как функциональная активность эндокринных участков (островков) являлась областью пристального интереса диабетологов. Однако на современном этапе развития медицинской науки приходит понимание того, что эти различные отделы ПЖ являются частью одного органа, поэтому нарушение экзо- и эндокринной функции следует рассматривать целостно, в рамках так называемой ацинарно-островково-ацинарной (АОА) оси [56, 57].

В настоящее время все ученые и врачи прекрасно понимают механизмы возникновения вторичного, т. е. панкреатогенного сахарного диабета (СД) у больных хроническим панкреатитом, который также называют СД 3-го типа. А вот положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция ПЖ, известно меньше. Разберем ситуацию, обратную панкреатогенному СД.

Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollardy et al. еще в 1943 г. [58]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [34]. Патологические механизмы, ведущие к развитию

внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, но все же в основе этой недостаточности лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа.

В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, а тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ). Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастическая кишечная боль, метеоризм, урчание, нарушения стула) [32, 33, 40, 43, 44]. Эти симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [3, 11, 65]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

Особенности строения и нормальной физиологии ПЖ

Функционально активная паренхима ПЖ, представленная ацинусами и островками, синтезирует большое количество разнообразных гормонов. Известно, что здоровая ПЖ взрослого человека содержит около 1 млн островков, разбросанных по всему органу. Один островок содержит, в среднем, около 5000 эндокринных клеток, в том числе клетки, синтезирующие и секретирующие инсулин, амилин (β -клетки), глюкагон (α -клетки), соматостатин (δ -клетки), панкреатический полипептид (ПП) и аденомедуллин (PP/F-клетки). Их количество

в панкреатических островках составляет, соответственно, 68%, 20%, 1% и 2%. Недавно также обнаружены ε -клетки, продуцирующие грелин. Каждый гормон, вырабатываемый ПЖ, имеет огромное значение для организма. Так, инсулин, секретируемый β -клетками, принимает участие в регуляции экзокринной секреции ПЖ: он стимулирует базальную секрецию амилазы и потенцирует секретогог-стимулированную секрецию амилазы [67]. В условиях *in vivo* доказано ингибирующее влияние глюкогона на панкреатическую секрецию; предполагается, что это воздействие может быть опосредовано стимуляцией выброса соматостатина. Соматостатин обнаруживают в δ -клетках ПЖ, тонкой кишке и нервных терминалах. Он ингибирует экзокринную секрецию ПЖ в АОА-оси, но механизм этого тормозного влияния еще изучается [67]. Согласно одной из теорий, паракринный мессенджер соматостатин непосредственно ингибирует функцию ацинарных клеток, связываясь с рецепторами соматостатина на их поверхности; по другой версии, этот гормон оказывает косвенное воздействие, ингибируя высвобождение секретина, холецистокинина и инсулина [67]. ПП поступает в кровоток только после еды. Натощак эндогенный ПП высвобождается циклично и его поступление в кровь тесно связано с деятельностью циклического мигрирующего моторного комплекса в двенадцатиперстной кишке. Внутривенное введение ПП приводит к подавлению базальной и стимулированной панкреатической секреции амилазы и бикарбонатов. В настоящее время грелин признан сильным ингибитором секреции панкреатической амилазы, он также обладает способностью тормозить высвобождение инсулина. Амилин, синтезируемый в β -клетках в ответ на прием пищи, считается мощным ингибитором стимулированной секреции панкреатических ферментов. Панкреастатин, обнаруживаемый в α -, β - и δ -клетках островков, препятствует высвобождению инсулина, индуцированному различными физиологическими и гормональными стимулами. Известно еще несколько ингибиторных гормонов: пептид YY подавляет секретин- и холецистокинин-стимулированную панкреатическую секрецию, а аденомедуллин тормозит секрецию инсулина. Холецистокинин, оказывающий стимулирующее влияние на секрецию инсулина, способен регулировать сократимость желчного пузыря и экзокринную секрецию ПЖ, а как нейропептид он влияет на уровень тревожности, насыщаемости и другие поведенческие реакции [67].

Немаловажной особенностью, обеспечивающей гармоничное функционирование экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ, является уникальная система кровоснабжения органа, которая позволила ученым заявить о существовании так называемой инсуло-ацинарной сосудистой системы (рис. 1).

Согласно имеющимся в настоящее время данным, считается, что кровоток в ПЖ направлен от островков к ацинусам. Инсуло-ацинарная система представлена афферентными сосудами, которые сначала идут к островкам, образуя в них

внутриостровковые клубочки, а затем покидают панкреатические островки в виде эфферентных капилляров, снабжающих кровью экзокринную часть органа (рис. 2).

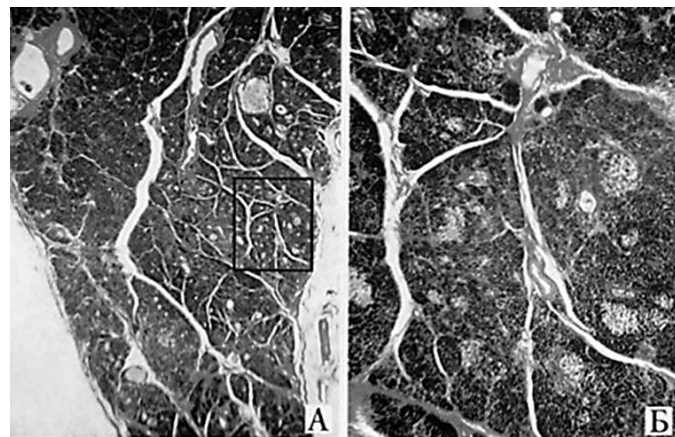


Рис. 1. Участок скопления панкреатических островков в задненижней части головки железы (по И. И. Каган и соавт., 2004 [4]). Фотография сагиттальной гистотопограммы головки. Окраска по Ван-Гизону. А — обзорный снимок, Б — участок задненижней части головки.

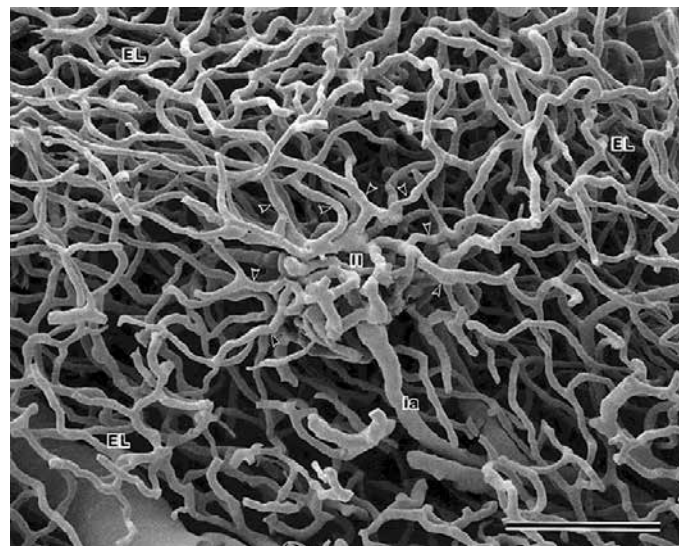


Рис. 2. Человеческий внутрилобулярный островок (II), расположенный глубоко в экзокринной дольке (EL) ПЖ (по Т. Murakami et al., 1997 [52]). Глубоко расположенный островок имеет множество инсуло-ацинарных портовых сосудов (наконечник стрелки), которые продолжаются в лобулярные капилляры (EL). Примечание: ia — афферентные сосуды островков.

Такая особенность кровоснабжения приводит к созданию высокой концентрации гормонов (в том числе инсулина) в экзокринной части ПЖ по сравнению с общим кровотоком. Предполагается, что именно описанная выше особенность объясняет тесные внутрипанкреатические взаимодействия между эндо- и экзокринной частью ПЖ: способность гормонов ПЖ воздействовать на внешнюю секрецию органа. В настоящее время точные механизмы влияния эндокринных островков на экзокринную паренхиму ПЖ еще не определены, но, возможно, данное воздействие опосредуется через мембранные контакты соседних клеток

посредством паракринных взаимодействий неконтактирующих клеток, а также за счет микроваскулярных порталных взаимоотношений [7]. Другие авторы приводят данные, демонстрирующие существование специальных сигнальных путей между панкреатическими клетками, которые осуществляют функциональную взаимосвязь между ними посредством внеклеточной жидкости; подчеркивается также значимость локальных взаимодействий конечных продуктов метаболизма как эндо-, так и экзокринных частей ПЖ [56]. Поэтому, описывая тесные внутриванкратические взаимоотношения экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ, некоторые исследователи говорят о существовании так называемой АОА-оси, обеспечивающей утилизацию глюкозы посредством инсулинозависимого (в мышечной, жировой ткани) и амилазозависимого (в кишечнике с обязательным участием его микрофлоры) механизмов [56]. Данная теория АОА-оси объясняет способность панкреатических ферментов влиять на гомеостаз глюкозы на уровне кишечника и системной циркуляции, а также описывает дополнительные внепищеварительные свойства ферментов ПЖ.

В современной литературе приводятся убедительные доказательства существования АОА-оси, которые демонстрируют способность инсулина и других гормонов, синтезируемых островками ПЖ (глюкагон, соматостатин и др.), оказывать существенное влияние на функционирование ацинарных клеток, в частности в отношении синтеза амилазы (особенность, получившая широкую известность под названием «Нало-феномен»).

Эпидемиология

По мнению N. Ewald et al., представивших обзор литературы за последние 10 лет по проблеме панкреатогенного СД, СД 3-го типа встречается значительно чаще, чем СД 1-го типа, и часто неправильно интерпретируется [19]. Панкреатогенный СД следует подозревать в каждом случае впервые выявленного СД. Исследователи настаивают на обязательном определении степени ЭНПЖ, уточнении уровня гликемии, С-пептида, HbA_{1c} , ПП, аутоиммунных маркеров (антител к островкам и инсулину), витамина D.

В большей части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ больше выражена при инсулинозависимом СД (ИЗСД) и выявляется у 40–80% таких больных [26, 28, 30, 39, 58]. Все же степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает продукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [26].

У больных с СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — у 15–73% пациентов [28, 60]. Однако при обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции ПЖ имеет

место у всех таких пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [15].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции — определения панкреатической фекальной эластазы 1 (ФЭ-1) — увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В. Г. Передерий с соавт. (2004) [8] обследовали 35 больных с ИЗСД и 92 больных с СД 2-го типа. Снижение показателей ФЭ-1, т. е. наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1% и 53,3% случаев, т. е. у 54,3% всех обследованных больных СД. В той же клинике В. Гдаль с соавт. (2001) [2] обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью ^{13}C -триглицеридного дыхательного теста. У 16 из 18 пациентов показатели дыхательного теста были снижены, причем у больных с тяжелым течением СД и средней степенью тяжести заболевания выявлено значительное снижение результатов дыхательного теста во всех случаях.

В настоящее время проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований по изучению частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (секретин-панкреозиминового теста — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (ФЭ-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в табл. 1.

Крайне разноречивы данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от их массы тела, пола, возраста, давности СД. Так, по данным одних исследователей, чем «старше возраст» СД, тем больше вероятность панкреатической недостаточности, сниженные показатели ФЭ-1 чаще обнаруживают при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [3, 6]; другие авторы указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [22, 39]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ чаще страдает у пациентов зрелого возраста с СД [9], другие указывают на возможность панкреатической недостаточности у молодых больных СД [3].

Морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ при СД

ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми индивидуумами, что объясняют инволюцией экзокринной ткани железы [46]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у больных СД 2-го типа [24]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента нет [46]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам

Таблица 1

Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД (по J. E. Dominguez-Munoz, 2005, с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Применявшийся метод исследования
ИЗСД			
B. M. Frier et al., 1976 [22]	20	80	СПЗТ
P. G. Lankisch et al., 1982 [39]	53	43	СПЗТ
P. D. Hardt et al., 1999 [27]	128*	74	Эластаза 1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [28]	114*	57	Эластаза 1
W. Rathmann et al., 2001 [60]	112	26	Эластаза 1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [8]	35	57	Эластаза 1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [6]	74	51	Эластаза 1
N. Ewald et al., 2007 [18]	546	21,1 тяжелая	Эластаза 1
СД 2-го типа			
P. D. Hardt et al., 1999 [27]	128*	36	Эластаза 1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [28]	114*	35	Эластаза 1
A. Icks et al., 2001 [30]	544	12	Эластаза 1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [8]	92	53	Эластаза 1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [6]	82	56	Эластаза 1
R. Kangrga et al., 2016 [31]	48*	33,3	Эластаза 1
B. Lindkvist et al., 2018 [45]	309	Легкая – 5,2%, средне-тяжелая – 4,9%	Эластаза 1
N. R. Prasanna Kumar et al., 2018 [59]	88	Средне-тяжелая – 7,7%, тяжелая – 34,1%	Эластаза 1

Примечание: * — обследованы больные с СД и 1-го, и 2-го типа.

островков (islet cell antibodies — ICA) и развитием изменений протоковой системы ПЖ. Например, изменения при проведении эндоскопической ретроградной панкреатографии обнаруживают у 40% больных с ИЗСД и у 59% больных СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, но только у 9% больных СД 2-го типа без ICA [53]. Кроме изменений протоков ПЖ у больных ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [23, 34].

При морфологическом исследовании ПЖ при ИЗСД выявлено, что ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что может быть объяснено потерей трофического эффекта инсулина и утратой гало-феномена [21]. Показано, что при ИЗСД уже после манифестации в ПЖ может развиваться процесс перерождения железистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ [3].

Анализ аутопсийного материала, полученного у пациентов, страдавших ЭНПЖ и ИЗСД, констатировал значительное уменьшение количества островков и зон β -клеток, достоверное снижение числа зон, содержащих α -клетки, при сохранении количества островков [70]. Помимо фиброза, атрофии и жирового перерождения, в экзокринной части ПЖ обнаружена выраженная лимфатическая инфильтрация (46,8%) с преимущественным доминированием в инфильтрате Т-лимфоцитов и макрофагов. Данный факт исследователи объяснили возникновением иммунных реакций при ИЗСД в отношении экзокринной ткани ПЖ и, в частности, β -клеток.

Недавно опубликованный обзор, выполненный S. Mohapatra et al., резюмировал современные данные о структурных и функциональных изменениях, происходящих в экзокринной паренхиме ПЖ [50]. Авторы этой работы привели убедительные данные об уменьшении массы и объема ПЖ у больных СД 1-го типа ($p < 0,005$) и 2-го типа по сравнению с контрольными лицами, сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ). Анализ данных аутопсий ($n=1272$) подтвердил, что на фоне СД происходят значимые гистологические изменения в ткани ПЖ: развивается интраацинарный фиброз различной степени выраженности, появляется незначительная воспалительная инфильтрация с гиалинизацией артерий без значимых изменений панкреатического протока. Основываясь на полученных данных, ученые считают, что умеренный/выраженный субклинический фиброз ПЖ, развивающийся на фоне СД как 1-го, так и 2-го типа, обуславливает развитие и возникновение экзокринной дисфункции ПЖ средней степени тяжести даже при отсутствии клинических или гистологических признаков хронического панкреатита. Выявленный феномен S. Mohapatra et al. описывают как «диабетическая экзокринная панкреатопатия».

Патогенез

Как уже было указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца

не выяснен, однако подчеркивается многофакторность механизмов, определяющих возникновение ЭНПЖ на фоне СД [73]. Одну из главных ролей в развитии ЭНПЖ отдают атрофии ПЖ. Учитывая трофическое действие инсулина на ацинарную ткань ПЖ через инсуло-ацинарную портальную систему, ученые предполагают, что локальное уменьшение поступления инсулина может привести к атрофии ПЖ [73]. Установлено, что уменьшение ПЖ в объеме ассоциировано с возникновением ЭНПЖ при СД. С другой стороны, есть сведения об ингибировании базальной и холецистокинин-стимулированной секреции ферментов ПЖ в условиях острой гипергликемии. В условиях гипергликемии происходит также пролиферация и активация панкреатических звездчатых клеток, приводящая к образованию коллагена и фиброзу ПЖ.

В настоящее время выдвинуты следующие гипотезы, объясняющие формирование ЭНПЖ при СД:

- дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑ (рис. 3));
- фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
- аутоиммунные механизмы;
- автономная невропатия;
- нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
- ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Так, в частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах — и амилазы [14, 20]. Более того, была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [39]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию ПЖ [16, 69]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [16]. С другой стороны, вполне вероятно, что в условиях длительной гиперинсулинемии (имеющей место при ожирении, СД 2-го типа) и гиперстимуляции панкреатических ацинарных клеток гормоны, вырабатываемые островками, вступают в контакт с ацинусами, ослабляя синтез ферментов ПЖ. Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 3). Однако эта гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция ПЖ снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Данные о роли диабетической ангиопатии в патогенезе снижения внешней секреции ПЖ немногочисленны. Эта гипотеза представляется достаточно обоснованной, тем более что большинство авторов находят связь между давностью СД и частотой панкреатической недостаточности [34].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ИСА, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на

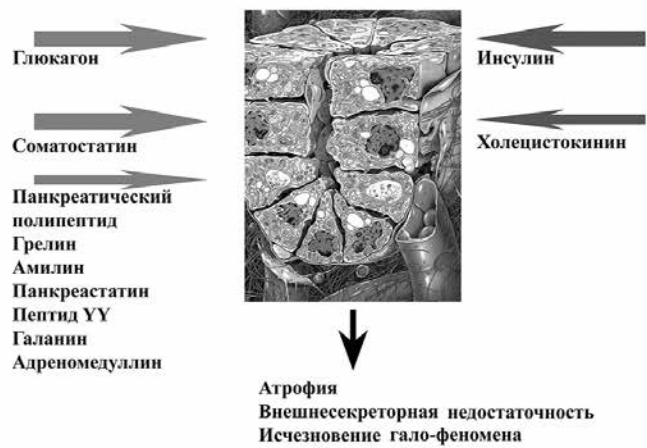


Рис. 3. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (зеленая стрелка) и ингибирующими ее (красные стрелки) при СД (по J. Keller et al., 2004 [34]; H. Beger [67]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenroth et al., 1991 [51]).

эндокринную ткань ПЖ [47]. Интересно, что у 75% больных ИЗСД в крови обнаруживают антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30% родственников первой степени родства пациентов с ИЗСД, но только у 10% здоровых, не являющихся родственниками больных ИЗСД [54]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицитоцератин-аутоантител [36, 37].

На наш взгляд, важные данные получены C. Sema-kula et al. (1996) [63], которые показали, что при ИЗСД у 10% больных регистрируется повышенный уровень липазы или амилазы в крови с одновременным обнаружением высокого титра аутоантител к островковым клеткам. У 20% больных активность липазы или амилазы крови была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень ферментов может наблюдаться вследствие уменьшения выраженности гало-эффекта.

Следует отметить, что роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные механизмы приводят к одновременному снижению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Не исключено, что аутоиммунный процесс затрагивает вначале экзокринную паренхиму с последующим распространением процесса на эндокринную ткань или наоборот. В подтверждение данного факта следует упомянуть о работе J. Ross et al. [61]. Обследовав больных СД 1-го типа с длительностью заболевания <3 месяцев (n=70), пациентов с СД 1-го типа со стажем заболевания >3 месяцев (n=57), а также лиц без СД, но с аутоантителами, характерными для СД 1-го типа, (n=56) и здоровых добровольцев (n=110), исследователи зафиксировали интересный факт [61]. Оказалось, что минимальный уровень активности амилазы и липазы крови регистрировался у больных СД 1-го типа, в т. ч. с небольшой длительностью заболевания по сравнению с участниками, имевшими аутоантитела, но

не страдавшими СД. Основываясь на полученных данных, исследователи предположили, что снижение продукции панкреатических ферментов может являться предиктором развития и прогрессирования СД 1-го типа.

Подобные данные получены у детей, страдающих СД: содержание ФЭ-1 у маленьких пациентов, больных СД 1-го типа, было достоверно ниже по сравнению с представителями контрольной группы, не имевших данной метаболической патологии [38]. Авторы предположили, что ЭНПЖ будет усугубляться по мере усиления выработки аутоантител, специфичных для СД 1-го типа.

Не выяснена роль вирусов в формировании функциональной недостаточности ПЖ (и экзо-, и эндокринной); вероятно, вирусы могут выступать в роли триггерных факторов аутоиммунного процесса или прямо поражать ткань ПЖ.

Автономная невропатия является довольно частым осложнением СД, чем, например, объясняют развитие гастропареза, нарушения моторики кишечника при ИЗСД. Продукция ферментов ПЖ у человека сильно зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется влиянием на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. Например, у больных СД 2-го типа понижена продукция ферментов ПЖ в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [15]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеро-панкреатические рефлексy [61].

У больных СД наблюдаются нарушения выработки ПП, кишечных гормонов (мотилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что в формировании панкреатической недостаточности при СД имеет значение снижение продукции кишечных пептидов — пептида YY и глюкагоноподобного пептида 1 [25, 29]. В патогенезе панкреатической недостаточности при СД предполагают также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [68].

По мнению R. Talukdar et al. [66], постаравшихся суммировать все эти сведения, схематично патогенез ЭНПЖ при СД выглядит следующим образом (рис. 4).

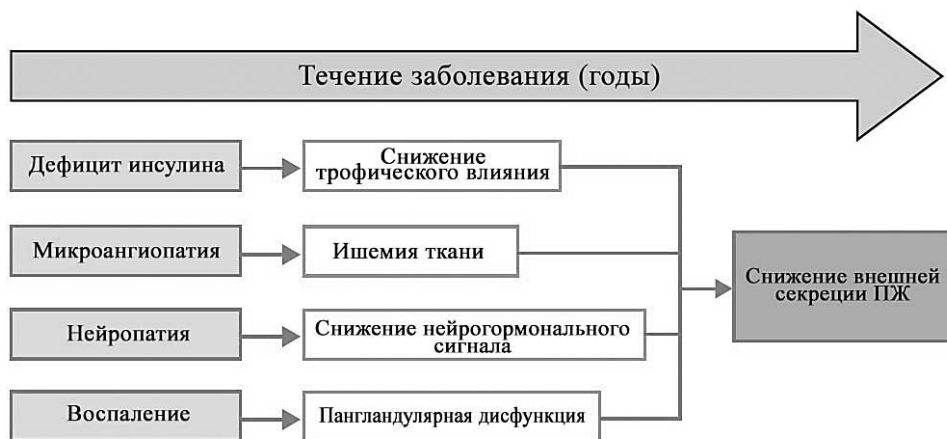


Рис. 4. Патогенез ЭНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66]).

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром (МС), включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию развил профессор Х. У. Клер (Германия) в своей лекции в V Национальной школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) [5] (рис. 5).

Прежде всего, развитию и МС, и панкреатита как острого, так и хронического способствует избыточное потребление жирной пищи, алкоголя. Этому же способствует современный «американский» стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. При развитии МС нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При повышении содержания эстрогенов в крови формируется антиатерогенный липидный профиль крови, а поступающий с пищей холестерин в основном выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней формируются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска формируется папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой

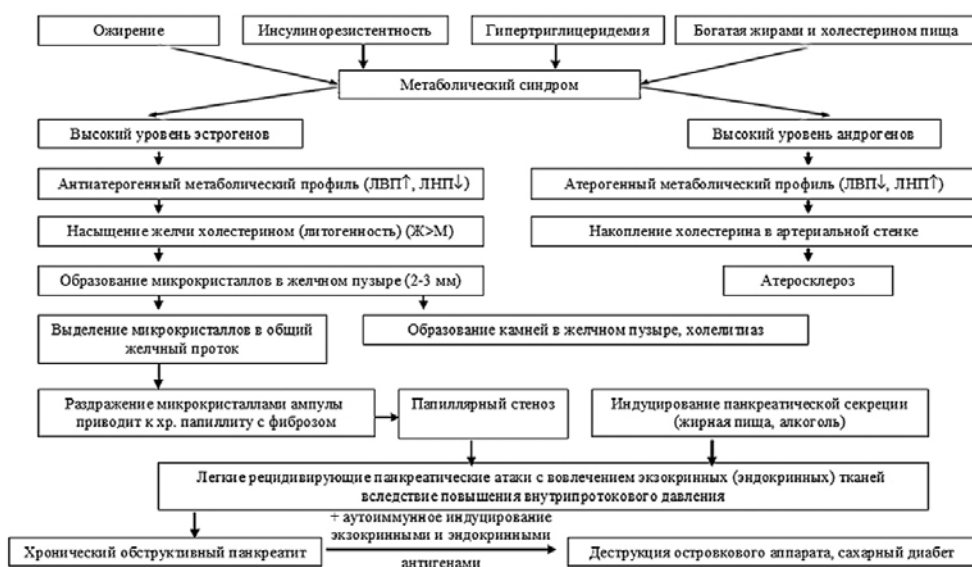


Рис. 5. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller et al., 2004 [34]).

панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в том числе эндокринная. Она включается в патогенез МС, усугубляя проявления СД. Таким образом формируется первое замкнутое патогенетическое кольцо. При преимущественном повышении уровня андрогенов в крови создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный СД усугубляет проявления МС (второе патогенетическое кольцо). Вообще же ожирение как компонент МС и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается приблизительно в трети случаев у больных ожирением [1]. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатитов [13]. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

Таким образом, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе МС участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Но уже не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Вообще, мы считаем, что немалая часть случаев ЭНПЖ у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, т. е. эти больные изначально страдают панкреатитом, а результатом является снижение как экзо-, так и эндокринной функций ПЖ, т. е. СД 3-го типа. Может быть поэтому при СД столь часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [6, 12].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД как в результате диабетической автономной невропатии, так и в результате внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 6. Из этого рисунка видно, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ имеет большое, если не сказать решающее, значение в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

Оптимальная диагностика ЭНПЖ при СД

Определение ФЭ-1 позволяет измерить уровни эластазы 1 — протеолитического фермента,



Рис. 6. Взаимосвязь МС и панкреатита (по Х. У. Клер, 2003 [5]).

продуцируемого ацинарными клетками ПЖ, в кале. Доказано, что содержание ФЭ-1 коррелирует с продукцией других ферментов ПЖ, эластазы в кале очень стабильна и легко измеряется [73]. ФЭ-1 продемонстрировала хорошую чувствительность и специфичность в диагностике умеренной и тяжелой ЭНПЖ. Именно поэтому измерение уровня ФЭ-1 признано «инструментом скрининга ЭНПЖ», которое также может использоваться при СД.

Согласно результатам различных исследований, между содержанием ФЭ-1 и различными показателями компенсации углеводного обмена, концентрацией панкреатических ферментов существуют сильные взаимосвязи. Например, R. Kangrga et al., проводя скрининг ЭНПЖ у больных СД посредством определения уровня ФЭ-1, констатировали резкое снижение уровня ФЭ-1 у больных СД ($p=0,001$), также как и концентрации С-пептида ($p=0,03$), амилазы ($p=0,02$) по сравнению со здоровыми добровольцами (рис. 7) [31]. При этом содержание С-реактивного протеина ($p=0,004$) и триглицеридов ($p=0,02$) значительно превосходило аналогичные показатели в контрольной группе. Примечательно, что у больных СД содержание витамина D разительно отличалось от такового у здоровых волонтеров, будучи гораздо ниже нормативных значений ($p=0,001$). Исследователи зафиксировали наличие положительной корреляционной связи у больных СД между показателями ФЭ и уровнем С-пептида ($p=0,04$), липазы ($p=0,009$), С-реактивного протеина ($p=0,04$), ИМТ ($p=0,02$), а также полом ($p=0,03$).

В другой работе зафиксирована обратная корреляционная взаимосвязь между значениями ФЭ-1 и длительностью СД ($p=0,004$), уровнем HbA_{1c} ($p=0,031$) [17]. Содержание С-пептида положительно коррелировало с показателями ФЭ-1 ($p<0,001$); между значениями ИМТ и ФЭ-1 также зафиксирована значимая корреляционная связь ($p=0,042$; рис. 8).

В ходе проспективного сравнительного исследования, в котором приняли участие больные СД 2-го типа и здоровые волонтеры, анализировалась

распространенность ЭНПЖ и зависимость между содержанием ФЭ-1 и степенью гипергликемии [59]. Авторы зафиксировали статистически значимую взаимосвязь между уровнем ФЭ-1 и HbA_{1c} ($p=0,003$), а также между содержанием ФЭ-1 и развитием ретинопатии ($p=0,001$), состоянием периферических артерий ($p=0,001$). Ученые считают, что ранняя диагностика ЭНПЖ и своевременное назначение панкреатических ферментов может улучшить качество жизни пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью.

Зависимость между ФЭ-1 и абсорбцией липидов анализировалась в открытом рандомизированном перекрестном исследовании, выполненном B. Lindkvist et al. [45]. Согласно дизайну исследования, в нем приняли участие больные СД 2-го типа, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, в возрасте 18–70 лет ($n=315$). Несмотря на то, что распространенность легкой и умеренной ЭНПЖ была относительно невелика (5,2% и 4,9%, соответственно), исследователи зафиксировали наличие корреляционной связи между снижением уровня ФЭ-1 и низкой концентрацией витамина D, эйкозопентаеновой кислоты в сыворотке крови.

Панкреатические ферменты и контроль уровня гликемии

Факт того, что инсулин, синтезируемый в β -клетках ПЖ, влияет на продукцию ферментов в ацинусах, известен на протяжении многих лет; однако есть большое количество работ (хотя некоторые из них и не нашли широкой поддержки), описывающих способность панкреатических ферментов принимать участие в контроле уровня гликемии. Например, L. Lozinska et al. доказали, что энтеральное введение ацинарных ферментов помогает контролировать продукцию и/или высвобождение инсулина в ответ на изменение уровня гликемии [47].

В экспериментальной работе S. Pierzynowski et al. продемонстрировали экстрапищеварительные свойства панкреатических ферментов на уровне кишечника и их способность влиять на абсорбцию глюкозы и ее метаболизм [57]. Ученые доказали, что пероральный прием панкреатических ферментов за 1 ч до проведения глюкозоперорального теста ассоциирован со снижением уровня гликемии, тогда как после внутривенного введения глюкозы ее элиминация замедляется

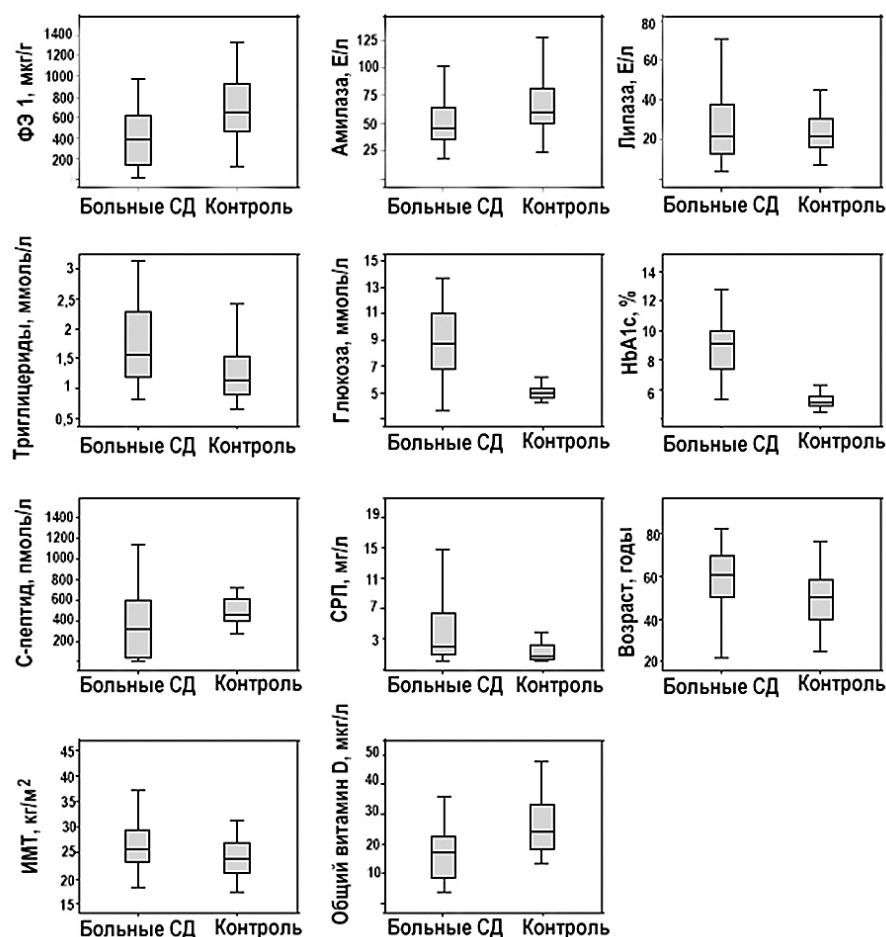


Рис. 7. Распределение исследуемых показателей у больных СД (по R. Kangrga et al., 2016 [31]). Данные представлены в виде 25-го, 50-го (медиана) и 75-го перцентиля.

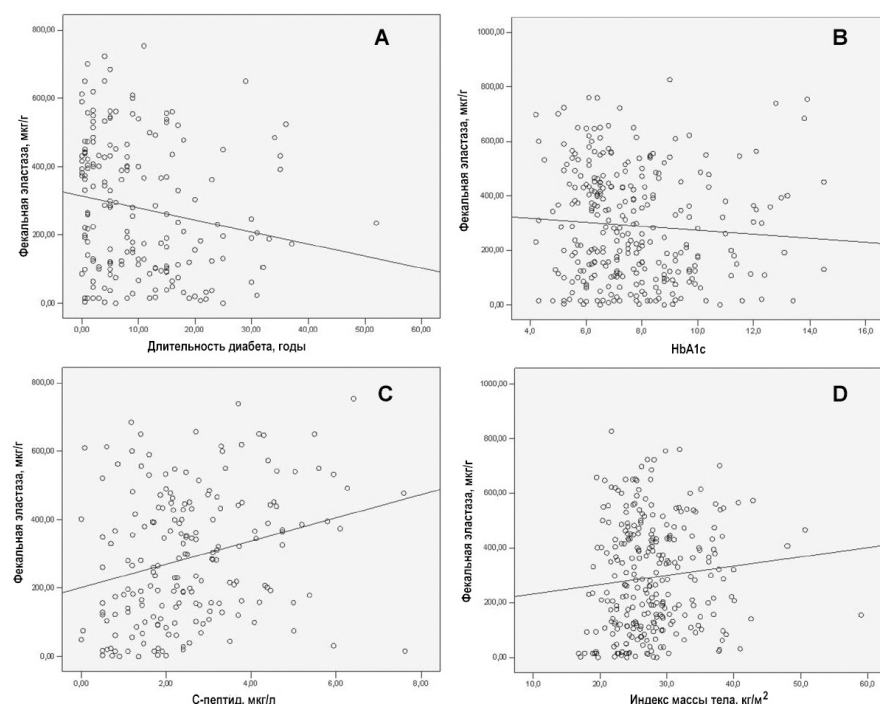


Рис. 8. Факторы, влияющие на формирование экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД (по N. Ewald et al., 2009 [17]). Корреляционная зависимость между уровнем ФЭ-1 и длительностью СД (А), уровнем HbA_{1c} (В), С-пептида (С) и индексом массы тела (D).

совместно с уменьшением содержания инсулина. Данную особенность исследователи объяснили действием амилазы или пептидами, образующимися при ее распаде: «...Мы предполагаем, что механизм, лежащий в основе данного феномена, основывается на специфическом трансдукционном сигнале, поступающем от энтеральной/парентеральной амилазы или ее компонентов/пептидов, взаимодействующих с гликоконъюгатами и, вероятно, рецепторами на апикальной или базолатеральной поверхности энтероцита» [57].

Считается, что панкреатическая амилаза связывается с N-гликанами в щеточной каемке, расположенной на мембране энтероцитов, и ингибирует интестинальную абсорбцию глюкозы посредством натрийзависимых переносчиков глюкозы (SGLT) 1. Кроме того, амилаза и/или ее производные способны изменять поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани (например, энтероциты) посредством GLUT1 или GLUT2; данная особенность рассматривается в качестве защитного механизма, препятствующего развитию гипергликемии. Ученые предполагают, что амилаза ограничивает секрецию инсулина, направляя глюкозу из системного кровотока в кишечник, а кишечная амилаза снижает абсорбцию глюкозы и уменьшает высвобождение инсулина [56]. Таким образом, утилизация глюкозы энтероцитами во время первого ее поступления в кровоток или истощение уровня глюкозы в кровотоке может рассматриваться как один из вероятных инсулинонезависимых механизмов метаболизма глюкозы, контролируемый амилазой. Эти данные раскрывают качественно новую роль амилазы в контроле гликемии.

A. L. Mandel и P. A. Breslin (2012) продемонстрировали, что высокая активность эндогенной амилазы в крови взаимосвязана с улучшением гомеостаза глюкозы [49], тогда как низкая концентрация амилазы в сыворотке крови ассоциирована с увеличением риска распространенности МС, ростом ИМТ и инсулинорезистентности (ИР) [53].

Основываясь на приведенных данных, S. Pierzowski et al. (2018) считают роль АОА-оси в регуляции гомеостаза глюкозы научно обоснованной и убедительно доказанной [56]. Высокая концентрация α -амилазы в кишечнике (крови) может являться фактором, регулирующим абсорбцию глюкозы и утилизацию в кишечнике и определяющим ее последующую передачу по инсулинозависимому пути по всему организму. Поэтому ученые утверждают: «Производство панкреатических ферментов и «здоровое состояние» панкреатических ацинусов является основополагающим фактором, определяющим высвобождение инсулина и гормонов, вовлеченных в регуляцию продукции инсулина, а также являются необходимыми условиями для метаболизма глюкозы» [56].

Вышеуказанные авторы предлагают следующее объяснение нормального функционирования и патологического изменения деятельности АОА-оси, приводящего к нарушению контроля над гликемией (рис. 9). В норме, при умеренном потреблении углеводов, обе части паренхимы (как эндо-, так

и экзокринная) ПЖ работают на оптимальном уровне. Деятельность АОА-оси полностью сбалансирована, что обеспечивает адекватную абсорбцию глюкозы, ее перераспределение и метаболизм. При этом относительно небольшая часть пищевой глюкозы используется интестинальными клетками (в том числе энтероцитами) или идет на синтез гликогена кишечной микрофлорой.

В случае поступления с пищей большего количества глюкозы/углеводов, функциональная активность экзо- и эндокринной частей ПЖ увеличивается для поддержания адекватного уровня пищеварения и отложения глюкозы в депо. На этой транзитной стадии также может возрастать потребление глюкозы в кишечнике (рис. 9В). Чрезмерное употребление сахаров способно стимулировать дальнейшее повышение уровня амилазы и увеличение продукции инсулина, что может содействовать разрешению формирующейся постпрандиальной гипергликемии. Однако в условиях ожирения избыточное потребление простых сахаров, стимулирующих секрецию инсулина, приводит к возникновению гиперинсулинемии и последующей гиперсекреции панкреатических ферментов. Предположительно, амилаза посредством своих внепищеварительных свойств участвует в ассимиляции глюкозы в инсулинозависимых тканях (например, в слизистой оболочке кишечника). Но наличие «свободного» инсулина в крови обуславливает развитие ИР, которая усугубляется при наличии панкреатических протеиназ в крови [56].

Дальнейшая гиперстимуляция ПЖ ведет к развитию МС и СД (рис. 9С). На фоне продолжающегося значительного потребления углеводов развивается истощение АОА-оси, которое сопровождается резким падением продукции панкреатических ферментов или отсутствием реакции ацинусов, находящихся в состоянии ИР, на инсулин. Появляются признаки функциональной ЭНПЖ — так гиперпродукция инсулина может истощить способность ацинусов синтезировать панкреатические ферменты. Все описанные изменения способны спровоцировать инволюцию ПЖ и нарушить функционирование ацинусов, что повлияет на восприимчивость к инсулину и приведет к развитию экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности вследствие ухудшения секреции панкреатических ферментов [56].

Естественное течение СД 2-го типа предполагает использование в его лечении препаратов инсулина, что является следствием функциональной недостаточности β -клеток островков, предшествующей появлению периферической ИР (рис. 10А). Вполне вероятно, что пероральное введение амилазы на этой стадии может поддержать эффективность инсулинотерапии, оказывая непосредственное влияние на метаболизм глюкозы в кишечнике (рис. 10В), а также способствуя уменьшению количества инсулина, необходимого для парентерального введения. Некоторые авторы даже предполагают, что пероральное введение амилазы в стадии гипoinsулинемии и гипергликемии (рис. 9С) может отсрочить/предотвратить трансформацию СД в инсулинозависимое заболевание.

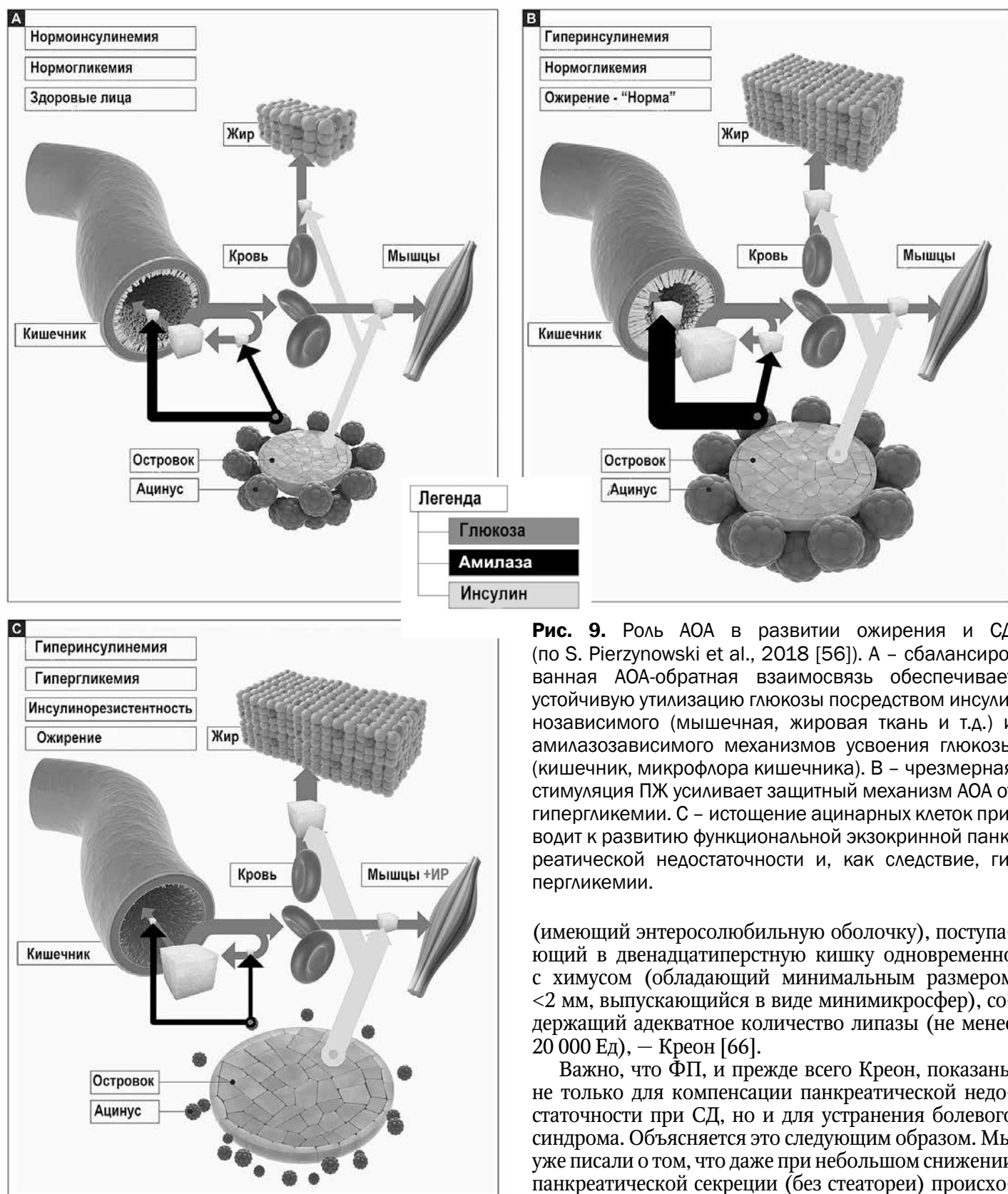


Рис. 9. Роль АОА в развитии ожирения и СД (по S. Pierzynowski et al., 2018 [56]). А – сбалансированная АОА-обратная взаимосвязь обеспечивает устойчивую утилизацию глюкозы посредством инсулин-независимого (мышечная, жировая ткань и т.д.) и амилазозависимого механизмов усвоения глюкозы (кишечник, микрофлора кишечника). В – чрезмерная стимуляция ПЖ усиливает защитный механизм АОА от гипергликемии. С – истощение ацинарных клеток приводит к развитию функциональной экзокринной панкреатической недостаточности и, как следствие, гипергликемии.

(имеющий энтеросолюбильную оболочку), поступающий в двенадцатиперстную кишку одновременно с химусом (обладающий минимальным размером <2 мм, выпускающийся в виде минимикросфер), содержащий адекватное количество липазы (не менее 20 000 Ед), — Креон [66].

Важно, что ФП, и прежде всего Креон, показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для устранения болевого синдрома. Объясняется это следующим образом. Мы уже писали о том, что даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большого количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [40]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, реализуется в развитие кишечной диспепсии у больных СД. Назначение Креона способствует устранению этих нарушений

Заместительная ферментная терапия при СД

Совершенно логичным является то, что описанные выше клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами (ФП) [40, 42]. Однако некоторые авторы подчеркивают, что выбор ФП может повлиять на эффективность лечения. По мнению R. Talukdar et al., необходимо использовать оптимальный ФП: защищенный от воздействия кислого содержимого желудка

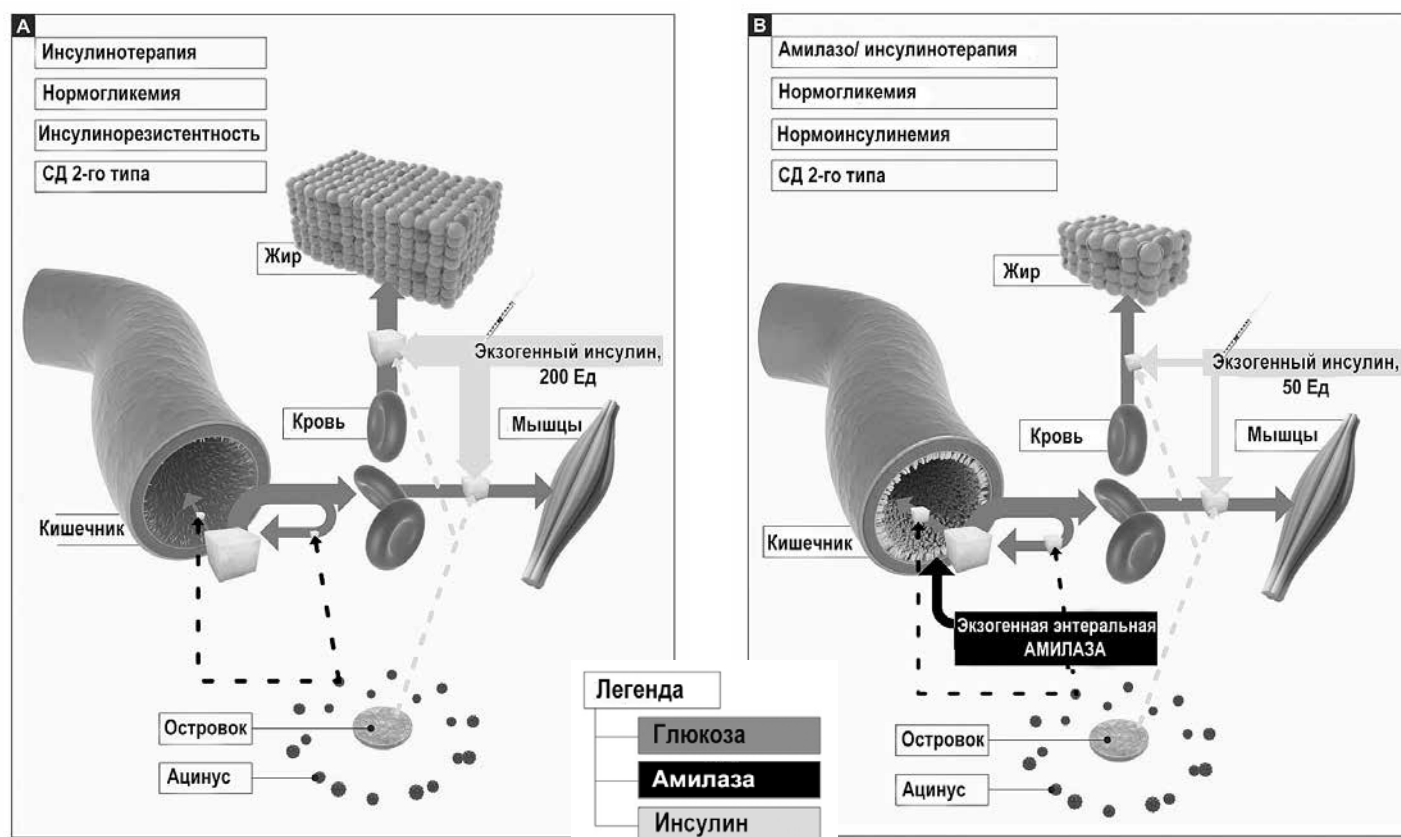


Рис. 10. Классическая инсулинотерапия СД 2-го типа и альтернативная терапия СД 2-го типа (по S. Pierzynowski et al., 2018 [56]). А – классическая инсулинотерапия СД 2-го типа, не позволяющая преодолеть ИР. Б – сочетанная амилазо-инсулинотерапия, как возможная оптимальная коррекция нарушенного метаболизма глюкозы.

и, соответственно, купированию болевого синдрома [34]. Следовательно, Креон показан при СД и с точки зрения устранения проявлений панкреатической недостаточности, т. е. как средство заместительной терапии, и как патогенетически обоснованный препарат для устранения боли в животе и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения Креона для купирования кишечной боли и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых индивидов, употребляющих в пищу большое количество жиров [64]. Эффективность же Креона как средства заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А. Результаты этих исследований опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [10, 13 и др.] и столь убедительны, что Креон – бесспорный лидер среди ФП во всем мире.

Одной из первых работ, доказавших эффективность и безопасность Креона в лечении ЭНПЖ при СД, является исследование, выполненное N. Ewald et al. (2007) [18]. Авторы этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования проводили скрининг ЭНПЖ у больных СД, нуждавшихся в заместительной терапии инсулином (n=546), определяя уровень ФЭ-1. Пациентам с диагностированной ЭНПЖ (n=115; ФЭ-1 <100 мкг/г) предлагали принять участие в исследовании; впоследствии их

рандомизировали на две группы для приема Креона (n=39) или плацебо (n=41) на протяжении 16 недель. Участникам, вошедшим в группу Креона, рекомендовали принимать препарат в дозе 40 000 ЕД с основными приемами пищи, а также 20 000 ЕД с дополнительными (2–3-кратными) перекусами. Исследователи анализировали уровень HbA_{1c}, гликемии натощак, постприандиальной гликемии, а также уровни витаминов А, D, Е в динамике лечения. Оказалось, что прием Креона не оказал значимого влияния на дозу инсулина, уровень HbA_{1c} и постприандиальной гликемии (рис. 11). Исследователи констатировали достоверное увеличение уровня витаминов D и Е у пациентов, принимавших Креон. Интересным фактом стала констатация снижения количества эпизодов мягкой и умеренной гипогликемии в группе Креона к 16-й неделе терапии (рис. 11). Данное исследование убедительно продемонстрировало, что ЗФТ Креоном безопасна у больных СД, она не оказывает негативного влияния на компенсацию СД. Уменьшение количества эпизодов мягкой/умеренной гипогликемии, наоборот, свидетельствует о более стабильном контроле над уровнем инсулина при приеме Креона [18].

Помимо этого исследования, эффективность и безопасность Креона продемонстрирована в других исследованиях (табл. 2). Анализируя результаты этих трайлов, необходимо подчеркнуть особо важный вывод: результатом терапии является не только компенсация снижения панкреатической секреции, но и улучшение течения СД.

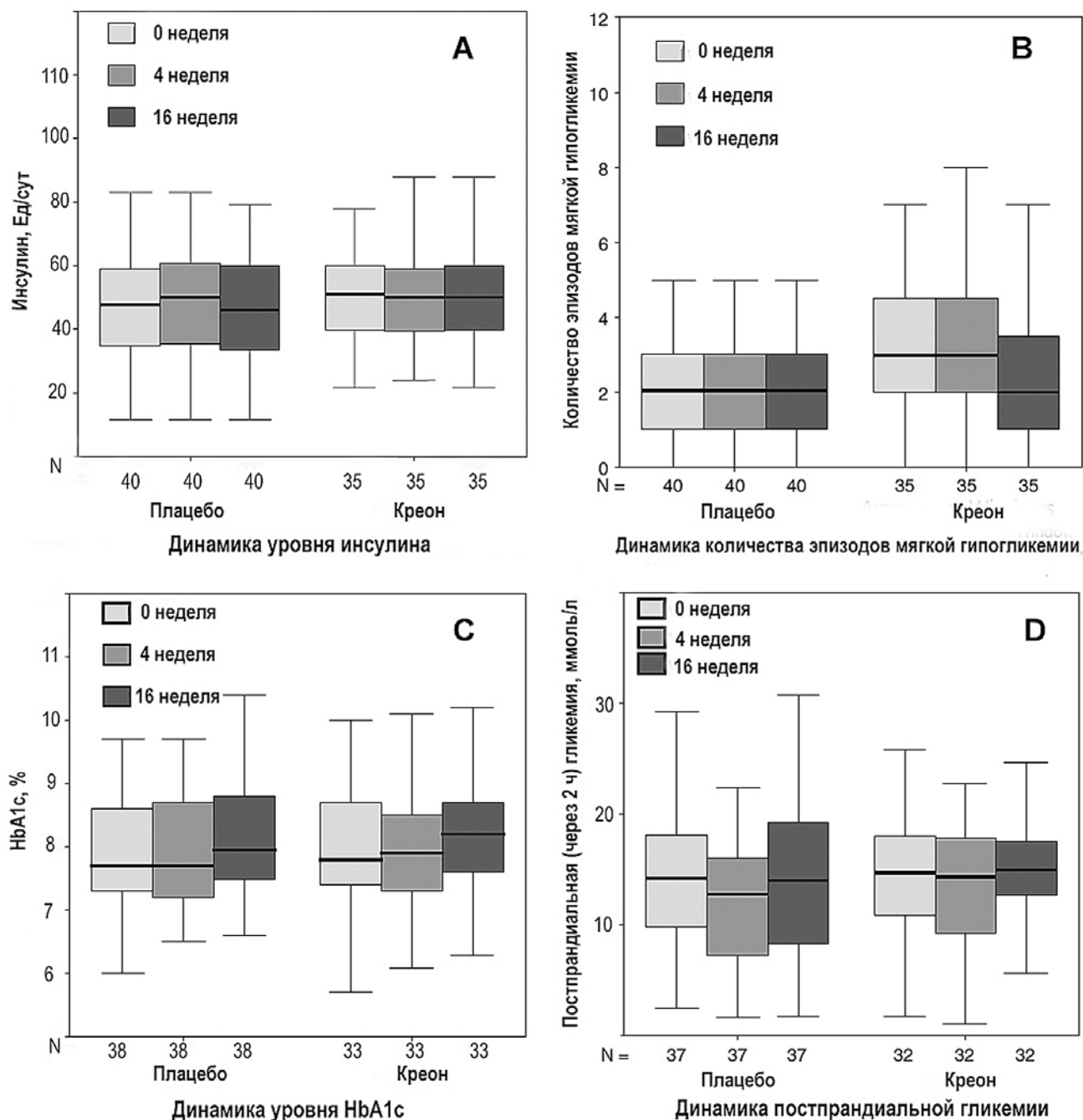


Рис. 11. ЗФТ Креоном у больных СД, получающих инсулин (по N. Ewald et al., 2007 [18]). Влияние Креона на суточную дозу инсулина (А), уровень HbA_{1c} (С), постприандальной гликемии (D) и количество эпизодов мягкой гипогликемии (В).

Таблица 2

Эффективность и безопасность Креона в лечении ЭНПЖ при СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66])

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
N. Ewald et al., 2007 [18]	Проспективное мультицентровое	Креон/плацебо	Повышение уровня витамина D в крови в группе Креона и повышение уровня витамина Е в крови в обеих группах во время периода наблюдения. Снижение частоты легкой 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 [35]	Открытое	Креон/стандартное питание	Уровень общего глюкагоноподобного пептида 1 ((7,8±1,2) nM против (5,3±1,6) nM, P=0,01) и общего инсулиноотропного полипептида ((375±77) nM против (270±84) nM, P=0,04) увеличился после назначения Креона по мере повышения уровня инсулина крови и общей секреции инсулина	Нет указания на побочные эффекты

Авторы	Дизайн исследования	Лечение	Эффективность	Побочные эффекты
D. C. Whitcomb et al., 2016 [71]	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

Таким образом, течение СД ассоциируется со значимым снижением уровня ФЭ-1, что является проявлением ЭНПЖ; коррекция ЭНПЖ у больных СД посредством ЗФТ может не только нивелировать абдоминальные проявления, нормализовать уровень витамина D, но и оказать благоприятное влияние на степень компенсации СД.

В заключение приводим основополагающие данные для успешной коррекции ЭНПЖ, возникшей на фоне СД (табл. 3).

Таблица 3

Ключевые моменты в лечении ЭНПЖ, ассоциированной с СД (по R. Talukdar et al., 2017 [66])

- Больным СД свойственен высокий риск развития ЭНПЖ по причине атрофии ацинусов ПЖ.
- Симптомы ЭНПЖ клинически не проявляются до тех пор, пока активность дуоденальной липазы не снизится на 5–10% ниже нормального постпрандиального уровня.
- Клиническая значимость ЭНПЖ заключается в нарушении всасывании жиров, что приводит к стеаторее и снижению массы тела.
- При наличии клинического подозрения на ЭНПЖ следует определить функцию ПЖ для диагностики субклинической ЭНПЖ.
- ЗФТ является основным способом коррекции ЭНПЖ. Оптимальным препаратом является Креон.
- Минимальная рекомендованная доза ЗФТ составляет 25 000–40 000 ЕД липазы на один прием пищи; впоследствии доза титруется в зависимости от клинического ответа. Максимальная рекомендованная доза ЗФТ у взрослых — 75 000–80 000 ЕД липазы на каждый прием пищи. У детей и подростков максимальная рекомендованная доза составляет 10 000 ЕД липазы/кг в сутки. При легких перекусах доза ФП может быть уменьшена в 2 раза.
- ФП наиболее эффективны, если их принимать одновременно с пищей, а не до еды или после нее.
- ЗФТ помогает стабилизировать массу тела и улучшить качество жизни больных СД.
- Желателен дополнительный прием жирорастворимых витаминов.

Литература:

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам. Ред. В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиченко. Киев: Твиса, 2005. 193 с.
2. Гдаль В., Морозова З., Чичула Ю. Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті. *Ліки України*. 2001. № 10. С. 52–54.
3. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: обзор. Под ред. Б. Н. Маньковского. *Діабет і життя*. 2002. № 3. Репринт. С. 1–4.
4. Каган И. И., Железнов Л. М. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия. Москва: Медицина, 2004. 152 с.
5. Клер Х. У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения. *Материалы V Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины*. Киев, 2003. С. 64–66.
6. Ларин А. С., Ткач С. М., Юзвенко Т. Ю. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3. С. 42–45.
7. Можейко Л. А. Эндокринно-экзокринные взаимоотношения поджелудочной железы: история вопроса. *Журнал ГрГМУ*. 2007. № 3. С. 7–11.
8. Передерий В. Г., Ткач С. М., Парунян Л. М. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете. *Укр. терапевт. журнал*. 2004. № 2. С. 12–16.
9. Bennett P. H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology. *Geriatrics*. 1984. Vol. 39. P. 37–41.
10. Büchler M. W., Uhl W., Malfetheriner P., Sarr M. G. Diseases of the pancreas. Basel; Freiburg; Paris et al.: Karger, 2004. 212 p.
11. Bytzer P., Talley N. J., Leemon M. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch. Intern Med*. 2001. Vol. 161. P. 1989–1996.
12. Chey W. Y., Shay H., Shuman C. R. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med*. 1963. Vol. 59. P. 812–821.

13. Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Ed. J. E. Dominguez-Munoz. Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005. 535 p.
14. Dyck W. P., Texter E. C. J., Lasater J. M. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man. *Gastroenterology*. 1970. Vol. 58. P. 532–539.
15. El Newihi H., Dooley C. P., Saad C. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci.* 1988. Vol. 33. P. 705–710.
16. Emoto T., Miyata M., Izukura M. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man. *Regul. Pept.* 1997. Vol. 68. P. 1–8.
17. Ewald N., Raspe A., Kaufmann C., Bretzel G., Kloer H. U., Hardt P. D. Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur. J. Med Res.* 2009. Vol. 14, No 3. P. 118–122.
18. Ewald N., Bretzel R., Fantus I., Hollenhorst M., Kloer H., Hardt P. 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.
19. Ewald N., Hardt P., Andersen D. Pancreatogenic diabetes: peculiarities in diagnosis and treatment. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 4 (Suppl.). P. S39–S40.
20. Ferrer R., Medrano J., Diego M. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo. *Int. J. Pancreatol.* 2000. Vol. 28. P. 67–75.
21. Foulis A.K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events. *Textbook of diabetes*. Ed. J. C. Pickup, G. Williams. 2nd ed. Oxford, 1997. Vol. 15. P. 24–29.
22. Frier B. M., Saunders J. H. B., Wormsley K. G., Bouchier I. A. D. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut*. 1976. Vol. 17. P. 685–691.
23. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes. *Diabetes*. 1965. Vol. 14. P. 619–633.
24. Gilbeau J. P., Poncelet V., Libon E. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *Am. J. Roentgenol.* 1992. Vol. 159. P. 527–531.
25. Grandt D., Bein S., Beglinger C. Peptide YY inhibits interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans. *Pancreas*. 1995. Vol. 11. P. 430.
26. Gröger G., Keller J., Bertram C. Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1999. Vol. 60. P. 378.
27. Hardt P., Kloer H. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease. *Pancreatic disease: towards the year 2000*. Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. London et al., 1999. P. 33–39.
28. Hardt P. D., Krauss A., Bretz L. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000. Vol. 37. P. 105–110.
29. Hirota M., Hashimoto M., Hiratsuka M. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-1 behavior in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 1990. Vol. 9. P. 179–185.
30. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2001. Vol. 39. P. 823–830.
31. Kangrga R., Ignjatovic S., Dragasevic M., Jovicic S., Singh N. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. *Laboratory Medicine*. 2016. Vol. 47, No 2. P. 140–148.
32. Keller J., Conrads H., Goebell H. Differential responses of human pancreatic and biliary secretion to graded ileal lipid perfusion. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 206.
33. Keller J., Conrads H., Holst J. J. The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations. *Pancreas*. 1998. Vol. 17. P. 442.
34. Keller J., Layer P. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatic disease: basic science and clinical management*. London et al., 2004. Vol. 21. P. 267–278.
35. Knop F. K., Vilsboll T., Larsen S. 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.
36. Kobayashi T., Nakanishi K., Kajio H. Pancreatic cytochrome c: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990. Vol. 33. P. 363–370.
37. Kobayashi T., Nakanishi K., Sugimoto T. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 24A.
38. Kondrashova A., Nurminen N., Lehtonen J., Hyoty M., Toppaari 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.
39. Konturek S. J., Tasler J., Obulowicz W. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons. *Digestion*. 1974. Vol. 10. P. 138–149.
40. Lankisch P. G., Manthey G., Otto J. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982. Vol. 25. P. 210–216.
41. Layer P., Van Der O, Holst J. J. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology*. 1997. Vol. 112. P. 1624–1634.
42. Layer P., Keller J. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestin in health and disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1999. Vol. 28. P. 3–10.
43. Layer P., Ohe M., Groeger G. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 1992. Vol. 7. P. 745.
44. Layer P., Peschel S., Schlesinger T. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258. P. G196–G201.
45. Lindkvist B., Nilsson C., Kvarnström M., Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover study. *Pancreatology*. 2018.
46. Lohr M., Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1

- (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia*. 1987. Vol. 30. P. 757–762.
47. Lozinska L. Decreased insulin secretion and glucose clearance in exocrine pancreas-insufficient pigs. *Exp. Physiol.* 2016. Vol. 101. P. 100–112.
 48. Mally M., Cirulli V., Hayek A., Otonkosky T. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas. *Diabetologica*. 1996. Vol. 39. P. 474–480.
 49. Mandel A. L., Breslin, P. A. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. P. 853–858.
 50. Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T. C., Zhang L., Matveyenko A., Kudva Y. C., Chari S. T. Exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 8. P. 1104–1110.
 51. Morgenroth K., Kozuschek W. *Pancreatitis*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1991. 120 p.
 52. Murakami T. Pancreatic Insulo-acinar portal systems in humans, rats, and some other mammals: scanning electron microscopy of vascular casts. *Microscopy research and technique*. 1997. Vol. 37. P. 478–488.
 53. Nakajima K. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: a community-based study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 10. P. 34.
 54. Nakanishi K., Kobayashi T., Miyashita H. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. P. 762–766.
 55. Panicot L., Mas E., Thivolet C. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 2316–2323.
 56. Pierzynowski S. G., Gregory P. C., Filip R., Woliński J., Pierzynowska K. G. Glucose homeostasis dependency on acini-islet-acinar (AIA) axis communication: a new possible pathophysiological hypothesis regarding diabetes mellitus. *Nutr. Diabetes*. 2018. Vol. 8, No 1. P. 55.
 57. Pierzynowski S. G. Experiments suggesting extra-digestive effects of enteral pancreatic amylase and its peptides on glucose homeostasis in a pig model. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 86. P. 28.
 58. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test). *Am. J. Dig. Dis.* 1943. Vol. 10. P. 20.
 59. Prasanna Kumar H. R., Gowdappa H. B., Hosmani T., Urs T. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocr Metab.* 2018. Vol. 22. P. 121–125.
 60. Rathmann W., Haastert B., Icks A. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1056–1061.
 61. 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.
 62. Schäfer E., Fekete Á., Gasparics R. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2006. Vol. 6. P. 375.
 63. Semakula C., Vandewalle C. L., Van Schravendijk C. F. Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty-five percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. *Belgian Diabetes Registry. Pancreas*. 1996. Vol. 12. P. 321–333.
 64. Suarez F., Fevitt M. D., Adshead J. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 1317–1321.
 65. Talley S. J., Bytzer P., Hammer J. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1033–1038.
 66. 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.
 67. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban. Oxford: Willey Blackwell. 2018. 1173 p.
 68. Tully G. T., Lowenthal J. J. The diabetic coma of acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1958. Vol. 48. P. 310.
 69. Van der O., Luyer P., Wollny C. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion. *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103. P. 974–982.
 70. Waguri M., Hanafusa T., Itoh N., Miyagawa J., Imagawa A., Kuwajima M., Kono N., Matsuzawa Y. Histopathologic study of the pancreas shows a characteristic lymphocytic infiltration in Japanese patients with IDDM. *Endocr. J.* 1997. Vol. 44, No 1. P. 23–33.
 71. Whitcomb D. C., Bodhani A., Beckmann K. 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.
 72. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czako L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol.* 2018.

УДК 616.379-008.64-02:616.37-008.64

doi: 10.33149/vkp.2019.03.01

RU

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение

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

Донецкий национальный медицинский университет,
Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, лечение, заместительная терапия

Статья представляет собой подробный литературный обзор, в котором проанализированы нормальные физиоло-

гические взаимоотношения между экзокринной и эндокринной паренхимой поджелудочной железы (ПЖ). Освещены данные литературы о патогенезе, особенностях клинических проявлений, лечении панкреатогенного сахарного диабета (СД) и внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся вторично вследствие СД. Установлено, что фекальная эластаза 1 (ФЭ-1) является идеальным биомаркером для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ у пациентов с СД 2-го типа. Демонстрируются результаты исследований, которые подчеркивают тесную связь между СД и низким уровнем ФЭ-1, а также положительную корреляционную взаимосвязь между ФЭ-1 и уровнем С-пептида, липазы, С-реактивного белка, индекса массы тела, суммарного 25-(ОН)-витамина D. Также приводятся результаты исследований, подчеркивающих существование двух интрапанкреатических осей сообщения: одна вовлечена в регуляцию продукции ферментов посредством инсулина через инсулино-ацинарную ось, другая принимает участие в регуляции высвобождения инсулина за счет панкреатических ферментов через ацинарно-инсулярную ось. Представлена концепция ацинарно-островково-ацинарной оси. Таким образом, экзокринная недостаточность ПЖ может рассматриваться как осложнение СД. Проведено патогенетическое обоснование целесообразности назначения Креона при СД 3-го типа и для лечения экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД. Доказана безопасность терапии панкреатином больных СД и экзокринной дисфункцией ПЖ.

УДК 616.379-008.64-02:616.37-008.64
doi: 10.33149/vkp.2019.03.01

UA Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті: частота, патогенез, діагностика, лікування

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

Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна та внутрішньосекреторна функції підшлункової залози, взаємозв'язок екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності, лікування, замісна ферментна терапія

Стаття являє собою детальний літературний огляд, в якому проаналізовано нормальні фізіологічні взаємини між екзокринною та ендокринною паренхімою підшлункової залози (ПЗ). Висвітлено дані літератури щодо патогенезу, особливостей клінічних проявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) і зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, яка розвилася внаслідок ЦД. Встановлено, що фекальна еластаза 1 (ФЕ-1) є ідеальним біомаркером для діагностики екзокринної недо-

статності ПЗ у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Продемонстровані результати досліджень, які висвітлюють тісний зв'язок між ЦД і низьким рівнем ФЕ-1, а також констатують кореляційний взаємозв'язок між ФЕ-1 і рівнем С-пептиду, ліпази, С-реактивного білку, індексу маси тіла, загально-го 25-(ОН)-вітаміну D. Також наводяться результати досліджень, що підкреслюють існування двох інтрапанкреатичних осей взаємозв'язку: одна бере участь у регуляції продукції ферментів завдяки інсуліну через інсуліно-ацинарну вісь, інша забезпечує вивільнення інсуліну за рахунок панкреатичних ферментів через ацинарно-інсулярну вісь. Представлена концепція ацинарно-островково-ацинарної осі. Екзокринну недостатність ПЗ можна розглядати як ускладнення ЦД. Наведено патогенетичне обґрунтування доцільності призначення Креону при ЦД 3-го типу, а також з метою лікування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД. Доказана безпека терапії панкреатином хворих на ЦД із супутньою екзокринною дисфункцією ПЗ.

EN Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment

N. B. Gubergits, N. V. Belyayeva, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelations of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, treatment, replacement therapy

The article represents a detailed literature review, which analyses normal physiological interrelations of exocrine and endocrine pancreatic parenchyma. Literature data regarding pathogenesis, clinical peculiarities, treatment of pancreatogenic diabetes mellitus (DM) and exocrine pancreatic insufficiency secondary to the DM are highlighted. Fecal elastase 1 (FE-1) is found to be a perfect biomarker to reflect the exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM type 2. We demonstrate study results which highlighted a strong association of diabetes with low FE-1 levels and positive correlation FE-1 with C-peptide levels, lipase, C-reactive protein, body mass index, total 25-(OH)-vitamin D. Results of the studies which reveal the existence of two intra-pancreatic axes of communication are presented: one involved in the regulation of enzyme production by insulin via the insular-acinar axis; another involved in the regulation of insulin release by pancreatic enzymes via the acini-islet-acinar axis. The concept of acini-islet-acinar axis is introduced. Exocrine pancreatic insufficiency might be explained as a DM complication. A pathogenetic substantiation of reasonability of Creon indication in DM type 3 and for treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM is presented. Pancreatin therapy can be used safely in patients with DM and exocrine pancreatic dysfunction.

Патология поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos, K. H. Katsanos, D. K. Christodouloua

Медицинская школа Янины, Янина, Греция

Статья опубликована в журнале *J. Clin. Med. Res.* 2018. Vol. 10, No 10. P. 743–751.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, острый панкреатит, аутоиммунный панкреатит, внекишечные проявления, поджелудочная железа

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются идиопатическим хроническим рецидивирующим воспалением в пищеварительном тракте. Существует две основные формы ВЗК: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Будучи системными заболеваниями, они могут проявляться различными внекишечными поражениями; частота внекишечных проявлений при ВЗК колеблется от 6% до 47% [74]. Расстройства и нарушения со стороны поджелудочной железы (ПЖ) являются нередкими у пациентов с ВЗК и часто недооцениваются. Они представляют собой гетерогенную группу панкреатических проявлений, которая включает острый панкреатит (ОП), аутоиммунный панкреатит (АИП), хронический панкреатит (ХП), бессимптомные изменения ПЖ при визуализации и бессимптомное повышение уровня ферментов ПЖ [46] (табл. 1).

Таблица 1

Панкреатические проявления при ВЗК

	БК	ЯК
ОП	++	+
АИП	+	++
ХП	++	+
Недостаточность ПЖ	+	++
Аутоантитела к ПЖ	++	+
Доброкачественные изменения панкреатического протока	+	+
Подъем активности ферментов ПЖ в сыворотке крови	++	+

(+): связь; (++) более часто, чем при другом варианте ВЗК

ОП

Эпидемиология

ОП характеризуется острым воспалением и некрозом паренхимы ПЖ и является наиболее частым поражением ПЖ, связанным с ВЗК. В общей популяции уровень заболеваемости ОП составляет от 10 до 44 на 100 000 человек в год [59]; в то время как, по-видимому, частота ОП выше у пациентов с ВЗК, особенно у пациентов с БК. В ретроспективном исследовании кумулятивная частота ОП среди 5073 пациентов с ВЗК составила 1,6% в течение среднего периода наблюдения 14 лет [5]; а в исследовании у 852 пациентов с БК частота ОП составила 1,4% в течение периода наблюдения 10 лет [75]. Кроме того, датское 16-летнее общенациональное наблюдательное исследование продемонстрировало повышенный риск ОП как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК. Уровень заболеваемости составил 4,3% и 2,1% соответственно [49]. Кроме того, в популяционном когортном исследовании на Тайване общая частота ОП была в 3,56 раза выше у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами без ВЗК [11]. Предполагают, что ВЗК, проявляющийся ОП, более распространен среди педиатрической популяции с ВЗК, чем у взрослых с ВЗК. В ретроспективном исследовании обследованы дети и взрослые пациенты, у которых ОП был первым проявлением ВЗК; продемонстрировано, что ОП предшествовал диагностике ВЗК у 2,17% (10/460) педиатрических пациентов с ВЗК, по сравнению только с 0,06% (2/3500) взрослых пациентов с ВЗК [9].

Этиология

В патогенез ОП при ВЗК включен широкий спектр механизмов (табл. 2, 3 [5, 11, 49, 75]). Желчные камни и лекарственные препараты являются наиболее распространенными причинами ОП при ВЗК; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, баллонная энтероскопия, гиперкальциемия и гипертриглицеридемия как причины ОП встречаются реже [46]. Менее частой причиной ОП у пациентов с ВЗК, чем среди популяции в целом, является употребление алкоголя [36].

Таблица 2

Исследования ОП у пациентов с ВЗК

Исследование	F. Bemerjo et al. [5]	P. Weber et al. [75]	H. H. Rasmussen et al. [49]	Y. T. Chen et al. [11]
Методология	Ретроспективное мультицентровое исследование	Ретроспективное одноцентровое исследование	Датское когортное исследование, период 1977–1992 гг.	Популяционное когортное исследование, период 2000–2010 гг.
Место проведения исследования	Испания	Германия	Дания	Тайвань
Количество пациентов	5073 пациента с ВЗК	852 пациента с БК	15 526 пациентов с ВЗК: 3538 пациентов с БК, 11 215 пациентов с ЯК, 773 пациента с неопределенным колитом (НК)	11 909 пациентов с ВЗК
Период наблюдения	14 лет	10 лет	112 824 пациенто-лет	(5,33±3,79) лет
Эпизоды ОП	82	12	86	202
Частота ОП	1,6%	1,4%	Пациенты с БК 4,3%, ЯК 2,1%, НК 7,1%	31,8 на 100 000 пациенто-лет
Количество пациентов с ОП (БК/ЯК)	67 пациентов (53 БК/14 ЯК)	12 пациентов с БК	86 пациентов (28 БК/50 ЯК/8 НК)	202 пациента (128 БК/74 ЯК)
Возраст пациентов с ОП	(40±12) лет (среднее значение ± стандартное отклонение)	Медиана 23 (10–50)	Неизвестно	Неизвестно
Этиология	63,4% лекарственно-индуцированный, 20,7% идиопатический, 12,2% холелитиаз, 3,7% различные причины	83% неизвестно (частые причины были исключены) 17% лекарственно-индуцированный	Неизвестно	Неизвестно

Таблица 3

Факторы, повышающие частоту ОП при ВЗК

Холелитиаз
Лекарственные препараты
Тиопурины (азатиоприн/6-меркаптопурин)
Аналоги 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) (мезаламин, сульфасалазин, олсалазин)
Метронидазол
Кортикостероиды
Циклоспорин
Поражение двенадцатиперстной кишки при БК
Воспаление фатерова соска (холедохопанкреатической ампулы)
Дуоденопанкреатический свищ
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
Желчнокаменная болезнь
Стриктуры общего желчного протока и протоков ПЖ
Гиперкоагуляция

Поражение двенадцатиперстной кишки при БК может вызывать ОП вследствие папиллита [78] или возможного рефлюкса содержимого двенадцатиперстной кишки в проток ПЖ из-за повышения внутридуоденального давления [1]. Дуоденопанкреатический свищ — крайне редкое осложнение поражения двенадцатиперстной кишки при БК,

которое способствует развитию ОП [40]. Кроме того, ПСХ может быть чрезвычайно редкой причиной ОП при ВЗК, главным образом при ЯК. ПСХ может вызвать рефлюкс желчи и сладжа в проток ПЖ из-за стриктур дистальной части общего желчного протока и протоков ПЖ [19]. Кроме того, было установлено, что у четверти пациентов с ПСХ формируются камни в желчном пузыре, что повышает риск развития ОП [53].

Стоит отметить, что само ВЗК может предрасполагать к ОП вследствие гиперкоагуляции при системном воспалении, что приводит к ишемии ПЖ [60]. Было установлено, что у пациентов с ВЗК риск развития тромбоза в 3,6 раза выше, чем в популяции в целом [35].

Желчнокаменная болезнь

Желчнокаменная болезнь является одной из наиболее распространенных причин развития ОП при ВЗК, и существует тесная связь между формированием желчных камней и БК. Пациенты с крупными камнями (>2,5 см) и небольшими множественными камнями (<3 мм) подвержены более высокому риску осложнений [54]. Распространенность желчных камней выше у пациентов с БК, чем в общей популяции. Пациенты с БК имеют удвоенный риск развития

камней в желчном пузыре. С другой стороны, похоже, что образование желчных камней не связано с ЯК [79]. Многие независимые параметры БК связаны с развитием желчнокаменной болезни; они включают поражение подвздошной кишки при БК, продолжительность заболевания (>15 лет), протяженность резекции подвздошной кишки (>30 см), длительное пребывание в стационаре, количество госпитализаций (>3), неоднократное полное парентеральное питание, операции на протяжении всей жизни и частоту клинических рецидивов (>3) [41]. Желчные камни в основном вызваны мальабсорбцией солей желчных кислот в подвздошной кишке, которая приводит к нарушению энтерогепатической циркуляции, повышению уровня билиарного билирубина и развитию желчнокаменной болезни [33]. Кроме того, полное парентеральное питание и длительное голодание приводят к снижению опорожнения желчного пузыря, что вызывает развитие камней и билиарного сладжа в желчном пузыре [41, 45].

Лекарственные препараты

Лекарственно индуцированный ОП является одним из наиболее тяжелых осложнений ВЗК. ОП может быть связан с многими лекарственными препаратами, такими как тиопурины, кортикостероиды, метронидазол и биологические агенты.

Тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин) могут часто вызывать ОП. ОП обычно возникает в первый месяц лечения тиопурином и является дозозависимой нежелательной лекарственной реакцией [27]. Течение ОП легкое, и после отмены тиопурина наблюдается немедленное клиническое улучшение. Частота ОП при ВЗК в результате применения тиопуринов колеблется от 3% до 5% [44], и заболеваемость выше у пациентов с БК, чем с ЯК. Кроме того, женский пол связан с повышением риска развития тиопурин-индуцированного панкреатита (ТИП) в 3,4 раза [5]; курение значительно повышает риск азатиоприн-индуцированного ОП (курящие против некурящих; отношение шансов (ОШ) 3,24) [64].

Было предложено много патофизиологических механизмов ТИП, включая иммунологические реакции и прямые токсические эффекты. Генетические полиморфизмы тесно связаны с развитием ТИП. В частности, у пациентов, гетерозиготных по rs2647087 в области HLA класса II, предполагаемый риск ТИП составляет 9%, а у гомозигот — 17% [21]. С другой стороны, полиморфизмы в TMPT (тиопурин-S-метилтрансферазе) связаны с независимыми от дозы нежелательными эффектами, такими как гепатотоксичность и миелотоксичность, но они не коррелируют с ТИП [29].

Соединения 5-АСК, включая сульфасалазин, олсалазин и мезаламин, реже вызывают лекарственный ОП [17]. В большинстве случаев течение 5-АСК-индуцированного панкреатита является легким. Однако сообщалось и о случаях тяжелого некротического панкреатита [14]. Согласно анализу подозреваемых серьезных нежелательных реакций, сообщенному Комитету по безопасности лекарственных препаратов Великобритании, риск развития ОП

в 7 раз выше при приеме мезаламина, чем сульфасалазина [48]. Кроме того, ретроспективное исследование типа «случай-контроль» показало, что риск ОП не различается у пациентов, использующих мультиматричную систему мезаламина или мезалазин сравнения [51]. Кроме того, ОП может даже развиваться после ректального введения клизмы с 5-АСК [23]. ОП, вызванный мезаламином, может возникать от 2 дней до 2 лет после начала приема препарата, причем большинство случаев происходит в течение 6 недель от начала лечения; клиническое улучшение обычно проявляется в течение 4 дней после отмены мезаламина [15, 44].

Лекарственно индуцированный ОП является крайне редким нежелательным эффектом биологических агентов, и было описано лишь несколько случаев [43, 76]. Кроме того, исследование типа «случай-контроль» показало, что комбинированная терапия с анти-ФНО (препаратами-антителами к фактору некроза опухолей) связана с более низким риском развития ОП у пациентов с ВЗК, принимающих мезаламин, тиопурины или их комбинации [62].

Метронидазол является антибактериальным препаратом, который может использоваться при лечении ВЗК, сообщалось лишь о нескольких случаях метронидазол-индуцированного ОП [39]. Механизм метронидазол-индуцированного панкреатита не известен. Было выдвинуто предположение, что в аэробных условиях метронидазол может подвергаться окислительно-восстановительным процессам и вызывать образование перекиси водорода, супероксида и других свободных радикалов, которые токсичны для β -клеток. Другие предполагаемые механизмы включают иммуноопосредованный воспалительный ответ и метаболические эффекты [63]. Временной интервал между воздействием метронидазола и началом ОП составляет от 12 часов до 35 дней [71].

Кроме того, крайне редко встречается ОП, связанный с кортикостероидами и циклоспорином А [16, 38]. Шведское популяционное исследование типа «случай-контроль» показало, что риск ОП был повышен среди текущих пользователей пероральных кортикостероидов по сравнению с лицами, не принимающими лекарственные препараты (ОШ 1,53), и риск был выше через 4 и 14 дней после назначения кортикостероидов [52].

Диагностика

Диагностика ОП требует наличия как минимум двух из следующих трех критериев: 1) характерная панкреатическая боль в животе; 2) амилаза и/или липаза сыворотки крови превышает верхний предел нормы в 3 раза; и/или 3) характерные результаты визуализации [65]. Диагноз лекарственно индуцированного ОП устанавливается при наличии следующих критериев: 1) временная связь между введением лекарственного средства и развитием ОП; 2) отмена препарата вызывает клиническое улучшение; 3) после повторного введения препарата повторно появляются симптомы [38]. В клинической практике повторное введение препарата не проводится (рис. 1).

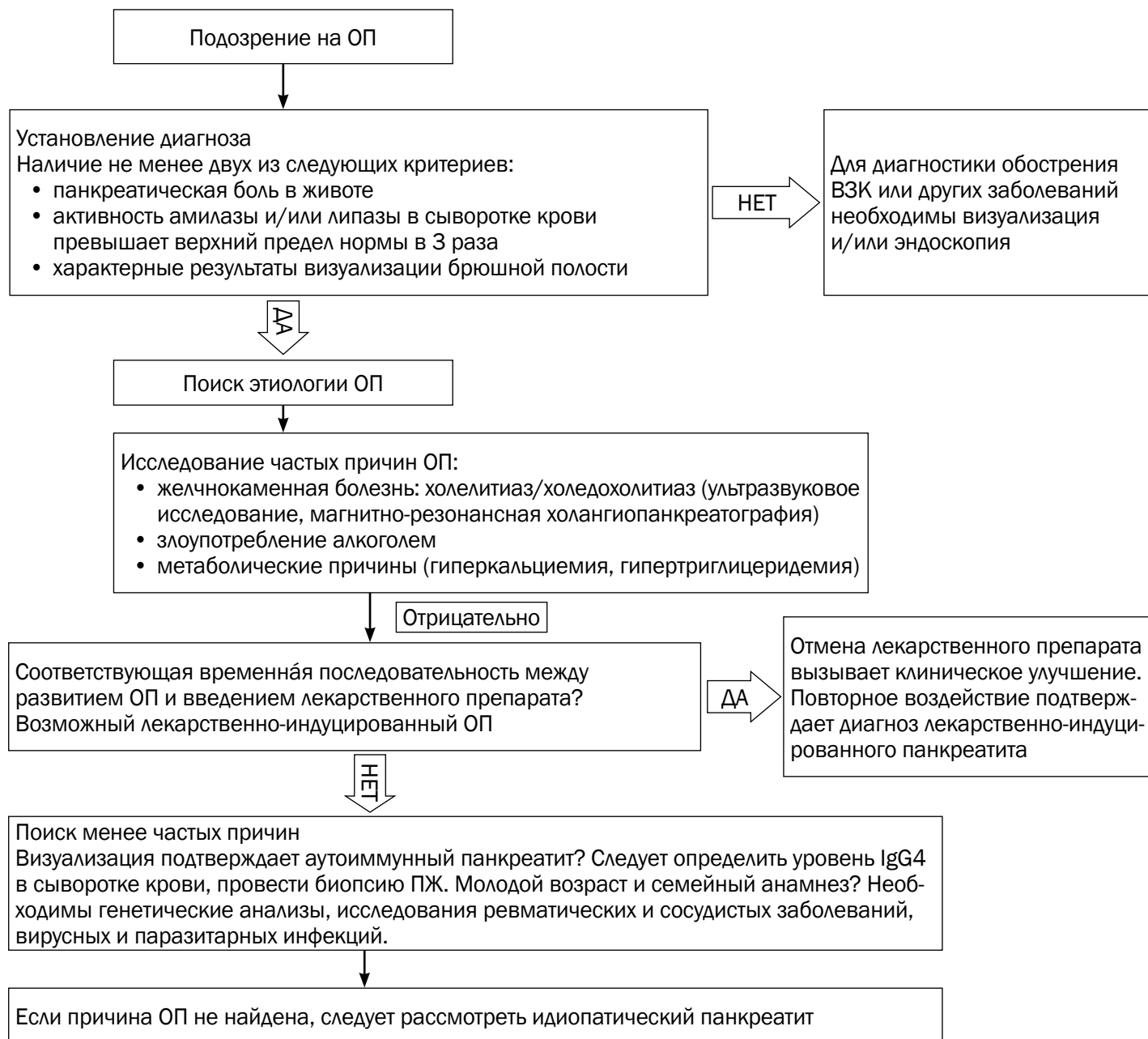


Рис. 1. Диагностический алгоритм установления диагноза и причины ОП

Лечение

Терапия ОП не различается в популяции в целом и у пациентов с ВЗК; лечение включает раннюю активную внутривенную инфузионную терапию, которую следует титровать в соответствии с диурезом и сопутствующими заболеваниями пациента; необходимы коррекция электролитного дисбаланса, создание покоя кишечнику, обезболивание и лечение основной причины и осложнений ОП. При подозрении на лекарственный ОП обязательной является немедленная отмена препарата (табл. 4) [37]. Кроме того, в одном случае у мужчины с БК развился идиопатический ОП средней тяжести во время тяжелого обострения ВЗК. Пациент получал инфликсимаб для индукции ремиссии БК. Была достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия, и ОП закончился без осложнений [68]. Также стоит упомянуть, что применение кортикостероидов у пациентов с ОП, по-видимому, является безопасным. Метаанализ показал, что

терапия кортикостероидами может улучшить результаты у пациентов с тяжелым ОП. Следовательно, кортикостероиды могут применяться у пациентов с ОП и обострением ВЗК [13] (табл. 4).

АИП

АИП является редким заболеванием ПЖ; это самостоятельная форма панкреатита. Согласно Международному консенсусу по АИП, он характеризуется клинически механической желтухой без боли с очаговым образованием в ПЖ или без него, гистологически — лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом и терапевтически — ответом на кортикостероиды [56]. Заболевание подразделяется на два отдельных типа: АИП типа 1 и АИП типа 2. ВЗК, по-видимому, ассоциируются с обоими типами, но в большей степени с АИП типа 2.

АИП типа 1 представляет собой IgG4-ассоциированное заболевание и характеризуется повышенным

Таблица 4

Лечение ОП у пациентов с ВЗК

При подозрении на лекарственно индуцированный ОП отмена аналогов азатиоприна/6-меркаптурина и 5-АСК.

Активная внутривенная терапия.

250–500 мл в час в течение первых 12–24 часов.

Раствор Рингера должен являться предпочтительной изотонической кристаллоидной жидкостью; противопоказан при гиперкальциемии.

Введение жидкости должно титроваться в зависимости от диуреза и сопутствующих заболеваний.

Коррекция электролитного дисбаланса.

Обезболивание.

Покой кишечника.

При легком ОП пероральное питание может быть начато немедленно при отсутствии тошноты, рвоты и при разрешении боли в животе.

При других ОП рекомендуется энтеральное питание для предотвращения инфекционных осложнений.

Лечение осложнений ОП.

При сопутствующем активном ВЗК могут применяться инфликсимаб и кортикостероиды

уровнем IgG4 в сыворотке крови, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией, сториоформным фиброзом, облитерирующим флебитом, значительным количеством (>10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток в ткани ПЖ и позитивной ответной реакцией на кортикостероидную терапию. С другой стороны, АИП типа 2 не характеризуется повышенным уровнем IgG4 и IgG4-позитивных плазматических клеток в сыворотке крови и характеризуется эпителиальными гранулоцитарными повреждениями протокового эпителия и реакцией на лечение кортикостероидами. Согласно консенсусу, АИП типа 1 и типа 2 может быть диагностирован путем оценки комбинации пяти основных характеристик: 1) результаты визуализации ПЖ и протоков ПЖ; 2) уровень IgG4 в сыворотке крови; 3) вовлечение других органов; 4) гистопатологические изменения паренхимы ПЖ; 5) ответ на кортикостероидную терапию [56, 72].

Распространенность АИП среди пациентов с ВЗК выше, чем в общей популяции, главным образом ввиду тесной связи между АИП типа 2 и ЯК [70]. В частности, в международном многоцентровом исследовании частота ЯК составила 16%, а БК — 1% среди 64 пациентов с АИП типа 2, тогда как распространенность ЯК и БК составила 1% среди 153 пациентов с АИП типа 1 [25]. Кроме того, в когортном исследовании 1751 японского пациента с ВЗК частота АИП была низкой, и только у 0,4% (5 ЯК, 2 БК) пациентов с ВЗК наблюдался АИП. У всех пациентов наблюдался АИП типа 2 [73]. В многоцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 91 пациента с ВЗК и АИП, сравнили пациентов с ВЗК с и без АИП, и продемонстрировано влияние АИП на естественное течение ВЗК. Анализ показал, что у пациентов с ВЗК и АИП наблюдалось значительно меньше случаев ВЗК у родственников первой степени

родства и больше случаев колэктомии. Диагноз АИП предшествовал ВЗК в 20% случаев. Кроме того, пациенты с ЯК и АИП имели более высокий риск колэктомии (ОШ 2,9) и локализации заболевания в прямой кишке (ОШ 7,1); в то время как у пациентов с БК наблюдалось меньше случаев перианального поражения, стриктур и пенетраций, но был более высокий риск колэктомии [30]. Стоит отметить, что гастроэнтерологам следует знать о существовании IgG4-ассоциированного колита у пациентов с АИП, т. е. у многих пациентов с АИП колит имитирует ВЗК [50].

Механизм связи между ВЗК и АИП до сих пор не известен. Однако, вероятно, имеет значение иммуноопосредованный механизм. У пациентов с АИП было обнаружено множество аутоантител, но ни один из типов аутоантител, по-видимому, не является специфичным для заболевания, и они были обнаружены при многих других аутоиммунных заболеваниях [57].

ХП

ХП характеризуется хроническим прогрессирующим воспалением и фиброзом ПЖ, вызывающими необратимые повреждения и нарушение экзокринной и эндокринной функции [32]. Заболеваемость ХП колеблется от 4,4 до 11,9 на 100 000 [12]; и ХП чаще встречается у мужчин [77]. Клиническая картина ХП различна и может включать рецидивирующие приступы боли в животе, сахарный диабет, стеаторею и мальабсорбцию, но у многих пациентов может иметь место бессимптомное течение [61]. Диагноз ХП часто устанавливается поздно из-за неспецифических симптомов и лабораторных показателей. Визуализация играет решающую роль в диагностике. Кембриджская классификация оценивает ХП в соответствии с данными магнитно-резонансной томографии/компьютерной томографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [55]. Кроме того, эндоскопическое ультразвуковое исследование имеет высокую чувствительность для диагностики ХП при учёте диагностических критериев, таких как критерии Rosemont (изменения паренхимы и протоков) [47].

Связь между ВЗК и ХП не была подробно изучена, проведены только несколько исследований. В исследовании, включающем 28 пациентов с ВЗК (16 БК, 12 ЯК) и ХП, ХП развился после начала БК в 56% случаев, в то время как у пациентов с ЯК ХП являлся проявлением, предшествующим кишечным симптомам. 42% пациентов с ЯК и ХП страдали панколитом [3]. В общенациональном популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване, сравнили пациентов с и без ХП. Общая частота ВЗК была в 10,3 раза выше у пациентов с ХП по сравнению с пациентами без ХП. Кроме того, пациенты с ХП имели более высокий риск развития ВЗК (отношение рисков (ОР) 6,3), в основном БК (ОР 12,9) по сравнению с ЯК (ОР 2,8) [10].

Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ)

ЭНПЖ характеризуется снижением активности ферментов ПЖ в просвете кишечника, что вызывает

нарушение пищеварения [28]. В проспективном исследовании для оценки распространенности ЭНПЖ у пациентов с ВЗК использовали фекальную эластазу 1; обнаружили, что 14% пациентов с БК и 22% пациентов с ЯК имели ЭНПЖ. По сравнению с контрольной группой ОШ для ЭНПЖ составляло 8,34 для пациентов с БК и 12,95 для пациентов с ЯК. Кроме того, риск ЭНПЖ был выше у пациентов с ВЗК с жидким стулом, большим количеством дефекаций в день операции и за день до нее [31]. Другое исследование с использованием секретина-церулеина показало, что уровень липазы был снижен у 58% пациентов с БК и у 80% пациентов с ЯК [2]. В перекрестном исследовании 237 пациентов с ВЗК 21% из них имели снижение экскреции пара-аминобензойной кислоты (РАВА) с мочой (<40% от нормальных значений). У пациентов со сниженным результатом РАВА-теста или повышенным уровнем амилазы или липазы крови, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы (54 пациента), был проведен секретинотест, который показал низкую экскрецию бикарбонатов у 19% таких пациентов [22].

Панкреатические аутоантитела

У пациентов с ВЗК обнаруживают антитела против экзокринной ткани ПЖ (РАВ). Распространенность РАВ варьирует от 20% до 30% среди пациентов с БК и от 2% до 9% у пациентов с ЯК [58], в то время как распространенность РАВ у пациентов без ВЗК, по-видимому, очень низкая (<4%) [24]. РАВ относятся к подтипам IgG и IgA, а зимоген гликопротеин 2 (GP2) считается основным антигеном-мишенью РАВ [6]. Вероятно, анти-GP2 коррелируют с локализацией и течением БК. В исследовании 169 пациентов с БК распространенность IgG и IgA анти-GP2 составила 30,2%. IgG анти-GP2 были более распространены у пациентов с БК со стенозирующим течением и перианальным поражением. Анти-GP2 чаще встречались у пациентов с установлением диагноза до 16 лет (16/31) [7]. Другое исследование 225 пациентов с БК показало, что наличие анти-GP2 более характерно для пациентов с поражением подвздошной кишки и предшествующим хирургическим вмешательством [42]. Кроме того, зона pellucida-подобные домены, содержащие белок 1 (CUZD1), также относятся к РАВ, и, по-видимому, анти-CUZD1 чаще встречаются у пациентов с БК, чем при ЯК и могут быть связаны с поражением подвздошной кишки и перианальной области [34].

РАВ были обнаружены при многих заболеваниях, в частности, анти-GP-2 был обнаружен у пациентов с активной и рефрактерной целиакией, ПСХ без ВЗК

и у пациентов с холангиокарциномой [20, 67]. Следовательно, наличие РАВ у пациентов с ВЗК может затруднять диагностику.

Доброкачественные поражения ПЖ

Бессимптомное повышение активности амилазы и/или липазы в сыворотке крови не является редкостью у пациентов с ВЗК. Оно встречается у 8–21% пациентов с ВЗК и не связано с другими причинами, такими как почечная недостаточность, заболевание слюнных желез или макроамилаземия [26, 69]. По-видимому, этот подъём активности ферментов не коррелирует с активностью ВЗК [8]. Возможные объяснения включают повышение активности кишечной амилазы или повышенную абсорбцию амилазы в воспаленной кишке [18]. Кроме того, у пациентов с ВЗК без истории заболевания ПЖ были зарегистрированы изменения протоков ПЖ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография выявляет изменения протоков ПЖ у 16,4% (13/79) пациентов с ЯК, и ни у одного из них не наблюдалось явного панкреатита [66]. Кроме того, в другом исследовании частота патологии протоков ПЖ составляла 10,8% у пациентов с ВЗК, и наблюдалось различие между пациентами с ВЗК с или без предшествующего панкреатита [4]. Мы предполагаем, что бессимптомные патологические результаты при визуализации или изменение показателей панкреатических ферментов не требуют специальных дополнительных исследований, если пациент является бессимптомным, потому что они связаны с несущественным для клиники вовлечением ПЖ.

Выводы

Поражение ПЖ у пациентов с ВЗК может осложнять течение основного заболевания; панкреатические проявления варьируют от незначительных повышений активности панкреатических ферментов в сыворотке крови и поражения протоков ПЖ до серьезных нарушений, таких как ОП. ОП и ХП более тесно ассоциируются с БК, чем с ЯК, в то время как АИП, в основном АИП типа 2, чаще встречается у пациентов с ЯК. Диагностика панкреатических нарушений при ВЗК не всегда проста, поскольку симптомы и результаты лабораторных исследований заболеваний ПЖ могут быть отнесены к ВЗК, а клиническое подозрение часто имеет решающее значение. По этой причине пациенты с ВЗК с симптомами панкреатических расстройств должны быть обследованы для исключения заболевания ПЖ.

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

Литература:

- Altman H. S., Phillips G., Bank S., Klotz H. Pancreatitis associated with duodenal Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1983. Vol. 78, No 3. P. 174–177.
- Angelini G., Cavallini G., Bovo P., Brocco G., Castagnini A., Lavarini E., Merigo F. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int. J. Pancreatol.* 1988. Vol. 3, No 2–3. P. 185–193.
- Barthet M., Hastier P., Bernard J. P., Bordes G., Frederick J., Allio S., Mambrini P. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94, No 8. P. 2141–2148.
- Barthet M., Lesavre N., Desplats S., Panuel M., Gasmi M., Bernard J. P., Dagorn J. C. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatol.* 2006. Vol. 6, No 5. P. 464–471.
- Bermejo F., Lopez-Sanroman A., Taxonera C., Gisbert J. P., Perez-Calle J. L., Vera I., Menchen L. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28, No 5. P. 623–628.
- Bogdanos D. P., Rigopoulou E. I., Smyk D. S., Roggenbuck D., Reinhold D., Forbes A., Laass M. W. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun. Rev.* 2011. Vol. 11, No 2. P. 143–148.
- Bogdanos D. P., Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T., Pavlidis P., von Arnim U., Malfertheiner P. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2012. Vol. 12. P. 102.
- Bokemeyer B. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase in conjunction with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z. Gastroenterol.* 2002. Vol. 40, No 1. P. 5–10.
- Broide E., Dotan I., Weiss B., Wilschanski M., Yerushalmi B., Klar A., Levine A. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. Vol. 52, No 6. P. 714–717.
- Chen Y. L., Hsu C. W., Cheng C. C., Yiang G. T., Lin C. S., Lin C. L., Sung F. C. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. Vol. 33, No 6. P. 1077–1082.
- Chen Y. T., Su J. S., Tseng C. W., Chen C. C., Lin C. L., Kao C. H. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 31, No 4. P. 782–787.
- Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., Longnecker D. S., Miller F. H., Morteale K. J., Levy M. J. et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014. Vol. 43, No 8. P. 1143–1162.
- Dong L. H., Liu Z. M., Wang S. J., Zhao S. J., Zhang D., Chen Y., Wang Y. S. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, No 7. P. 7654–7660.
- Faintuch J., Mott C. B., Machado M. C. Pancreatitis and pancreatic necrosis during sulfasalazine therapy. *Int. Surg.* 1985. Vol. 70, No 3. P. 271–272.
- Fernandez J., Sala M., Panes J., Feu F., Navarro S., Teres J. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92, No 12. P. 2302–2303.
- Forsmark C. E., Baillie J., AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, No 5. P. 2022–2044.
- Garau P., Orenstein S. R., Neigut D. A., Kocoshis S. A. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1994. Vol. 18, No 4. P. 481–485.
- Garrido Gomez E., Lopez San Roman A., Bermejo San Jose F. Idiopathic pancreatitis in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2008. Vol. 2, No 3. P. 237–240.
- Goldin E., Libson E., Wengrower D., Antal S., Kovacs Z., Rachmilewitz D. Severe acute pancreatitis as the presenting symptom of primary sclerosing cholangitis: treatment by endoscopic insertion of a biliary stent. *Int. Surg.* 1990. Vol. 75, No 1. P. 58–60.
- Gross S., Bakker S. F., van Bodegraven A. A., van Hoogstraten I. M., Gelderman K. A., Bouma G., Mulder C. J. Increased IgA glycoprotein-2 specific antibody titres in refractory celiac disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014. Vol. 23, No 2. P. 127–133.
- Heap G. A., Weedon M. N., Bewshea C. M., Singh A., Chen M., Satchwell J. B., Vivian J. P. et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46, No 10. P. 1131–1134.
- Heikius B., Niemela S., Lehtola J., Karttunen T., Lahde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 31, No 5. P. 517–523.
- Isaacs K. L., Murphy D. Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid. *J. Clin. Gastroenterol.* 1990. Vol. 12, No 2. P. 198–199.
- Joossens S., Vermeire S., Van Steen K., Godefridis G., Claessens G., Pierik M., Vlietinck R. et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004. Vol. 10, No 6. P. 771–777.
- Kamisawa T., Chari S. T., Giday S. A., Kim M. H., Chung J. B., Lee K. T., Werner J. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas.* 2011. Vol. 40, No 6. P. 809–814.
- Katz S., Bank S., Greenberg R. E., Lendvai S., Lesser M., Napolitano B. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1988. Vol. 10, No 6. P. 627–630.
- Ledder O., Lemberg D. A., Day A. S. Thiopurine-induced pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 9, No 4. P. 399–403.

28. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7258–7266.
29. Liu Y. P., Wu H. Y., Yang X., Xu H. Q., Li Y. C., Shi D. C., Huang J. F. Association between thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine-induced adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No 3. P. e0121745.
30. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C., Gornet J. M., Seksik P., Serrero M., Bournet B. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16, No 1. P. 59–67.
31. Maconi G., Dominici R., Molteni M., Ardizzone S., Bosani M., Ferrara E., Gallus S. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53, No 1. P. 262–270.
32. Majumder S., Chari S. T. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016. Vol. 387, No 10031. P. 1957–1966.
33. Maurer P., Haag K., Roth M., Kuder C., Scholmerich J. No evidence for abnormal gallbladder emptying in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 1996. Vol. 43, No 10. P. 807–812.
34. Michaels M. A., Jendrek S. T., Korf T., Nitzsche T., Teege B., Komorowski L., Derer S. Pancreatic autoantibodies against CUZD1 and GP2 are associated with distinct clinical phenotypes of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015. Vol. 21, No 12. P. 2864–2872.
35. Miehsler W., Reinisch W., Valic E., Osterode W., Tillinger W., Feichtenschlager T., Grisar J. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004. Vol. 53, No 4. P. 542–548.
36. Moolsintong P., Loftus E. V. Jr, Chari S. T., Egan L. J., Tremaine W. J., Sandborn W. J. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. Vol. 11, No 12. P. 1080–1084.
37. Nesvaderani M., Eslick G. D., Cox M. R. Acute pancreatitis: update on management. *Med. J. Aust.* 2015. Vol. 202, No 8. P. 420–423.
38. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J., Ritter C. A., Lerch M. M., Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr. Gastroenterol Rep.* 2012. Vol. 14, No 2. P. 131–138.
39. O'Halloran E., Hogan A., Mealy K. Metronidazole-induced pancreatitis. *HPB Surg.* 2010. Vol. 2010. P. 523468.
40. Pajares J. A., Hernandez L., Menchen P., Menchen L. Duodenopancreatic fistula complicating upper gastrointestinal Crohn's disease: successful treatment with infliximab. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, No 7. P. 1863–1864.
41. Parente F., Pastore L., Bargiggia S., Cucino C., Greco S., Molteni M., Ardizzone S. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology.* 2007. Vol. 45, No 5. P. 1267–1274.
42. Pavlidis P., Romanidou O., Roggenbuck D., Mytilinaiou M. G., Al-Sulttan F., Liaskos C., Smyk D. S. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. P. 640835.
43. Picardo S., So K., Venugopal K., Chin M. Vedolizumab-induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep.* 2018. Vol. 2018.
44. Pitchumoni C. S., Rubin A., Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44, No 4. P. 246–253.
45. Pitt H. A., King W. 3rd, Mann L. L., Roslyn J. J., Berquist W. E., Ament M. E., DenBesten L. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am. J. Surg.* 1983. Vol. 145, No 1. P. 106–112.
46. Ramos L. R., Sachar D. B., DiMaio C. J., Colombel J. F., Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J. Crohns Colitis.* 2016. Vol. 10, No 1. P. 95–104.
47. Rana S. S., Vilmann P. Endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: a pictorial review. *Endosc. Ultrasound.* 2015. Vol. 4, No 1. P. 10–14.
48. Ransford R. A., Langman M. J. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002. Vol. 51, No 4. P. 536–539.
49. Rasmussen H. H., Fonager K., Sorensen H. T., Pedersen L., Dahlerup J. F., Steffensen F. H. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 34, No 2. P. 199–201.
50. Ravi K., Chari S. T., Vege S. S., Sandborn W. J., Smyrk T. C., Loftus E. V. Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15, No 9. P. 1326–1330.
51. Russo L., Schneider G., Gardiner M. H., Lanes S., Streck P., Rosen S. Role of pharmacoepidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 70, No 6. P. 709–717.
52. Sadr-Azodi O., Mattsson F., Bexliu T. S., Lindblad M., Lagergren J., Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173, No 6. P. 444–449.
53. Said K., Glaumann H., Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48, No 4. P. 598–605.
54. Sakorafas G. H., Milingos D., Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52, No 5. P. 1313–1325.
55. Schreyer A. G., Jung M., Riemann J. F., Niessen C., Pregler B., Grenacher L., Hoffmeister A. S3 guideline for chronic pancreatitis — diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *Rofo.* 2014. Vol. 186, No 11. P. 1002–1008.
56. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L., Kamisawa T., Kawa S., Mino-Kenudson M., Kim M. H. International consensus diagnostic criteria for autoimmune

- pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas*. 2011. Vol. 40, No 3. P. 352–358.
57. Smyk D. S., Rigopoulou E. I., Koutsoumpas A. L., Kriesse S., Burroughs A. K., Bogdanos D. P. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012. P. 940831.
 58. Soubieries A. A., Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 7, No 1. P. 41–50.
 59. Spanier B. W., Dijkgraaf M. G., Bruno M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 22, No 1. P. 45–63.
 60. Srinath A. I., Gupta N., Husain S. Z. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22, No 2. P. 465–475.
 61. Steer M. L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332, No 22. P. 1482–1490.
 62. Stobaugh D. J., Deepak P. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on drug-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Ann. Pharmacother.* 2014. Vol. 48, No 10. P. 1282–1287.
 63. Sura M. E., Heinrich K. A., Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann. Pharmacother.* 2000. Vol. 34, No 10. P. 1152–1155.
 64. Teich N., Mohl W., Bokemeyer B., Bundgens B., Buning J., Miehlik S., Huppe D. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases — a prospective study on incidence and severity. *J. Crohns Colitis.* 2016. Vol. 10, No 1. P. 61–68.
 65. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S., American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No 9. P. 1400–1416.
 66. Toda N., Akahane M., Kiryu S., Matsubara Y., Yamaji Y., Okamoto M., Minagawa N. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. Vol. 11, No 10. P. 903–908.
 67. Tornai T., Tornai D., Sipeki N., Tornai I., Alsulaimani R., Fechner K., Roggenbuck D. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No 1. P. 399.
 68. Triantafyllidis J. K., Cheracakis P., Hereti I. A., Argiros N., Karra E. Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to infliximab treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95, No 11. P. 3334–3336.
 69. Tromm A., Holtmann B., Huppe D., Kuntz H. D., Schwelger U., May B. Hyperamylasemia, hyperlipasemia and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases. *Leber Magen Darm.* 1991. Vol. 21, No 1. P. 15–16, 19–22.
 70. Tsen A., Alishahi Y., Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: an updated review. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 51, No 3. P. 208–214.
 71. Tsesmeli N. E., Giannoulis K. E., Savopoulos C. G., Vretou E. E., Ekonomou I. A., Giannoulis E. K. Acute pancreatitis as a possible consequence of metronidazole during a relapse of ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 19, No 9. P. 805–806.
 72. Uchida K., Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No 4. P. 475–483.
 73. Ueki T., Kawamoto K., Otsuka Y., Minoda R., Maruo T., Matsumura K., Noma E. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas*. 2015. Vol. 44, No 3. P. 434–440.
 74. Vavricka S. R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P. L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015. Vol. 21, No 8. P. 1982–1992.
 75. Weber P., Seibold F., Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1993. Vol. 17, No 4. P. 286–291.
 76. Werlang M. E., Lewis M. D., Bartel M. J. Tumor necrosis factor α inhibitor-induced acute pancreatitis. *ACG Case Rep. J.* 2017. Vol. 4:e103.
 77. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.
 78. Yung K., Oviedo J., Farraye F. A., Becker J. M., Andrews C. W. Jr, Lichtenstein D. Ampullary stenosis with biliary obstruction in duodenal Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50, No 6. P. 1118–1121.
 79. Zhang F. M., Xu C. F., Shan G. D., Chen H. T., Xu G. Q. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J. Dig. Dis.* 2015. Vol. 16, No 11. P. 634–641.

УДК 616.37-021.5 : 616.34-002

doi: 10.33149/vkp.2019.03.02

RU Патология поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos, K. H. Katsanos, D. K. Christodouloua

Медицинская школа Янины, Янина, Греция

Статья опубликована в журнале *J. Clin. Med. Res.* 2018. Vol. 10, No 10. P. 743–751.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, острый панкреатит, аутоиммунный панкреатит, внекишечные проявления, поджелудочная железа

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются системными заболеваниями, и поражение поджелудочной железы при ВЗК не является редкостью. Частота некоторых заболеваний поджелудочной железы при болезни Крона и язвенном колите выше, чем среди населения в целом. Панкреатические

проявления при ВЗК включают широкую гетерогенную группу патологии поджелудочной железы и варьируют от легких заболеваний до тяжелых нарушений. С ВЗК могут быть связаны острый панкреатит (ОП), хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, появление панкреатических аутоантител, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, а также бессимптомные изменения при визуализации, отклонения лабораторных показателей. Вовлечение поджелудочной железы при ВЗК может являться результатом самого ВЗК или развиваться вследствие действия применяемых лекарственных препаратов. Большое внимание уделено ОП. Отмечено, что развитие ОП при ВЗК обусловлено острым воспалением и некрозом паренхимы поджелудочной железы. Наиболее распространенными причинами ОП при ВЗК являются желчные камни и прием лекарственных препаратов (тиопуринов, кортикостероидов, метронидазола и биологических агентов); ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография, баллонная энтероскопия, гиперкальциемия и гипертриглицеридемия редко приводят к появлению ОП. Описана лечебная тактика при диагностике ОП у больных ВЗК. Рассмотрены механизмы возникновения аутоиммунного и хронического панкреатита, образования панкреатических аутоантител и формирования экзокринной недостаточности поджелудочной железы при ВЗК. Подчеркнута необходимость тщательного обследования больных ВЗК для исключения заболевания поджелудочной железы.

УДК 616.37-021.5 : 616.34-002
doi: 10.33149/vkp.2019.03.02

UA Патологія підшлункової залози при запальних захворюваннях кишечника

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos, K. H. Katsanos, D. K. Christodoulou

Медична школа Яніни, Яніна, Греція

Стаття опублікована в журналі *J. Clin. Med. Res.* 2018. Vol. 10, No 10. P. 743–751.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, гострий панкреатит, аутоімунний панкреатит, позакишкові прояви, підшлункова залоза

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — системні захворювання, і ураження підшлункової залози при ЗЗК не є рідкістю. Частота деяких захворювань підшлункової залози при хворобі Крона і виразковому коліті вище, ніж серед населення в цілому. Панкреатичні прояви при ЗЗК включають широку гетерогенну групу патології підшлункової залози і варіюють від легких захворювань до тяжких порушень. Із ЗЗК можуть бути пов'язані гострий панкреатит (ГП), хронічний панкреатит, аутоімунний панкреатит, поява панкреатичних аутоантитіл, екзокринна недостатність підшлункової залози, а також безсимптомні зміни при візуалізації, відхилення лабораторних

показників. Залучення підшлункової залози при ЗЗК може бути результатом самого ЗЗК або розвиватися внаслідок дії застосовуваних лікарських препаратів. Велику увагу приділено ГП. Відзначено, що розвиток ГП при ВЗК обумовлений гострим запаленням і некрозом паренхіми ПЖ. Найбільш поширеними причинами появи ГП при ВЗК є жовчні камені і прийом лікарських препаратів (тіопуринів, кортикостероїдів, метронидазола, біологічних агентів); ретроградна ендоскопічна холангіопанкреатографія, балонна ентероскопія, гіперкальціємія і гіпертригліцеридемія рідко призводять до появи ГП. Описана лікувальна тактика при діагностиці ГП у хворих на ВЗК. Розглянуто механізми виникнення аутоімунного та хронічного панкреатиту, появи панкреатичних аутоантитіл і формування екзокринної недостатності підшлункової залози при ВЗК. Наголошено на необхідності ретельного обстеження хворих на ВЗК для виключення захворювання підшлункової залози.

EN Pancreatic involvement in inflammatory bowel disease

F. S. Fousekis, V. I. Theopistos, K. H. Katsanos, D. K. Christodoulou

Medical School of Ioannina, Ioannina, Greece

J. Clin Med Res. 2018. Vol. 10, No 10. P. 743–751.

Key words: inflammatory bowel disease, acute pancreatitis, autoimmune pancreatitis, extraintestinal manifestations, pancreas

Inflammatory bowel disease (IBD) is a multisystemic disease, and pancreatic manifestations of IBD are not uncommon. The incidence of several pancreatic diseases in Crohn's disease and ulcerative colitis is more frequent compared to the general population. Pancreatic manifestations in IBD include a wide heterogenic group of disorders and abnormalities of the pancreas and range from mild self-limited diseases to severe disorders. Acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, pancreatic autoantibodies, exocrine pancreatic insufficiency and asymptomatic imaging and laboratory abnormalities are included in related-IBD pancreatic manifestations. Involvement of the pancreas in IBD may be the result of IBD itself or of medications used. AP is in the spotlight. It is noted that the development of AP in IBD is caused by acute inflammation and necrosis of the parenchyma of the pancreas. The most common causes of AP in IBD are gallstones and medication (thiopurins, corticosteroids, metronidazole and biological agents); retrograde endoscopic cholangiopancreatography, balloon enteroscopy, hypercalcemia and hypertriglyceridemia rarely cause the AP. The treatment of AP in patients with IBD is described. The mechanisms of autoimmune and chronic pancreatitis, the formation of pancreatic autoantibodies and exocrine pancreatic insufficiency in IBD are considered. The necessity of a thorough examination of patients with IBD to exclude pancreatic disease was emphasized.

Ранний хронический панкреатит: возможен ли клинический диагноз?

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

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: хронический панкреатит, ранний панкреатит, диагностика, визуализация, функциональное состояние поджелудочной железы, биомаркеры, лечение

Для врача самое лучшее —
позаботиться о способности предвидения...
Гиппократ [2]

С течением времени и по мере получения новых знаний о патологии поджелудочной железы (ПЖ) происходит эволюция представлений о патогенезе, диагностике и лечении этого заболевания. Одним из достижений современной панкреатологии стало понимание наличия т. н. роковой цепочки не только в гепатологии, но и в панкреатологии [1, 14, 15]. Что такое «роковая цепочка»? Напомним, что под этим термином академик Е. М. Тареев имел в виду «цирроз и весь комплекс его развития: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и рак печени» [3]. На современном этапе развития панкреатологии мы можем уверенно утверждать: да, в панкреатологии тоже разворачивается «роковая цепочка»: от острого панкреатита (ОП) к его рецидивам и хроническому панкреатиту (ХП), прогрессированию ХП с развитием цирроза ПЖ и аденокарциномы. Необходимо отметить, что цирроз ПЖ — это патоморфологический термин и нозологической единицей не является. Но в панкреатологии «роковая цепочка» включает еще одно звено — ранний ХП (рис. 1). Существует ли это звено, и можно/нужно ли диагностировать ранний ХП на практике?

Проф. D. Whitcomb (США) сформулировал новое определение: «ХП — это патологический фибровоспалительный синдром у индивидуумов с генетическими, внешними и/или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического ответа на повреждение паренхимы или стресс».

Общие признаки при установленном диагнозе ХП и на его поздних стадиях включают атрофию и фиброз паренхимы, абдоминальную боль, неравномерность протоков и их стеноз, кальцификацию, нарушение внешне- и внутрисекреторной функций ПЖ, дисплазию.

На примере наследственного панкреатита проф. D. Whitcomb показал, что в течении ХП есть латентный период до появления клинических проявлений, длительность которого может составлять 20 лет (рис. 2).

На основе анализа течения ХП и наличия латентного периода без клинических проявлений и была разработана гипотеза «цепочки» патологии ПЖ, ведущая от ОП к аденокарциноме ПЖ (рис. 1) [20]. В этой цепочке впервые использован термин «ранний ХП», соответствующий латентному периоду ХП.

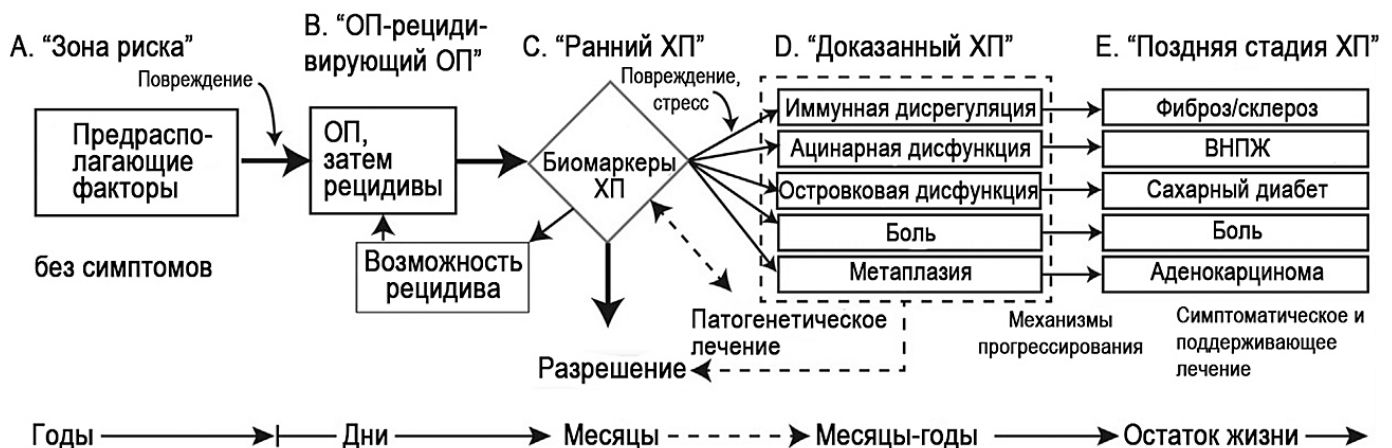


Рис. 1. Стадии течения патологии ПЖ (по D. C. Whitcomb et al., 2016 [20]).

Были также представлены характеристики каждого этапа течения патологии ПЖ (табл. 1), обосновывающие целесообразность выделения на практике диагноза раннего ХП (рис. 3) [20].

Частота раннего ХП точно не определена в связи со сложностью его диагностики. По данным A. Masamune et al. [12], распространенность раннего ХП в Японии составляет 1 случай на 100 000 населения,

Таблица 1

Характеристика стадий патологического процесса ПЖ (по D. C. Whitcomb et al., 2016 [20])

	Стадия В	Стадия С	Стадия D	Стадия E
	ОП/рецидивирующий ОП	Ранний ХП	Доказанный ХП	Поздний ХП
Другие определения	Единичный (завершенный) эпизод ОП Рецидивирующий ОП	Промежуточная	Определенная	Определенная
Сущность	Естественный воспалительный ответ на острое повреждение ПЖ	Персистирование воспаления с наличием биомаркеров ХП, которое не соответствует диагностическим критериям доказанного или позднего ХП	Ассоциированная с воспалением патология и/или дисфункция двух или более биологических систем	Ассоциированная с воспалением патология и недостаточность двух или более систем
Характеристики	Характерны острая абдоминальная боль, подъем активности ферментов в 3 раза и более, характерные результаты визуализации	Персистирование пост-ОП: боль, гиперферментемия, маркеры воспаления, результаты визуализации	Методы визуализации подтверждают фиброз, кальцификацию, атрофию ПЖ; нарушение толерантности к глюкозе; панкреатическая боль	В процессе исследования
Фиброз	Пересмотренные критерии классификации Атланта	В процессе исследования	В процессе исследования	В процессе исследования
Маркеры наличия заболевания	Пересмотренные критерии классификации Атланта	ЭндоУЗИ КТ МРТ		
Биомаркеры активности заболевания	Пересмотренные критерии классификации Атланта	В процессе исследования		
Внешнесекреторная недостаточность ПЖ	Не прогнозируема	Снижение результатов функциональных тестов до 70% нормы	Снижение результатов функциональных тестов до 10–70% нормы	Снижение результатов функциональных тестов до менее 10% нормы
Маркеры наличия заболевания		В процессе исследования		
Биомаркеры активности заболевания	С-реактивный белок	В процессе исследования		
Панкреатогенный сахарный диабет	Впервые развившийся (при панкреонекрозе)	Гликемия корректируется диетой	Сахароснижающие препараты, инсулин	Зависимость от инсулина. Гипогликемия
Маркеры наличия заболевания		В процессе исследования		
Биомаркеры активности заболевания	С-реактивный белок	В процессе исследования		

Примечания: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография; эндоУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование.

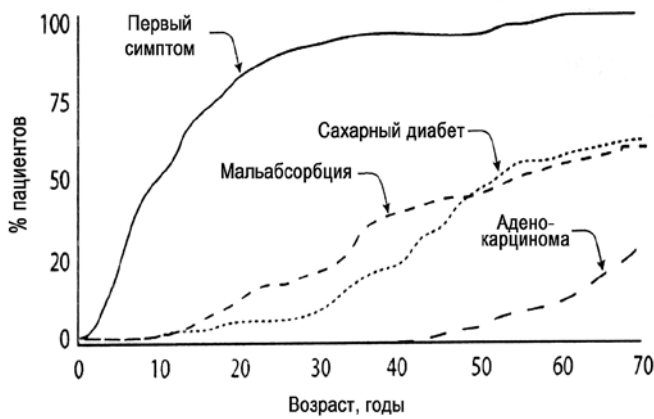


Рис. 2. Течение ХП на примере наследственного панкреатита (по N. R. Howes et al., 2004 [5]).

Важно ли на практике диагностировать ранний ХП?

ОСТРЫЙ / РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ
ПАНКРЕАТИТ

Ранний хронический панкреатит?

Да

- Прекратить прием алкоголя и курение
- Поиск причины заболевания (генетические тесты – ?)
- Если показаны:
 - эндоскопическое лечение
 - холецистэктомия
 - кортикостероиды

Рис. 3. Обоснование целесообразности выделения диагноза раннего ХП (по D. C. Whitcomb et al., 2016 [20]).

тогда как распространенность определенного ХП — 37–42 случая на 100 000 населения.

В литературе ведется дискуссия о целесообразности выделения и возможности диагностики на практике раннего ХП. Проф. L. Frulloni привел аргументы «за» и «против» такого диагноза. «За»: объяснение болевого синдрома; своевременный прогноз; выделение больных с повышенным риском рака ПЖ; возможность сравнения данных различных исследователей. «Против»: отсутствие специфической антифибротической, противовоспалительной терапии, т. е. ранняя диагностика ХП не повлияет на прогрессирование заболевания; его сложно диагностировать, что повлечет за собой большие финансовые расходы; более поздняя диагностика не влияет на клинический исход; многие больные не имеют симптомов на стадии раннего ХП, а диагноз устанавливается на стадии доказанного или позднего ХП при наличии клинических симптомов, т. е. лечение в любом случае будет назначено при появлении симптомов [18]. Мы можем согласиться с аргументами проф. L. Frulloni. На наш взгляд, диагноз раннего ХП на настоящем этапе невозможен в клинической практике. Необходимо более широкое

распространение эндосонографии, что даст возможность диагностировать ранний ХП.

Недавно опубликован Международный консенсус по раннему ХП [21].

Первый вопрос, содержащийся в Консенсусе: «Что такое ранний ХП?»

Утверждение: термин «ранний ХП» описывает начальную стадию определенного ХП.

Оценка качества рекомендации низкая; рекомендация условная, согласие условное.

В Консенсусе обсуждаются вопросы, касающиеся диагностики раннего ХП; утверждается, что это заболевание не может быть диагностировано только на основании одного симптома/признака, в частности данных визуализации ПЖ. Необходимо учитывать комбинацию различных проявлений.

В связи с этим на вопрос «Можно ли диагностировать ранний ХП с учетом комбинации признаков?» сформулировано следующее утверждение: «Да, можно». Необходимо учитывать:

- наличие факторов риска ХП;
- низкий риск других заболеваний;
- клинические проявления;
- биомаркеры.

Оценка качества рекомендации низкая; рекомендация строгая, согласие слабое.

В Консенсусе приведены критерии диагностики раннего ХП, соответствующие модифицированным критериям Японского общества панкреатологов [7]:

А. Клинические/ функциональные критерии:

- рецидивирующая абдоминальная боль в верхней части живота (2 или более атак);
- ненормальные показатели ферментов в слюворотке крови/моче;
- снижение экзокринной функции ПЖ;
- длительное злоупотребление алкоголем (более 80 г/сут).

В. Визуализация — эндоУЗИ (а или б):

а) более 2 из нижеперечисленных признаков, включая один из первых четырех:

- дольчатость с ячеистостью;
- дольчатость без ячеистости;
- гиперэхогенные фокусы без тени;
- тяжесть;
- кисты;
- расширение боковых протоков;
- гиперэхогенность стенок главного протока.

б) неравномерное расширение более 3 ветвей главного протока при ЭРХПГ.

Клинические симптомы ненадежны в диагностике ХП. В популяционное исследование, проведенное J. D. Machicado et al., вошли 89 больных ХП, причем 21 (23,6%) из них не испытывали боли [11]. В исследовании С. М. Wilcox et al. болевой синдром отсутствовал у 81 (15,6%) из 521 больного ХП, несмотря на имевшиеся изменения ПЖ при визуализации [22].

Все же ведущая роль в диагностике раннего ХП отводится визуализации ПЖ и, прежде всего, эндоскопической сонографии, тогда как КТ и МРТ считаются недостаточно информативными (рис. 4) [8].

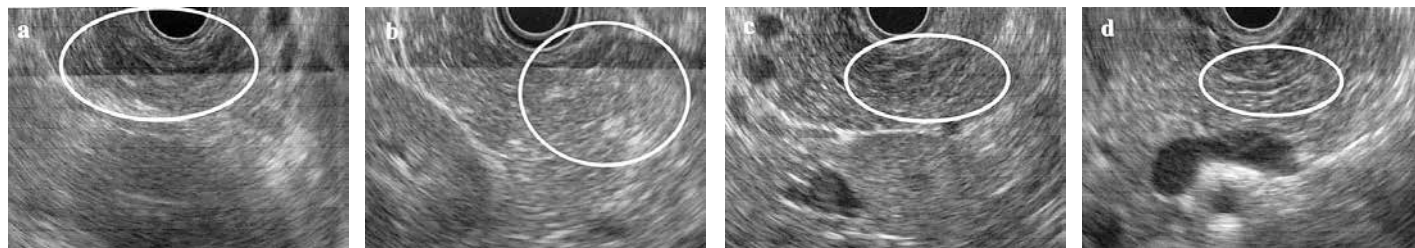


Рис. 4. Пример данных эндосографии ПЖ при раннем ХП (по Т. Ito et al., 2016 [8]): а — дольчатость без ячеистости; б — гиперэхогенные фокусы без тени; с — тонкие тяжи; d — гиперэхогенная стенка главного протока.

Важно понимать, какова вероятность прогрессирования раннего ХП по данным эндосографии до определенного ХП. А. Sheel et al. [16] провели ретроспективное одноцентровое когортное исследование, в которое вошли 40 пациентов с минимальными изменениями ПЖ по результатам эндосографии. Наблюдение длилось более трех лет. У 12 (30%) больных развился ХП; 8 (67%) из них злоупотребляли алкоголем, 10 (83%) являлись интенсивными курильщиками. Эти же

пациенты чаще нуждались в хирургическом лечении, у них развивалась внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ), уровень летальности превышал таковой у больных ХП, не злоупотреблявших алкоголем и не куривших. Авторы сделали вывод о том, что прекращение злоупотребления алкоголем и курения может снизить риск прогрессирования раннего до определенного ХП. Примеры динамики результатов визуализации ПЖ представлены на рис. 5.

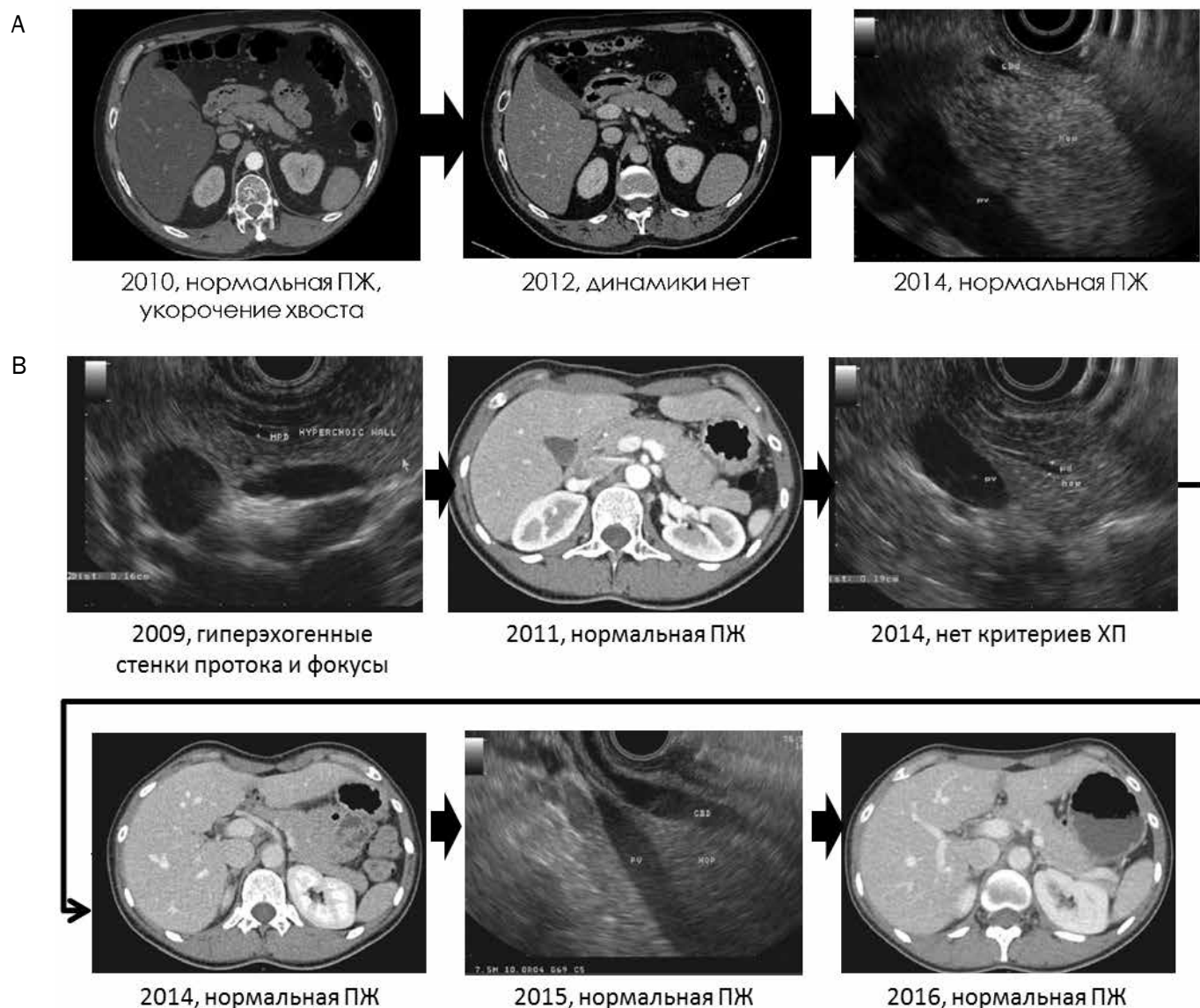


Рис. 5. Динамика результатов визуализации ПЖ у пациентов с ранним ХП (по А. Sheel et al., 2018 [16]). А — незначительные изменения ПЖ без прогрессирования и развития ХП; В — регрессия изменений ПЖ.

С

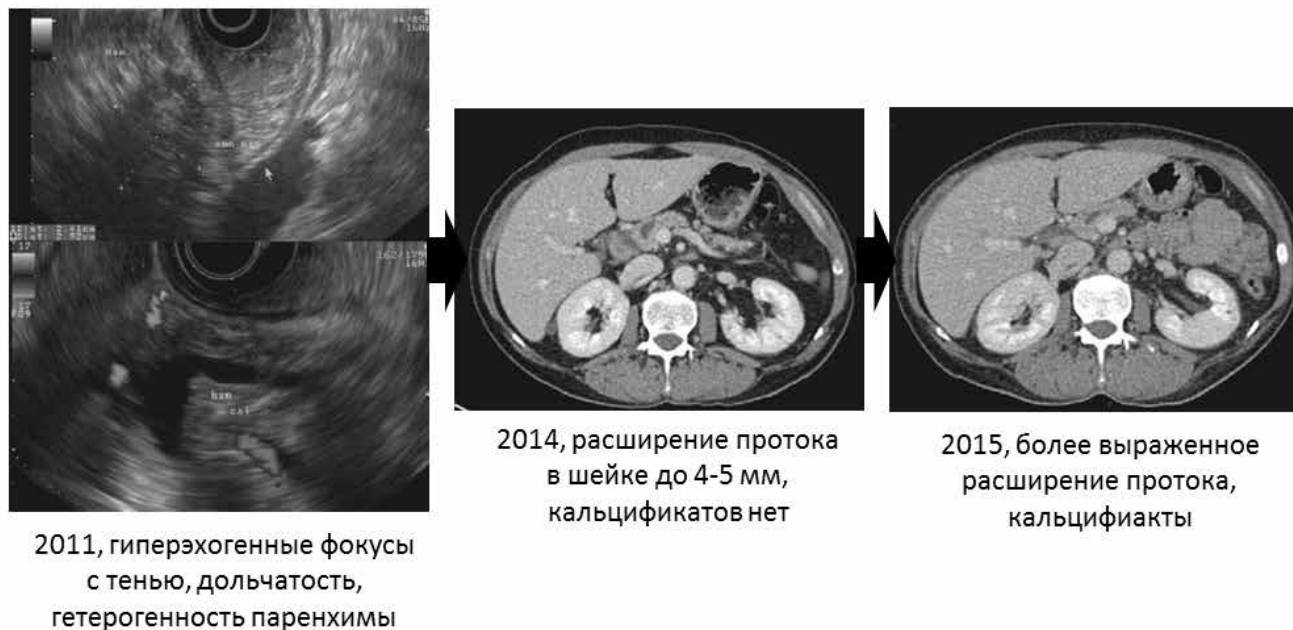


Рис. 5. Динамика результатов визуализации ПЖ у пациентов с ранним ХП (по A. Sheel et al., 2018 [16]). С — прогрессирование до ХП.

Следует учесть, что тонкоигольная биопсия ПЖ при проведении эндосонографии оказалась не информативной [6].

Важно, что минимальные изменения ПЖ, выявленные при проведении эндосонографии и других методов визуализации, могут быть связаны не только с ранним ХП. В этом отношении показательны результаты исследования В. Н. Stamm [17]. При анализе 112 случайно взятых аутопсий взрослых, не имевших диагностированной патологии ПЖ, получены результаты, которые представлены на рис. 6.

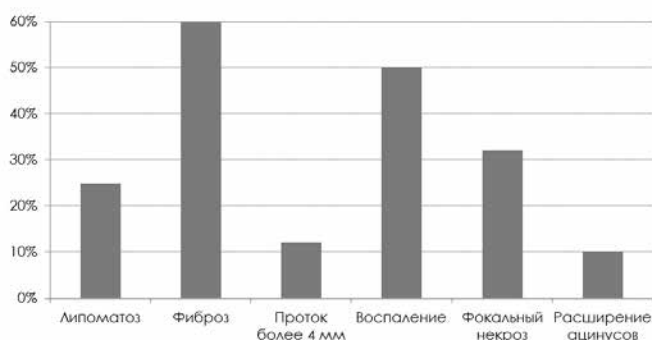


Рис. 6. Изменения ПЖ, выявленные при 112 аутопсиях при отсутствии известной патологии ПЖ (по В. Н. Stamm, 1984 [17]).

Следовательно, минимальные изменения ПЖ не обязательно обусловлены ранним ХП. Они могут быть связаны со стеатозом ПЖ, возрастом больного и другими причинами, например курением. Доказано, что курение способствует фиброзу ПЖ (рис. 7) [19]. Авторы проанализировали результаты аутопсии 11 пациентов, не имевших клинических проявлений патологии ПЖ.

Функциональные тесты при раннем ХП также не всегда информативны. Так, G. Ketwaroo et al. [9] провели ретроспективное одноцентровое когортное

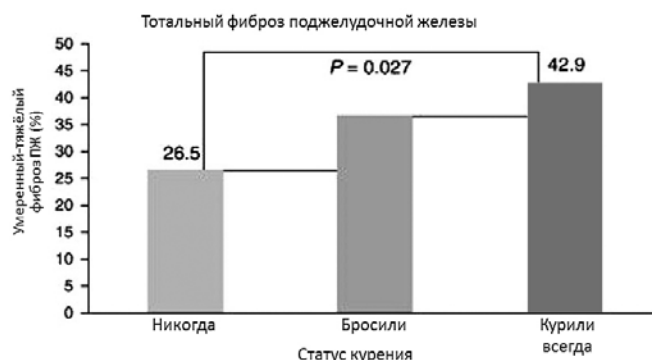


Рис. 7. Изменения ПЖ, выявленные при 111 аутопсиях при отсутствии клинических проявлений патологии ПЖ в зависимости от курения (по E. J. van Geenen et al., 2011 [19]).

исследование и обследовали 116 пациентов с подозрением на ХП (есть клиника, но нет изменений ПЖ при визуализации). Пациентам выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография с секретинном. У 27 больных диагностирована ВНПЖ, у 7 — наблюдение провести не удалось. На протяжении 4,8 года у 9 из 27 пациентов с ВНПЖ развился ХП. У 89 пациентов ВНПЖ не выявлена, у 19 из них наблюдение не проведено. При более длительном периоде наблюдения (7 лет) у 2 больных без ВНПЖ диагностирован ХП. Чувствительность магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с секретинном в диагностике раннего ХП составила 82%, специфичность — 86%, позитивный предсказательный уровень — 45%, негативный предсказательный уровень — 97%.

По результатам эндоскопического функционального теста с секретинном ВНПЖ диагностирована у 8 из 27 пациентов с ранним ХП и у 1 обследованного из контрольной группы. Чувствительность теста в диагностике раннего ХП составила 66%, специфичность — 98%. Позитивный предсказательный уровень — 95%, негативный предсказательный уровень — 85% [10].

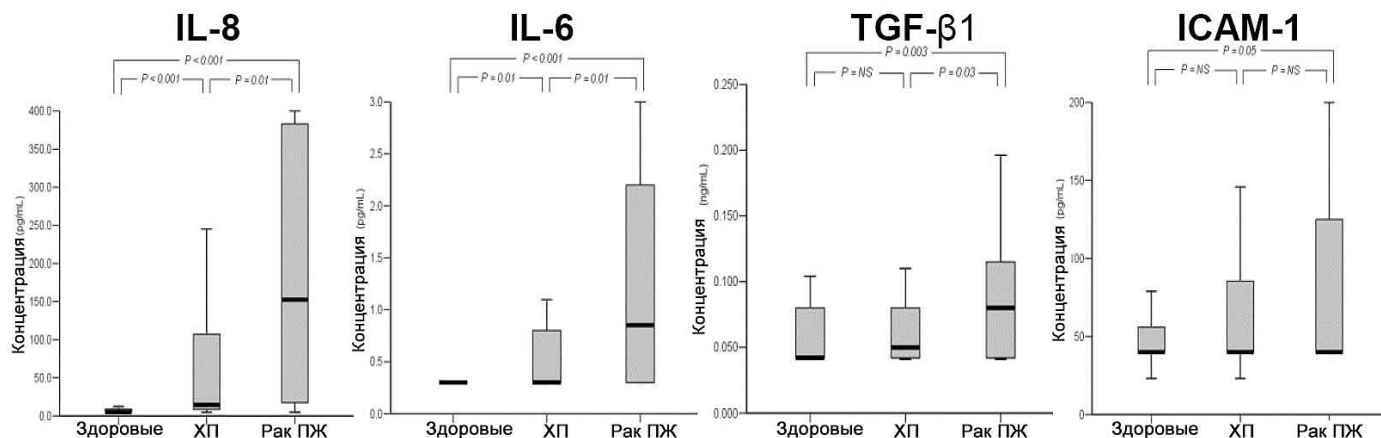


Рис. 8. Концентрация интерлейкинов в секрете ПЖ (по K. W. Noh et al., 2006 [13]). Примечания. IL — интерлейкин; TGF β 1 — трансформирующий фактор роста β 1; ICAM-1 — молекула клеточной адгезии 1.

Данные литературы свидетельствуют о возможности использования биомаркеров для диагностики раннего ХП. K. W. Noh et al. изучали концентрацию цитокинов в панкреатическом соке, который получали из двенадцатиперстной кишки после введения секретина. Ученые обследовали 118 пациентов с панкреатической болью и группу контроля. Только концентрация интерлейкина 8 достоверно отличалась у здоровых индивидуумов и больных ХП ($p=0,011$), раком ПЖ ($p=0,044$), у здоровых и при наличии патологии ПЖ ($p=0,007$). Индивидуальная концентрация отдельных цитокинов при ХП существенно не различалась по сравнению с раком ПЖ (рис. 8) [13].

В. К. Abu Dayyeh et al. [4] изучали концентрацию простагландина E_2 в панкреатическом секрете у 10 больных ХП, 25 пациентов с минимальными изменениями ПЖ (ранним ХП) и 10 здоровых волонтеров. Простагландин E_2 является мощным медиатором воспаления, а также регулирует профибротическую активность панкреатических звездчатых клеток. Доказано, что концентрация простагландина E_2 в секрете ПЖ повышается как при установленном диагнозе ХП, так и при раннем ХП (рис. 9), т. е. этот показатель может служить маркером раннего ХП.



Рис. 9. Концентрация простагландина E_2 в панкреатическом соке при минимальных изменениях ПЖ и ХП (по В. К. Abu Dayyeh et al., 2015 [4]).

Таким образом, диагностика раннего ХП сложна на практике. Необходимо продолжать поиск доступных и информативных методов диагностики (возможно, эластографии ПЖ, оценки кровотока ПЖ, других биомаркеров и т. д.). Современный подход к диагностике ХП, в т. ч. раннего ХП, представлен на рис. 10.

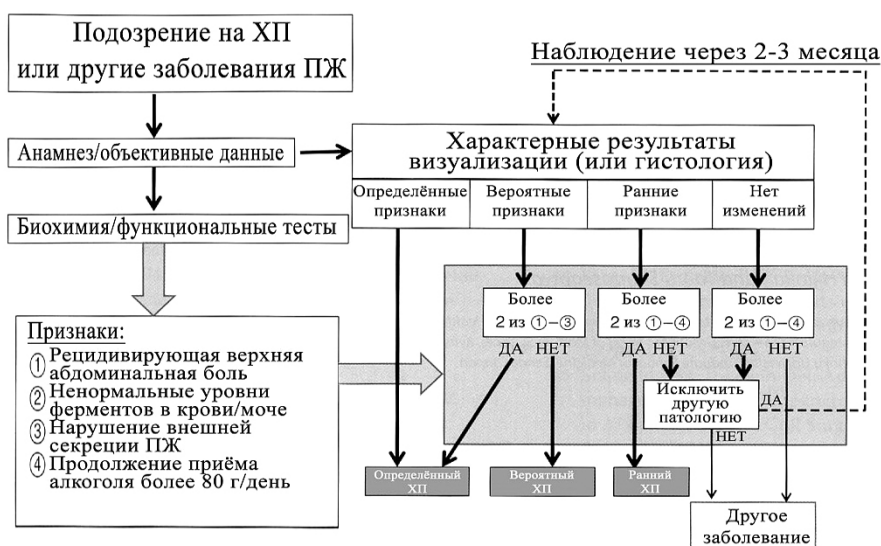


Рис. 10. «Дорожная карта» диагностики ХП (по Н. G. Beger et al., 2018 [18]).

Повышают риск прогрессирования изменений ПЖ от раннего до определенного ХП злоупотребление алкоголем и курение. Следовательно, важно рекомендовать пациентам с ранним ХП отказаться от курения и употребления алкоголя. Следует контролировать внешне- и внутрисекреторную функцию ПЖ для своевременного назначения заместительной терапии. Оптимальным было бы назначение антифибротических средств. В настоящее время доказана возможность торможения фиброза ПЖ средствами, представленными в табл. 2.

Больным с ранним ХП целесообразно проводить оценку функционального состояния ПЖ. При выявлении ВНПЖ необходимо назначение заместительной ферментной терапии во избежание формирования трофологической недостаточности

Таблиця 2

Средства, тормозящие активность звездчатых клеток ПЖ (по Н. G. Beger et al., 2018 [18])

Антиоксиданты	Витамин Е, N-ацетилцистеин, оксипуринол, L-цистеин, эллаговая кислота, сальвианоловая кислота
Ингибиторы цитокинов	TGF- β : антитела к TGF- β , галофугинон, Saiko-keishi-to TNF- α : антитела к TNF- α , растворимые рецепторы к TNF- α , пентоксифиллин
Противовоспалительные агенты	Ингибиторы протеаз (камостат мезилат), IS-741
Модуляция сигнальных клеток	Ингибиторы митогенактивируемой протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы C, троглитазон (лиганд рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами γ)
Ингибиторы ангиотензина	Каптоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II)
Витамин А	Ретинол, ретиноловая кислота

и для коррекции дефицита макро- и микроэлементов, витаминов. Безусловно, оптимальным препаратом, признанным во всём мире в качестве «золотого стандарта» заместительной терапии, является Креон. Препарат одобрен FDA, имеет обширную доказательную базу [14, 15]. Эффективность и безопасность Креона основаны на высокой активности ферментов и на его минимикросферической форме выпуска, которая обеспечивает оптимальное смешивание с химусом и большую площадь соприкосновения с ним, беспрепятственный пассаж препарата через привратник. Кроме того, энтеросолюбильное покрытие каждой минимикросферы защищает панкреатин от инактивации хлористоводородной кислотой и пепсином, близкое

к физиологическому высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке. Раннее назначение Креона может предотвратить развитие таких проявлений ВНПЖ, как гиповитаминозы, остеопороз, сердечно-сосудистая патология вследствие дислипидемии, саркопении и др. Дозы Креона должны соответствовать степени ВНПЖ. Так как при раннем ХП идёт речь о лёгкой недостаточности, то могут быть назначены дозы по 10 тыс. ЕД FIP с каждым приёмом пищи, а при прогрессировании ВНПЖ дозы должны быть увеличены в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В заключение приводим высказывание Гете: «Человек должен верить, что непонятное можно понять; иначе он не стал бы размышлять о нём».

Литература:

1. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Фоменко П. Г. «Роковая цепочка»: и в панкреатологии тоже. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 5. С. 76 –86.
2. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. Автор композиции Я. С. Циммерман. 4-е изд., доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
3. Практическая гепатология. Под ред. акад. РАМН Н. А. Мухина. Материалы «Школы гепатолога», проводимой на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева ММА им. И. М. Сеченова. Москва, 2004. 294 с.
4. Abu Dayyeh B. K., Conwell D., Buttar N. S., Kadilaya V., Hart P. A., Baumann N. A. Pancreatic juice prostaglandin E2 concentrations are elevated in chronic pancreatitis and improve detection of early disease. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015. Vol. 2, No 6. P. e72.
5. Howes N. R., Lerch M. M., Greenhalf W. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2, No 3. P. 252–261.
6. Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Abdulkader-Nallib I., Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J. E. Endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle biopsy (FNB) with the Procore™ needle provides inadequate material for the histological diagnosis of early chronic pancreatitis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2018. Vol. 110, No 8. P. 510–514.
7. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., Sata N. Evidence based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51, No 2. P. 85–92.
8. Ito T., Kataoka K., Irisawa A., Hirota M., Miyakawa H., Okazaki K. Prospective follow-up study of the patients with early CP or possible CP (The final report of the RCIPD chaired by Shimosegawa T). *The RCIPD Report*. 2015. Vol. 145. P. e9. (In Japanese) Presented by Shimosegawa T. “Clinical diagnostic criteria for early chronic pancreatitis.” Presentation at the international (IAP/EPC/APA/JPS) chronic pancreatitis guidelines working group meeting; the 47th meeting of the Japanese pancreatic society. Sendai, Japan, 6 August 2016 (In English).
9. Ketwaroo G., Brown A., Young B. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No 8. P. 1360–1366.
10. Lara L. F., Takita M., Burdick J. S., DeMarco D. C., Pimentel R. R., Erim T., Levy M. F. A study of the clinical utility of a 20-minute secretin-stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables. *Gastrointest. Endosc.* 2017. Vol. 86, No 6. P. 1048–1055.

11. 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.
12. Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Nakano E., Kume K., Inui A., Shimizu T., Takeyama Y., Nio M., Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No 1. P. 152–160.
13. Noh K. W., Pungpapong S., Wallace M. B., Woodward T. A., Raimondo M. Do cytokine concentrations in pancreatic juice predict the presence of pancreatic diseases? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4, No 6. P. 782–789.
14. Pancreatitis: medical and surgical management. Ed. D. B. Adams. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.
15. Pancreatology: a clinical casebook. Eds.: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.
16. Sheel A. R. G., Baron R. D., Sarantis I., Ramesh J. The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for 'indeterminate', 'suggestive', 'possible' and 'early' chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 7. P. 774–784.
17. Stamm B. H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathol.* 1984. Vol. 15, No 7. P. 677–683.
18. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Eds.: H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
19. Van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., van der Peet D. L., Bloemena E., Mulder C. J. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106, No 6. P. 1161–1166.
20. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.
21. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T. International consensus statements on early chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 516–527.
22. Wilcox C. M., Yadav D., Ye T., Gardner T. B., Gelrud A., Sandhu B. S. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13, No 3. P. 552–560.

УДК 616.37-002.2-07-036.8

doi: 10.33149/vkp.2019.03.03

RU Ранний хронический панкреатит: возможен ли клинический диагноз?

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

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: хронический панкреатит, ранний панкреатит, диагностика, визуализация, функциональное состояние поджелудочной железы, биомаркеры, лечение

В статье обсуждается «роковая цепочка» в панкреатологии, особое внимание уделяется одному из малоизученных «звеньев» в этом ряду — раннему хроническому панкреатиту (ХП), соответствующему латентному периоду ХП (персистирование воспаления с наличием биомаркеров ХП, которое не соответствует диагностическим критериям доказанного или позднего ХП, а также появление признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в виде снижения результатов функциональных тестов до 70%

нормы). Представлены характеристики различных этапов течения заболеваний поджелудочной железы, обосновывающие целесообразность выделения на практике диагноза раннего ХП. Рассматриваются преимущества и недостатки использования в практической деятельности диагноза «раннего ХП»: «за» — возможность своевременной диагностики, выявление больных с повышенным риском рака ПЖ; «против» — отсутствие специфической антифибротической, противовоспалительной терапии, увеличение финансовых расходов, отсутствие влияния на клинический исход. Авторы приводят положения Международного консенсуса, посвященные раннему ХП, и перечисляют современные диагностические критерии этого заболевания, разработанные Японским обществом панкреатологов. Проанализированы достоинства и недостатки инструментальных и лабораторных методов диагностики, в том числе вероятных биомаркеров раннего ХП (интерлейкина 8, простагландина E₂). Приведены наиболее целесообразные терапевтические тактики ведения больных ранним ХП, в том числе — коррекция внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы, а также применение антифибротических средств.

UA Ранній хронічний панкреатит: чи можливий клінічний діагноз?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. Є. Клочков¹,
Г. М. Лукашевич¹, В. С. Рахметова², П. Г. Фоменко¹

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: хронічний панкреатит, ранній панкреатит, діагностика, візуалізація, функціональний стан підшлункової залози, біомаркери, лікування

У статті обговорюється «фатальний ланцюжок» у панкреатології; особлива увага приділяється однієї з маловивчених «ланок» в цій низці — ранньому хронічному панкреатиту (ХП), що відповідає латентному періоду ХП. Наведена характеристика різних етапів перебігу захворювань підшлункової залози, які обґрунтовують доцільність виділення на практиці діагнозу раннього ХП (персистування запалення з наявністю біомаркерів ХП, яке не відповідає діагностичним критеріям доведеного або пізнього ХП, а також поява ознак зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у вигляді зниження результатів функціональних тестів до 70% норми). Розглядаються переваги та недоліки використання у практичній діяльності діагнозу «раннього ХП»: «за» — можливість своєчасної діагностики, виявлення хворих із підвищеним ризиком раку ПЖ; «проти» — відсутність специфічної антифібротичної, протизапальної терапії, збільшення фінансових витрат, відсутність впливу на клінічний результат. Автори наводять положення Міжнародного консенсусу, присвячені ранньому ХП, і розглядають сучасні діагностичні критерії цього захворювання, розроблені Японським товариством панкреатологів. Проаналізовані переваги та недоліки інструментальних і лабораторних методів діагностики, зокрема ймовірних біомаркерів раннього ХП (інтерлейкіну 8, простагландину E₂). Наведено найбільш доцільні терапевтичні тактики ведення хворих на ранній ХП, зокрема корекція зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції підшлункової залози, а також застосування антифібротичних засобів.

EN Early chronic pancreatitis: is a clinical diagnosis possible?

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. Ye. Klochkov¹,
G. M. Lukashevich¹, V. S. Rachmetova², P. G. Fomenko¹

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: chronic pancreatitis, early pancreatitis, diagnosis, visualization, functional state of the pancreas, biomarkers, treatment

A “fatal chain” in pancreatology is discussed in the present article; peculiar attention is paid to an early chronic pancreatitis (CP), being one of the little-studied “links” in this range and corresponding to the latent period of CP (persistence of inflammation with the presence of biomarkers of CP, which does not meet the diagnostic criteria of proven or late CP, as well as the appearance of signs of exocrine pancreatic insufficiency in the form of reduced functional test results to 70% of normal). Features of the different stages of the pancreatic diseases’ course are presented, substantiating a need for a practical identification of the “early CP” diagnosis: “for” — the possibility of timely diagnosis, the identification of patients with an increased risk of prostate cancer; “against”: the lack of specific antifibrotic, anti-inflammatory therapy, an increase in financial costs, no impact on the clinical outcome. Advantages and disadvantages of using the “early CP” diagnosis in practice are considered. The authors cite the provisions of the International Consensus on early CP, and list the current diagnostic criteria for this disease elaborated by the Japanese Pancreas Society. Advantages and disadvantages of the instrumental and laboratory diagnostic methods are analyzed, including probable early CP biomarkers (interleukin 8, prostaglandin E₂). The most suitable therapeutic tactics for management of patients with early CP are presented, including correction of the exocrine and endocrine pancreatic function, as well as the use of antifibrotic drugs.

Хронический панкреатит: о некоторых современных положениях, указанных в классификациях последних лет

Т. Н. Христин¹, А. И. Федив², Д. А. Гонцарюк²

¹Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, классификации, осложнения, балльная оценка тяжести течения

Существует достаточное количество клинических классификаций хронического панкреатита (ХП), однако в связи со сложностью и разнообразием клинической картины и диагностических возможностей в практической медицине они не используются в полном объеме [4].

Анализируя многочисленные классификации (больше 40), можно выделить клинические классификации, составленные с учетом характера болевого синдрома; морфологические классификации, учитывающие локализацию и характер морфологических изменений патологического процесса; этиологические и патогенетические; классификации, использующие смешанные принципы построения; международные классификации болезней.

В *международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10)* выделяют следующие рубрики:

1. Хронический алкогольный панкреатит (шифр K86.0).
2. Другие виды панкреатита (шифр K86.1) (инфекционный ХП, хронический рецидивирующий, наследственный, идиопатический, аутоиммунный).
3. Кисты поджелудочной железы (ПЖ) (K86.2).
4. Псевдокисты ПЖ (K86.3).
5. Другие доказанные заболевания ПЖ (K86.8) — атрофия, литиаз, фиброз, цирроз, панкреатический инфантилизм, некроз (жировой, асептический). При этом исключается кистозно-фиброзная болезнь (E84); низидиобластома (D13.7); панкреатическая стеаторея (K90.3).
6. Панкреатическая стеаторея (K90.3).

В *международной классификации болезней и причин смерти 11-го пересмотра (МКБ-11)* выделяют следующие рубрики относительно болезней ПЖ:

DC50 Кистозные болезни ПЖ.

DC50.0 Киста ПЖ.

Исключено — врожденная киста ПЖ (LB21).

DC50.1 Псевдокиста ПЖ.

DC50.Y Другие определенные кистозные болезни.

DC50.Z Кистозные болезни ПЖ, неопределенные.

DC51 Острый панкреатит.

Определение. Воспаление ПЖ с острым началом. В легких случаях наступает выздоровление без осложнений; тяжелые случаи ассоциируются с высокой летальностью вследствие системных осложнений, независимо от проводимой интенсивной терапии.

Исключено:

Цитомегаловирусный панкреатит.

Панкреатит вследствие вирусного паротита.

DC51.1 Острый идиопатический панкреатит.

Определение. Острый панкреатит, этиологию которого невозможно определить. Диагноз устанавливают после исключения алкогольной, желчнокаменной и другой возможной этиологии.

DC51.2 Острый алкогольно-индуцированный панкреатит.

Определение. Острый панкреатит, ассоциированный с употреблением алкоголя. Хотя употребление алкоголя является основной причиной данного заболевания, диагноз следует устанавливать после исключения других этиологических факторов.

DC51.3 Острый билиарный панкреатит.

Определение. Острый панкреатит, ассоциированный с желчными камнями. Диагностируется после исключения других этиологических факторов. Вероятной причиной считают рефлюкс желчи в панкреатический проток вследствие обструкции камнем сосочка двенадцатиперстной кишки.

DC51.3 Острый медикаментозно-индуцированный панкреатит.

Определение. Острый панкреатит, вызванный назначением медикаментозного препарата. Острый панкреатит могут вызвать некоторые диуретики, антибиотики, эстрогеносодержащие контрацептивы, азатиоприн и др.

DC51.4 Наследственный острый панкреатит.

Определение. Рецидивирующее острое воспаление ПЖ, характеризующееся эпизодами интенсивной боли в животе. С таким панкреатитом связаны генетические мутации. Начало заболевания характерно для лиц до 20 лет, однако встречается в любом возрасте.

DC51.5 Обострение ХП.**DC51.Y** Другой определенный острый панкреатит.**DC51.Z** Острый панкреатит, неопределенный.**DC52** ХП.

Исключено:

Муковисцидоз.

Панкреатическая стеаторея.

DC52.1 Кальцифицирующий панкреатит.

Определение. Воспаление ПЖ, требующее немедленного медицинского вмешательства и госпитализации в течение приступа, и при котором соли кальция откладываются в мягких тканях, вызывая затвердение.

DC52.2 Парадуоденальный панкреатит.

Определение. Воспаление в пространстве между головкой ПЖ (медиально) и нисходящей частью двенадцатиперстной кишки (латерально). Хронический воспалительный процесс в заднекраниальном отделе головки ПЖ, где пересекаются выводные протоки ПЖ и холедоха в желобе стенки двенадцатиперстной кишки.

DC52.3 Наследственный ХП.

Определение. Редкая форма ХП с началом в детском возрасте. При исключении более раннего начала и медленного клинического течения, морфологических признаков и лабораторных данных не отличается от алкогольного ХП.

DC52.4 Хронический алкогольно-индуцированный панкреатит.**DC52.5** Хронический идиопатический панкреатит.

Определение. Воспаление ПЖ, характеризующееся рецидивирующей или постоянной болью в животе, не связанное с известными факторами риска.

DC52.6 Тропический панкреатит.

Определение. Редкое заболевание с началом в детском или юношеском возрасте, наблюдается преимущественно в тропических странах и характеризуется болью в животе, стеатореей и фиброкалькулезной панкреатопатией на фоне хронического неалкогольного панкреатита. При обычном ХП значительно чаще сочетается с калькулезом или раком ПЖ.

DC52.Y Другой определенный ХП.**DC52** ХП, неопределенный.**DC53** Аутоиммунный панкреатит.

Определение. Редкое заболевание, характеризующееся хроническим неалкогольным панкреатитом, проявляется болью в животе, стеатореей и обструктивной желтухой, поддается лечению кортикостероидами. Существует два типа аутоиммунного панкреатита. Первый тип наблюдается у мужчин пожилого возраста, ассоциируется с поражением других органов и повышением уровня иммуноглобулина G4 (IgG4). Другой тип диагностируется с одинаковой частотой у мужчин и женщин, манифестирует

в более раннем возрасте и не сочетается с поражением других органов или повышением уровня иммуноглобулина G4 (IgG4).

DC54 Обструктивный панкреатит.

Определение. Обструкция в воспаленной ПЖ, требующая немедленного медицинского вмешательства и госпитализации в течение приступа. Имеет много причин и симптомов, проявляющихся в случае, когда панкреатические ферменты (трипсин) назначаются для переваривания пищи, но активируются в ПЖ вместо просвета тонкой кишки.

DC55 Некоторые специфические заболевания.**DC55.0** Атрофия ПЖ.**DC55.1** Вторичная панкреатическая недостаточность.**DC55.2** Панкреатическая стеаторея.**DC55.Z** Некоторые специфические заболевания ПЖ.**DC5Y** Другие определенные заболевания ПЖ.**DC5Z** Болезни ПЖ, неопределенные.

Разработанные в Украине стандарты диагностики и лечения включают европейские и мировые рекомендации относительно использования классификаций. Чаще в клинической практике применяется Марсельско-Римская классификация с уточнениями Я. С. Циммермана и Н. Б. Губергриц (2002) [13].

Согласно данной классификации по этиологическим факторам различают первичный и вторичный ХП. По особенностям морфологических изменений заболевание верифицируют как кальцифицирующий, обструктивный, воспалительный, индуративный (фиброзно-склерозирующий), гиперферментный ХП. Различают следующие клинические варианты: непрерывно-рецидивирующий, болевой, псевдотуморозный, латентный (безболевой) и сочетающийся с другими заболеваниями. В последние 10–15 лет в Украине проводится ряд исследований, направленных на изучение роли других заболеваний внутренних органов в механизмах развития коморбидности/мультиморбидности ХП. Так, изучаются патогенетические моменты прогрессирования заболевания при его сочетании с ишемической болезнью сердца [2, 3, 14], ХОЗЛ [8], ожирением [12], сахарным диабетом [6, 9], метаболическим синдромом [1, 10] и гастроэнтерологическими заболеваниями [11].

В представленной классификации выделены периоды обострения и ремиссии, характер функциональных нарушений (различают ХП с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ, а также ХП с нарушением эндокринной функции (гиперинсулинизм, гипопункция инсулярного аппарата)). Дается классификация степени тяжести (легкая, средней тяжести, тяжелая). К осложнениям отнесены кровотечения, шок, плевропульмональные расстройства, острая почечная и печеночная недостаточность, панкреатогенная энцефалопатия, гепатиты и нефриты, кардиомиопатия, динамическая кишечная непроходимость, абсцесс печени, механическая желтуха, гипокальциемия, ДВС-синдром, диабетическая кома.

К осложнениям, которые требуют обязательного совместного наблюдения с хирургом, отнесены кисты, псевдокисты, асцит, стриктура панкреатических протоков и/или общего желчного протока, дуоденальный стеноз, рак ПЖ.

Следует отметить, что клиницисты положительно оценивают предложенную в 2007 г. классификацию M-ANNHEIM, поскольку она в полном объеме освещает клиническое течение ХП с точки зрения этиологических и патогенетических механизмов. Расшифровывается название классификации следующим образом: Multiple — многофакторная, Alcohol — алкоголь, Nikotine — никотин, Nutrition — питание, Heredity — наследственность; Efferent pancreatic ducts factors — факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и выделение секрета; Immunologic factors — иммунологические факторы; Miscellaneous and metabolic factors — разнообразные другие метаболические факторы.

Отличием диагностических критериев алкогольного панкреатита в предложенной классификации является включение пациентов согласно дозе потребления алкоголя. Введена градация умеренного потребления, поскольку длительное потребление малых и средних доз также является фактором риска развития ХП.

Классификация M-ANNHEIM является максимально приближенной к клинике, учитывает этиологию, стадию ХП, состояние внутрисекреторной и внешнесекреторной функции ПЖ, тяжесть течения, осложнения, характеризуется простотой и может быть использована в качестве инструмента для решения как терапевтических, так и хирургических задач.

В данной классификации рассматривается роль наследственных факторов, способствующих развитию наследственного, тропического и семейного, а также идиопатического панкреатита с ранними и поздними проявлениями. Факторами, влияющими на диаметр панкреатических протоков и выделение секрета, считаются pancreas divisum; кольцевидная ПЖ и другие аномалии; блокада протоков ПЖ (например, опухолью); посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ; дисфункция сфинктера Одди. Подчеркивается, что иммунологические факторы вызывают аутоиммунный панкреатит, панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена, ассоциированный с воспалительными заболеваниями (например, первичный билиарный цирроз печени). Различные метаболические факторы могут способствовать развитию ХП, в том числе медикаментозного и токсического (гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, лекарственные и токсические препараты). Это весьма важно для проведения профилактических мероприятий.

В зависимости от симптоматики, клинические стадии ХП представлены бессимптомной фазой и ХП с клинической манифестацией. Бессимптомная фаза представлена субклиническим ХП, протекающим с периодом без симптомов (диагностируется он случайно при аутопсии, операции) и обозначается буквой «а».

Острый панкреатит, когда первый эпизод может быть началом ХП, обозначается буквой «b».

Острый панкреатит с тяжелыми осложнениями обозначается буквой «с».

Следует отметить, что пациенты с первым эпизодом острого панкреатита (при отсутствии ХП), однако с факторами риска (алкогольный анамнез), относятся к стадии «0a», а при отсутствии морфологических и функциональных изменений со стороны ПЖ — к «0b». Если имеется соответствующая симптоматика (например, кальцификация ПЖ), то таких больных относят к стадии «1a».

Диагноз ХП с клинической манифестацией устанавливается при клинических проявлениях. При этом различают определенные стадии.

I стадия характеризуется абдоминальной болью без панкреатической недостаточности: а) рецидив острого панкреатита (между эпизодами острого панкреатита боль отсутствует); б) рецидивирующая либо постоянная боль (в том числе и между эпизодами острого панкреатита); с) I a/b характеризует течение ХП с тяжелыми осложнениями.

II стадия характеризуется экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ: а) изолированная внешнесекреторная (или внутрисекреторная) недостаточность ПЖ (без боли); б) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность ПЖ (с болевым синдромом); с) II a/b — стадия с тяжелыми осложнениями. Следовательно, вторая стадия характеризуется как эндо-, так и экзокринной недостаточностью как с абдоминальным болевым синдромом, так и без него. Как правило, сначала развиваются симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Манифестация функциональной недостаточности с симптоматикой сахарного диабета встречается редко (иногда при алкогольном и тропическом панкреатите).

III стадия характеризуется экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ в сочетании с абдоминальной болью: а) экзокринная и эндокринная недостаточность железы (с болью, требующей применения анальгетиков); б) стадия с тяжелыми осложнениями.

IV стадия характеризуется изменениями интенсивности болевого синдрома (стадия «перегорания» ПЖ): а) экзокринная и эндокринная недостаточность железы при отсутствии боли без тяжелых осложнений; б) экзокринная и эндокринная недостаточность железы при отсутствии боли, но с тяжелыми осложнениями. При этой стадии абдоминальная боль может совсем исчезнуть или значительно уменьшиться (чаще после 10 лет). Считается, что данная клиника обусловлена фиброзом и развитием функциональной недостаточности. Кроме того, причиной может быть деструкция нервных элементов тканей органа.

Важным моментом можно считать включение в классификацию «определенного» и «возможного» панкреатита (диагностические критерии были разработаны в 1997 году в Цюрихе). К «определенному» панкреатиту отнесены кальцификация ПЖ, умеренные или тяжелые изменения панкреатических протоков железы (согласно Кембриджской классификации); значительно выраженная

экзокринная недостаточность ПЖ (например, стеаторея, значительно уменьшающаяся при лечении ферментными препаратами); типичная для ХП гистологическая картина.

Диагностировать «возможный» панкреатит позволяет наличие одного или нескольких из следующих критериев: легкие изменения структуры протоков; псевдокиста(ы) — постоянная или рецидивирующая; патологические результаты функциональных тестов (показателей фекальной эластазы 1, секретинового теста, секретин-панкреазиминового теста); эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста на толерантность к глюкозе).

В данную классификацию введена категория «пограничный» ХП. Это ХП, протекающий с типичной симптоматикой, но при отсутствии критериев «возможного» и «определенного». Диагностируется при развитии первого эпизода острого панкреатита в случае наличия или отсутствия следующих факторов: семейный анамнез с указанием на заболевания ПЖ в семье и у ближайших родственников; наличие факторов риска, указанных в классификации М-ANNHEIM. Пациентов, относящихся к данной категории, необходимо тщательно обследовать и наблюдать с целью своевременного выявления ранних симптомов заболевания, используя при этом эндоскопическую эхографию.

Согласно классификации М-ANNHEIM введена балльная оценка особенностей течения ХП, его тяжести. Балльная оценка разработана по примеру таковой при болезни Крона и некоторых заболеваниях печени. Она помогает определиться с тактикой лечения и оценить прогноз. После заполнения оценочной балльной системы М-ANNHEIM баллы суммируются. Сумма баллов составляет индекс тяжести. Так, градация панкреатической боли проводится по сумме баллов и по необходимости назначения наркотических анальгетиков. К примеру, если выставляется 2 балла, то необходимо назначать наркотические анальгетики (за рубежом наркотические средства применяют более широко). Если при этом регистрируются периодические панкреатические атаки острого панкреатита, то выставляется 3 балла. Таким образом, в сумме тяжесть абдоминального болевого синдрома оценивается в 5 баллов.

Важно, что к расчету индекса тяжести отнесены хирургические вмешательства на ПЖ и все тяжелые осложнения, начиная с первых клинических проявлений вплоть до всего анамнестического периода. Если у пациента было 2 и более тяжелых осложнений, то каждое из них отдельно должно включаться в расчет индекса тяжести.

Поскольку тесты, оценивающие внешнесекреторную функцию ПЖ, недостаточно чувствительны для выявления легкой и умеренной экзокринной недостаточности, то периодическое послабление стула в сочетании с панкреатическим характером испражнений (даже при нормальных показателях тестов) трактуется как секреторная недостаточность и оценивается 1 баллом. Доказано, что эндокринная недостаточность должна оцениваться 2 баллами.

Такие тяжелые осложнения, как асцит, кровотечение, псевдоаневризма, стеноз двенадцатиперстной

кишки, стеноз холедоха различной степени, панкреатический свищ оцениваются в 1 и 2 балла, поскольку они обратимы.

Осложнения, указывающие на необратимость морфологических изменений в ПЖ (тромбоз воротной, селезеночной вен с портальной гипертензией или без нее, рак ПЖ), оцениваются 4 баллами.

Рассматривая вопрос об осложнениях, хотелось бы остановиться на пересмотренных положениях Атлантской классификации острых панкреатитов и их осложнений, внесенных Международной рабочей группой в 2012 г., поскольку они важны и для общетерапевтической практики. Согласно данным положениям различают 2 типа острого панкреатита: интерстициальный отечный и некротический [5, 7].

Диагноз некротического панкреатита устанавливается в случае некроза паренхимы железы, некроза перипанкреатических тканей или в случае их сочетания. Реже встречается только некроз перипанкреатических тканей и совсем редко — только некроз железы.

Дано определение тяжести течения. Различают острый панкреатит *средней тяжести* — когда отсутствует органная недостаточность и локальные или системные осложнения; острый панкреатит *умеренной тяжести* характеризуется наличием транзиторной органной недостаточности, локальными или системными осложнениями; *тяжелый* острый панкреатит характеризуется транзиторной органной недостаточностью, поэтому пациенты имеют одно или более локальных осложнений.

На развитие тяжести органной дисфункции влияют респираторная, кардиоваскулярная система и быстрота развития острой почечной недостаточности. К локальным осложнениям отнесены острые перипанкреатические скопления жидкости, псевдокисты ПЖ, острые постнекротические скопления жидкости, отграниченный очаг панкреонекроза (стерильный или инфицированный). Клинически на наличие локальных осложнений указывают повторные эпизоды боли в животе, повторные повышения температуры тела, активности ферментов ПЖ, прогрессирование органной дисфункции или развернутая картина сепсиса (летальность при этом может достигать 80%).

Следует подчеркнуть, что термины «панкреатический абсцесс» и «интрапанкреатическая киста» не включены в классификацию 2012 г.

В данной классификации выделены две фазы развития осложнений: *ранняя* (в течение первой недели) и *поздняя* (разворачивается в сроки от недели до месяца). В первую фазу активизируется «цитокиновая буря», которая приводит к синдрому воспалительного ответа на повреждение с развитием органной дисфункции или полиорганной недостаточности. В поздней стадии развивается полиорганная патология с локальными очагами повреждения, что обуславливает негативный прогноз. Важно, что первая фаза диагностируется по клинике, а вторая — морфологически — на основе данных КТ с контрастным усилением и учетом клинической стадии.

Важным изменением в данной классификации является классификация различных панкреатических

Таблиця 1

Оценочная балльная система M-ANNHEIM (для оценки тяжести ХП)

Особенности ХП		Оценка, пункты
Боль		
При отсутствии лечения боли нет	Нет необходимости в назначении лекарств от боли	0
Рецидивирующий острый панкреатит	Между эпизодами острого панкреатита боли нет	1
Боль исчезает при назначении препаратов	При приеме анальгетиков и/или проведении эндоскопического лечения боль исчезает	2
Периодическая боль	Существуют периоды, когда боль отсутствует, независимо от наличия или отсутствия медикаментозного лечения; возможны эпизоды острого панкреатита	3
Постоянная боль	Больные постоянно жалуются на боль, независимо от проводимого лечения; возможны эпизоды острого панкреатита	4
Контроль боли		
Нет необходимости в назначении лекарственных средств		0
Необходимы ненаркотические или слабо наркотические анальгетики		1
Необходимы сильные опиоидные анальгетики или эндоскопическое вмешательство		2
Хирургические вмешательства		
Хирургическое вмешательство на ПЖ по любым показаниям		4
Экзокринная недостаточность ПЖ		
Отсутствие экзокринной недостаточности		0
Наличие легкой, умеренной или необъективной экзокринной недостаточности, не требующей ферментной заместительной терапии		1
Доказанная экзокринная недостаточность (по данным функциональных тестов) или тяжелая панкреатическая недостаточность, подтвержденная количественным исследованием жира в кале (>7 г жира/24 ч), который исчезает или значительно уменьшается при приеме ферментных препаратов		2
Эндокринная недостаточность		
Отсутствие сахарного диабета		0
Наличие сахарного диабета		4
Структурные изменения ПЖ по результатам визуализации (согласно Кембриджской классификации)		
Норма		0
Сомнительный ХП		1
Легкие изменения		2
Умеренные изменения		3
Тяжелые изменения		4
Тяжелые осложнения со стороны внутренних органов		
Отсутствие осложнений		0
Обратимые изменения		2
Необратимые изменения		4

Индекс тяжести ХП M-ANNHEIM

Индекс тяжести	Соответствующая степень тяжести	Пункты
M-ANNHEIM A	Минимальная	0–5
M-ANNHEIM B	Умеренная	6–10
M-ANNHEIM C	Средняя	11–15
M-ANNHEIM D	Выраженная	16–20
M-ANNHEIM E	Тяжелая	Больше 20

скоплений. При остром интерстициальном отечном панкреатите скопления, не имеющие контрастной капсулы, считаются *острыми перипанкреатическими жидкостными скоплениями*. При образовании капсулы их называют *псевдокистами*. Такой процесс длится 4 недели. В свою очередь, некротический панкреатит без капсулы в течение первой недели диагностируется как *острые некротические скопления*, а в последующем при наличии капсулы диагностируется как *отграниченный некроз*. Для правильной стратегии и тактики ведения больного необходимо проводить

ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию для установления наличия нежидкостного некротического компонента.

Таким образом, в предложенных классификациях рассматриваются вопросы, связанные с этиологией, патогенезом, клиникой, в том числе осложнений, прогнозом как острого панкреатита, так и ХП (что еще раз подчеркивает ответственность врачей терапевтических и хирургических специальностей за здоровье и жизнь пациента при определении стратегии и тактики их лечения).

Литература:

1. Гонцарюк Д. А., Христич Т. Н., Телеки Я. М. Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1 (87). С. 123–128.
2. Гонцарюк Д. О., Федів О. І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. Чернівці: Видавництво БДМУ, 2016. 196 с.
3. Гонцарюк Д. О., Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту. *Практична ангіологія*. 2012. № 3–4 (52–53). С. 26–32.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., Ротар А. В. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 49-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов, Будапешт, июнь-июль 2017). *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. № 4 (37). С. 4–13.
5. Десятерик В. І., Крикун М. С., Францев В. П. Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання. *Здоров'я України. Тематичний випуск. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2017. № 4 (46). С. 40–41.
6. Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 47–51.
7. Кошель А. П., Дроздов Е. С., Дибина Т. В. Псевдокисты поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита: диагностическая и лечебная тактика. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. № 3 (36). С. 50–56.
8. Телеки Я. М., Христич Т. Н., Дудка Ю. О. Влияние лечения на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и оксидативного стресса при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим панкреатитом. *The Unity of Science*. 2015. August. С. 200–205.
9. Ферфецкая Е. В., Пиц Л. О. Качество жизни больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 52–55.
10. Христич Т. Н. Значимость гормонов жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения. *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 1 (38). С. 4–9.
11. Христич Т. Н. О сочетанном течении хронического панкреатита с заболеваниями гастродуоденальной зоны. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 4 (33). С. 5–10.
12. Христич Т. Н. Персистенция хронической воспалительной реакции, ее роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. *Лікарська справа*. 2014. № II (1131). С. 3–10.
13. Щербініна М. Б. 11-й перегляд Міжнародної класифікації хвороб. Хвороби жовчного міхура, міліарного тракту та підшлункової залози. *Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія»*. 2017. № 4 (46). С. 46–47.
14. Gontsaryuk D. A., Hristich T. N. Clinical features of comorbid chronic pancreatitis and chronic heart failure. *Pancreatology. Abstracts of Combined EPC & IAP Meeting*. 2014. P. 103.

УДК 616.37-002.2(048.8)
doi: 10.33149/vkr.2019.03.04

RU Хронический панкреатит: о некоторых современных положениях, указанных в классификациях последних лет

Т. Н. Христич¹, А. И. Федив², Д. А. Гонцарюк²

¹Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, классификации, осложнения, балльная оценка тяжести течения

В статье представлена информация о классификациях панкреатита (как хронического, так и острого), близких к клинической практике. В первую очередь освещен вопрос, касающийся непосредственно врачебной практики, — это классификация болезней и причин смерти (МКБ-11) с выделением соответствующих рубрик относительно болезней поджелудочной железы. Проводится анализ общих положений, указанных в классификации М-ANNHEIM (2007) и в Марсельско-Римской классификации с уточнениями Я. С. Циммермана и Н. Б. Губергриц (2002), использующейся клиницистами в Украине. Представлена балльная оценка определения степени тяжести хронического панкреатита согласно классификации М-ANNHEIM. Приведены дефиниции терминов «острый идиопатический панкреатит», «острый алкогольно-индуцированный панкреатит», «острый билиарный панкреатит», «острый медикаментозно-индуцированный панкреатит», «наследственный острый панкреатит». Особое внимание уделено наследственному, тропическому, аутоиммунному и обструктивному панкреатиту. Приведены критерии, определяющие степень тяжести, стадию заболевания; рассмотрены нюансы терминов «определенный», «возможный», «пограничный» хронический панкреатит. Дано определение некротического панкреатита, перечислены возможные локальные (острое перипанкреатическое скопление жидкости, образование псевдокисты поджелудочной железы, острое постнекротическое скопление жидкости, отграниченный очаг панкреонекроза) и системные осложнения. Подчеркнуто отсутствие терминов «панкреатический абсцесс» и «интрапанкреатическая киста» в классификации (2012). Авторы обратили внимание гастроэнтерологов, терапевтов, семейных врачей на необходимость прогнозирования развития осложнений, опасных для жизни пациента.

УДК 616.37-002.2(048.8)
doi: 10.33149/vkr.2019.03.04

UA Хронічний панкреатит: про деякі сучасні положення, вказані у класифікаціях останніх років

Т. М. Христич¹, О. І. Федів², Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, класифікації, ускладнення, бална оцінка тяжкості перебігу

У статті наведено інформацію про класифікації панкреатиту (як гострого, так і хронічного), наближені до клінічної практики. Насамперед висвітлено питання, яке безпосередньо стосується лікарської практики, — це класифікація хвороб та причин смерті (МКХ-11) із висвітленням рубрик про захворювання підшлункової залози. Проведено аналіз загальних положень, які вказані у класифікації М-ANNHEIM (2007) та у Марсельско-Римській класифікації з уточненнями Я. С. Циммермана і Н. Б. Губергриц (2002), що використовується клініцистами в Україні. Представлена бална оцінка визначення ступеня тяжкості хронічного панкреатиту відповідно до класифікації М-ANNHEIM. Наведено дефініції термінів «гострий ідіопатичний панкреатит», «гострий алкоголь-індукований панкреатит», «гострий біліарний панкреатит», «гострий медикаментозно-індукований панкреатит», «спадковий гострий панкреатит». Особливу увагу приділено спадковому, тропічному, аутоімунному і обструктивному панкреатиту. Наведено критерії, що визначають ступінь тяжкості, стадію захворювання; розглянуто нюанси термінів «певний», «можливий», «примежевий» хронічний панкреатит. Дано визначення некротичному панкреатиту, перераховані можливі локальні (гостре перипанкреатичне скупчення рідини, формування псевдокісти підшлункової залози, гостре постнекротичне скупчення рідини, відмежований осередок панкреонекрозу) і системні ускладнення. Підкреслено відсутність термінів «панкреатичний абсцес» і «інтрапанкреатична кіста» в класифікації (2012). Автори звернули увагу гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів на необхідність прогнозування розвитку ускладнень, які загрожують життю пацієнта.

EN Chronic pancreatitis: some modern provisions indicated in classifications of the last years

T. N. Hristich¹, O. I. Fediv², D. O. Hontsariuk²

¹Chernovtsy National University n. a. Y. Fedkovych

²Bukovinian State Medical university, Chernovtsy, Ukraine

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, classifications, complications, score evaluation of the course severity

The article provides information about classifications of pancreatitis (both chronic and acute) close to clinical practice. The issue directly related to medical practice is highlighted, such as classification of diseases and causes of death (ICD-11), with appropriate headings for pancreatic diseases. The analysis of the general provisions indicated in the M-ANNHEIM classification (2007) and in the Marseilles-Rome classification with amendments by Ya. S. Tsimmerman and N. B. Gubergits

(2002), used by the Ukrainian physicians, is analyzed. The article consist a special scale for determining the severity of chronic pancreatitis according to the classification M-ANNHEIM. The definitions of acute idiopathic pancreatitis, acute alcohol-induced pancreatitis, acute biliary pancreatitis, acute drug-induced pancreatitis, and hereditary acute pancreatitis are given. Special attention is paid to hereditary, tropical, autoimmune and obstructive pancreatitis. Criteria determining the severity, stage of the disease are given, the characteristics of the terms “defined”, “possible”, “borderline” chronic pancreatitis are considered. The definition of necrotic pancreatitis is written; possible local complications (acute peripancreatic fluid accumulations, pancreatic pseudocyst, acute postnecrotic fluid accumulations, delimited focus of pancreatic necrosis) and systemic complications are listed. The absence of the terms “pancreatic abscess” and “intrapaneatic cyst” in the classification (2012) is emphasized. The authors drew attention of gastroenterologists, therapists, family doctors to the need for prediction of the development of complications that threaten patients’ life.

Клинический случай рака поджелудочной железы

М. Канкия, И. Джикия, Г. Мцкерашвили, Г. Цуцхубая

Медицинский центр «Вивамеди»

Тбилисский государственный университет им. Иванэ Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, диагностика, хирургическое лечение, клиническое наблюдение, сосудистая анатомия

Злокачественная опухоль поджелудочной железы (ПЖ) — нередкое явление. На сегодняшний день Международным агентством по исследованию опухолей (International Agency for Research of Cancer — IARC) обнаружено около 18 млн случаев злокачественных процессов, среди них около половины миллиона случаев приходится на рак ПЖ. Так, заболевание превращается в глобальную проблему. Интересно, что мужчины болеют этим видом рака намного чаще, чем женщины. Самая распространенная форма рака ПЖ — это аденокарцинома — внутрипротоковый рак, который развивается из эпителия панкреатического протока или из ацинуса ПЖ.

Причиной высокой смертности от рака ПЖ является то, что клинически он проявляется только в осложненном состоянии. Одним из наиболее часто подтверждаемых клинических признаков считается желтуха. Раковая опухоль головки ПЖ прорастает в общий желчный проток или в фатеров сосочек и в двенадцатиперстную кишку, блокируя желчные пути.

Диагностика заболевания требует высокотехнологичных исследований. Первый шаг — это, конечно же, эхоскопическое исследование брюшной полости, но необходимо отметить, что ультрасонография не отличается высокой чувствительностью к определенному виду рака, поэтому для определения уровня блокировки желчных путей необходима магнитно-резонансная томография с холангиографией и контрастированием. Контрастирование помогает исключить прорастание раковой опухоли в сосуды и продумать тактику операции. Если опухоль прорастает в фатеров сосочек или двенадцатиперстную кишку, обязательно нужно сделать эндоскопию с биопсией. Большую помощь для определения точной локализации и размеров рака оказывает эндоскопическая эхоскопия.

Компьютерная томография также очень информативна, но есть случаи, когда она не показывает опухоль маленького размера. Так что магнитно-резонансная томография с контрастированием является «золотым стандартом».

Морфологическое изучение раковой опухоли дает важную информацию — этим путем исключают доброкачественные опухоли и предварительно определяют масштаб операции, хотя морфологическое исследование до операции часто невозможно, так как проведение биопсии связано с большими трудностями.

Рак ПЖ, однозначно, требует хирургического вмешательства. Вмешательство может быть как паллиативным, так и радикальным. В случае радикальной операции полностью иссекают рак и региональные лимфатические узлы. Трудность указанной операции заключается в анатомическом расположении ПЖ. Орган связан со многими большими и важными сосудами, позади него проходят воротная вена и селезеночная вена, нижняя полая вена, верхняя мезентериальная вена и артерия, аорта, чревный ствол и др. Техническое отделение раковой опухоли от этих структур представляет собой сложную задачу. Поэтому считается, что хирургия ПЖ — это один из самых сложных разделов хирургии.

В нашей клинике осуществляют подобные операции. После иссечения рака пациенты проходят курс химиотерапии.

Во время операционного лечения рака ПЖ важно провести масштабную лимфодиссекцию (иссечение лимфатических узлов). Не должно остаться региональных (близлежащих) лимфатических узлов, чтобы предотвратить дальнейшие постоперационные осложнения.

Ученые института рака Даны-Фарбер (Dana-Farber Cancer Institute) из штата Массачусетс (США) обнаружили несколько ранних симптомов, которые помогают определить рак ПЖ на его ранней стадии, когда он подлежит лечению. В частности, рост числа нескольких аминокислот может быть признаком заболевания на его ранней стадии.

Актуальность

Согласно литературным данным последнего десятилетия, рак ПЖ — распространенная болезнь. Нами представлен клинический случай опухоли тела ПЖ, которая проросла в чревный ствол.

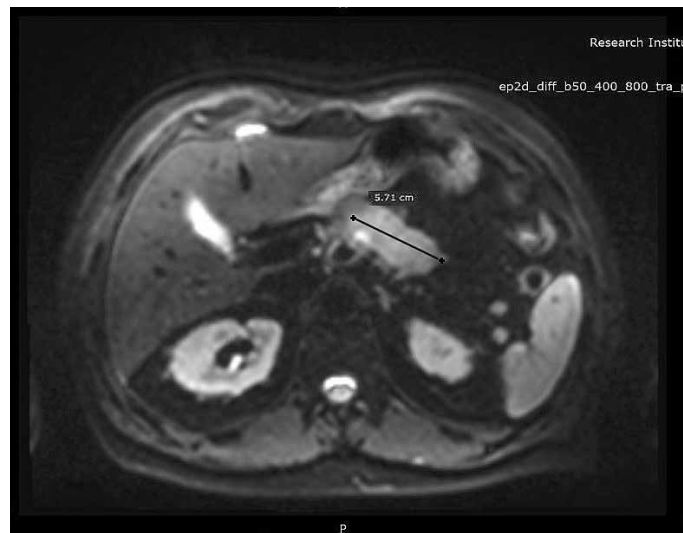
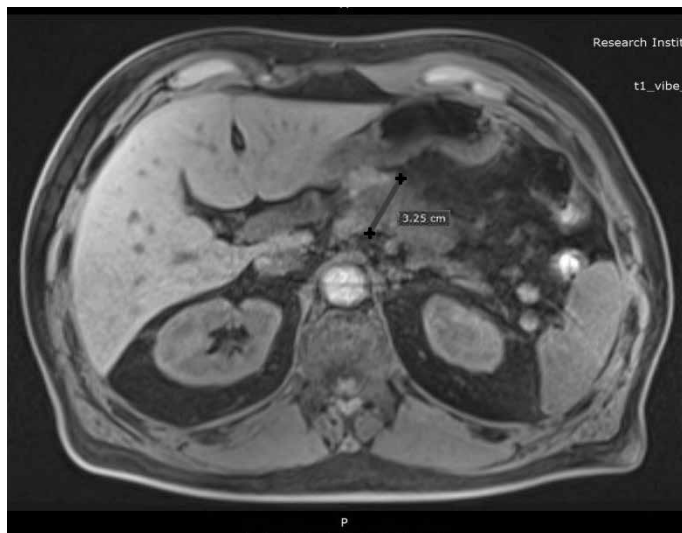


Рис. 1. Пациент З. В., 60 лет. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости до операции. Предполагаемый диагноз: рак ПЖ.

Цель — описание клинического случая.

Материалы и методы

Пациент З. В., мужчина 60 лет, проживающий в г. Батуми, поступил в клинику с жалобами на общую слабость, боль и тяжесть в эпигастрии, правой подреберной дуге и поясничной области, тошноту с эпизодами рвоты. Плохо себя чувствует на протяжении 1 месяца, из-за чего обратился в клинику.

Объективно: пульс 88 в минуту, ритмичный, натянутый, артериальное давление 135/90 мм. рт. ст., тоны сердца четкие, ритмичные. Pulmo: везикулярное дыхание, при пальпации живот немножко натянутый, чувствительный мезогастриум. В правой подреберной области пальпируется плотное образование. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка в норме.

Онкомаркеры: СЕА — 2,22 мг/мл (норма 0–5,5).

СА19.9 — 1,88 мг/мл (норма 0–27).

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: поперечные размеры печени не увеличены. Внутривенные и внешние желчные пути не расширены. Поперечные размеры селезенки в пределах нормы, контуры — прямые, резкие, гомогенная структура. У ворот селезенки проявляется несколько лимфатических узлов размером 0,8 см. Контуры ПЖ неравномерные и неяркие, негетерогенная структура, хвост не дифференцируется. В области тела выявляется негетерогенное образование длиной 5,7 см и шириной 3,2 см. Структура головки в пределах нормы.

Образование распространено в стенках селезеночной и воротной вены. Верхняя брыжеечная артерия проходит в толщину образования, где достоверная визуализация его стенок не осуществляется.

Исследование брюшной полости внутривенным контрастированием: ПЖ проявляется во всей длине. Размеры соответствуют норме. Контуры неяркие, негетерогенная паренхима. В области хвоста и головки — гиподенсивное образование размером 51×22 мм, неправильной формы и с неяркими контурами. Указанное образование распространяется ретроперитонеально и плотно примыкает к зоне

бифуркации чревного ствола. Общая печеночная артерия выделяется из чревного ствола, а правая печеночная — из верхней брыжеечной артерии.

Описание операции

В области тела ПЖ — опухолевое образование 4–5 см, которое проросло в чревный ствол и в левый надпочечник. Ветви чревного ствола представлены левой артерией желудка, артерией селезенки, общей печеночной артерией. Из общей печеночной артерии выходит левая печеночная артерия и гастродуоденальная артерия, правая печеночная артерия выходит из верхней брыжеечной артерии. Кишки, брюшина являются интактными.

Интраоперационный диагноз: рак тела ПЖ, проросший в чревный ствол.

Последовательное описание операции

Операция прошла под общей эндотрахеальной анестезией.

Был разрезан малый сальник, проведена диссекция рыхлой ткани гепатодуоденальной связки, визуализированы элементы связки, общая печеночная артерия, открыта большая сальниковая сумка, мобилизован большой сальник. Провели мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру, в результате чего удалось визуализировать нижнюю полую вену и аорту.

Хирурги провели диссекцию парааортальной и паракавальной тканей.

Визуализированы чревный ствол и верхняя брыжеечная артерия. Проведено вскрытие связки Трейтца, мобилизовано тело ПЖ. Ультразвуковым скальпелем Harmonic осуществили дистальную резекцию ПЖ в 2,5 см от опухоли и наложили швы.

Чревный ствол был рассечен и завязан в месте его выхода из аорты. Была также рассечена общая печеночная артерия, проведен контроль кровотока после снятия зажима из унесенных ветвей общей печеночной артерии. Из верхней брыжеечной артерии через панкреатодуоденальную и гастродуоденальную артерии кровь поступала в левую печеночную артерию с достаточным давлением. Была завязана отводящая культя общей печеночной артерии, проведена резекция левой желудочной

артерії і її ветвей рядом з кривизною желудка, мобілізовані зв'язки селезенки, тіло і хвіст ПЖ. Хирурги розсекли ліві желудочно-сальникові суди і короткі суди желудка. Також були розсечені і зав'язані артерії і вени лівого надпечічника, препарат був иссечен одним блоком.

Гистоморфологія: дуктальна аденокарцинома

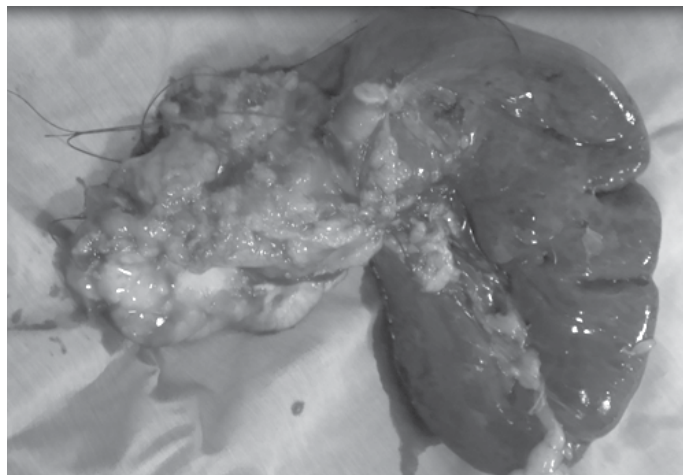


Рис. 2. Операційний матеріал (препарат).

УДК 616.37-006.6-036

doi: 10.33149/vkp.2019.03.05

RU Клинический случай рака поджелудочной железы

М. Канкия, И. Джикия, Г. Мцкерашвили, Г. Цуцхубая

Медицинский центр «Вивамеди»,
Тбилисский государственный университет им. Иванэ Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, диагностика, хирургическое лечение, клиническое наблюдение, сосудистая анатомия

Представлено описание клинического случая опухоли тела поджелудочной железы, которая проросла в чревный артериальный ствол. Пациент был спасен благодаря сосудистому варианту правой печеночной артерии, которая являлась ответвлением верхней брыжеечной артерии.

Пациент З. В., 60 лет, обратился в клинику с жалобами на боль и тяжесть в животе, общую слабость. При операции была обнаружена опухоль тела поджелудочной железы размером 4–5 см. Опухоль проросла в чревный артериальный ствол и левый надпочечник.

Во время оперативного вмешательства было проведено рассечение рыхлой ткани печеночно-дуоденальной

операционного материала № 672.

Постоперационный период прошел спокойно.

Мы представили описание клинического случая рака ПЖ, который интересен тем, что у пациента был обнаружен анатомический сосудистый вариант — правая артерия печени выходила из верхней брыжеечной артерии.

Если бы не эта сосудистая особенность, то иссечение раковой опухоли, проросшей в чревный ствол, стало бы губительным для пациента. То, что правая артерия печени выходила из верхней брыжеечной артерии, способствовало сохранению питания печени и спасению пациента.

Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Клиническую медицинскую проверку прошел на 3-м, 6-м и 11-м месяце. Пациент практически здоров, чувствует себя хорошо, работоспособен.

Вывод

Данный случай интересен тем, что правая артерия печени выходила из верхней брыжеечной артерии, и такое расположение питающих артерий печени фактически обусловило успешный исход операции.

связки. Хирурги осуществили мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру, в результате чего удалось визуализировать следующие кровеносные сосуды: нижнюю полую вену, брюшную аорту, чревный артериальный ствол, верхнюю брыжеечную артерию. Хирурги вскрыли связку Трейтца и провели дистальную резекцию поджелудочной железы в 2,5 см от опухоли. Культи были сшиты «матрачным швом», чревный артериальный ствол был рассечен, ликвидировано сдавление, хирурги также провели рассечение общей печеночной артерии, после чего было проверено состояние кровотока в печени. Давления кровотока из гастродуоденальной и панкреатодуоденальной артерии было достаточно для поддержания нормального кровотока в левой печеночной артерии.

Результат морфологического исследования иссекаемой ткани — протоковая аденокарцинома.

При выписке из клиники состояние пациента было удовлетворительным. В следующем году он трижды проходил медицинское обследование. Отмечены удовлетворительное самочувствие и общее состояние, работоспособность сохранена.

Данный клинический случай представляет интерес, поскольку анатомический вариант правой печеночной артерии (которая являлась ответвлением верхней брыжеечной артерии) позволил спасти жизнь пациента.

УДК 616.37-006.6-036
doi: 10.33149/vkr.2019.03.05

UA Клінічний випадок раку підшлункової залози

М. Канкія, І. Джикія, Г. Мцкєрашвілі, Г. Цуцхубая
Медичний центр «Вівамеді»,
Тбіліський державний університет ім. Іване Джавахішвілі, Тбілісі, Грузія

Ключові слова: рак підшлункової залози, діагностика, хірургічне лікування, клінічне спостереження, судинна анатомія

Представлено опис клінічного випадку пухлини тіла підшлункової залози, яка проросла в черевний артеріальний стовбур. Пацієнт був врятований завдяки анатомічному варіанту правої печінкової артерії, яка була відгалуженням верхньої брижової артерії. Пацієнт З. В., 60 років, звернувся в клініку зі скаргами на біль і важкість у животі, загальну слабкість. При операції була виявлена пухлина тіла підшлункової залози розміром 4–5 см. Пухлина проросла в черевний артеріальний стовбур і лівий наднирник. Під час оперативного втручання було проведено розтин пухкої тканини печінково-дуоденальної зв'язки. Хірурги здійснили мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером, в результаті чого вдалося візуалізувати такі кровоносні судини: нижню порожнисту вену, черевну аорту, черевний артеріальний стовбур, верхню брижову артерію. Хірурги розкрили зв'язку Трейтца і провели дистальну резекцію підшлункової залози у 2,5 см від пухлини. Кукса була зшита «матрацним швом», черевний артеріальний стовбур був розсічений, ліквідовано стиснення, хірурги також провели розтин загальної печінкової артерії, після чого перевірили стан кровотоку у печінці. Тиску кровотоку з гастродуоденальної і панкреатодуоденальної артерії було достатньо для підтримки нормального кровотоку у лівій печінковій артерії. Результат морфологічного дослідження висіченої тканини — протокова аденокарцинома. При виписці з клініки стан пацієнта був задовільним. Наступного року він тричі проходив медичне обстеження. Відзначено задовільне самопочуття і загальний стан, працездатність збережена.

Даний клінічний випадок є цікавим, оскільки анатомічний варіант правої печінкової артерії (яка була відгалуженням верхньої брижової артерії) дозволив врятувати життя пацієнта

EN Clinical case of pancreatic cancer

M. Kankia, I. Jikia, G. Mtskherashvili, G. Cucxubaia
Medical Center "Vivamed" I Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia

Key words: pancreatic cancer, diagnosis, surgical treatment, clinical case, vascular anatomy

Description of a case of pancreas body tumor, which was grown into celiac trunk, is presented. The patient was saved due to anatomy of right hepatic artery, which was a branch of superior mesenteric artery. Patient Z. V, 60 years old, came to the clinic with such complaints as pain, heaviness in abdomen and waist area, weakness. 4–5 cm tumor of pancreas body was detected during surgery. The tumor had grown into celiac trunk and into left adrenal gland. The friable tissue of hepato-duodenal ligament was dissected during the surgery. The surgeons mobilized duodenum using Koxer technique. As a result of this manipulation, the following blood vessels were visualized: inferior vena cava and abdominal aorta, celiac trunk, superior mesenteric artery. Surgical team opened ligament of Treitz and excised pancreas 2.5 cm away from the tumor distally. The stump was sewed with "mattress stitch", celiac trunk was sectioned and entangled, surgeons also dissected common hepatic artery. After section they checked blood supply of liver. The pressure of blood flowing from gastro-duodenal and pancreato-duodenal artery was enough for providing normal blood flow in the left hepatic artery. Morphological result of the excised tissue — Ductal adenocarcinoma (No 672). The patient's state was satisfactory when he left the clinic. He underwent medical check-up three times next year. He feels well, his state of health is normal. Patient is capable of working. This case is interesting due to the anatomy of right hepatic artery (which was a branch of superior mesenteric artery) that saved patient's life.

Проблемные вопросы учения о хроническом гастрите

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова

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

Ключевые слова: хронический гастрит, дефиниция, история изучения, этиология, патогенез, диагностика, лечение

*Болезнь стара, и ничего в ней не меняется,
меняемся мы, по мере того как учимся распознавать то,
что ранее не было доступно пониманию.
Ж. Н. Шарко (1825–1893) [12].*

Дефиниция. Мы рассматриваем хронический гастрит — ХГ (chronic gastritis) как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание желудка с хроническим, медленно прогрессирующим течением, в основе которого лежит специфический воспалительный процесс с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией его слизистой оболочки и нейтрофильным компонентом, указывающим на его активность, и с развитием дисрегенераторных, дис- и атрофических изменений, приводящих к его секреторной недостаточности, проявляющейся гипо- и ахлоргидрией и желудочной ахилией [15].

Краткая история учения о ХГ. Учение о ХГ берет свое начало с 1808 г., когда известный французский врач Ф. Бруссэ (F. Broussais) — участник наполеоновских войн — установил наличие грубых морфологических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) у погибших в боях солдат и офицеров наполеоновских войск, которые при жизни предъявляли жалобы на различные желудочные симптомы [29].

Однако спустя 30 лет выяснилось, что обнаруженные Ф. Бруссэ морфологические изменения в СОЖ являются результатом посмертного самопереваривания тканей желудка активным желудочным соком. Это стало причиной того, что диагноз ХГ (по образному высказыванию Ю. И. Фишзон-Рысса [12]) приобрел *«плохую репутацию»* и на долгие десятилетия исчез из употребления. Вместо ХГ, начиная с 1879 г., стали пользоваться диагнозом *«нервная диспепсия»* (nervose dyspepsie), или *«невроз желудка»*, рассматривая его как функциональный патологический процесс, не имеющий морфологического субстрата [36].

В 1928 г. G. E. Konjetzny предпринял новую попытку доказать наличие у ХГ морфологических изменений в резецированных желудках по поводу язвы и рака, разработав методику, предотвращающую возможность посмертного повреждения

тканей желудка желудочным соком [35], но из-за допущенных им методических ошибок его исследования не были восприняты медицинским сообществом.

Только в 1947 г. с внедрением в клиническую практику полужестких гастроскопов, позволяющих проводить прижизненную прицельную биопсию из различных отделов СОЖ, диагноз ХГ как клинко-морфологическое понятие был «восстановлен в своих правах» [40].

Важным этапом в развитии учения о ХГ стало доказательство присутствия в антральном отделе СОЖ эндокринных клеток, вырабатывающих *гормон гастрин* — мощный физиологический стимулятор кислотообразования в желудке, — сделанное английскими физиологами R. A. Gregory и H. J. Trasy в 1963 г. [32]. Они установили химическую структуру (формулу) гастрина и синтезировали его аналог — пентагастрин, с помощью которого сейчас изучают секреторную функцию желудка.

Распространенность ХГ составляет 15–30% в общей популяции и 80–85% среди всех заболеваний желудка [2, 12, 17, 21], — это самое распространенное гастроэнтерологическое заболевание.

Учитывая связь определенных форм (типов) ХГ с развитием язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка (РЖ), проблему ХГ следует рассматривать как чрезвычайно важную, имеющую большое медико-социальное значение.

I. Этиология. Мы считаем обоснованным *различать причинные и предрасполагающие факторы развития ХГ*. К последним мы относим злоупотребление крепкими алкогольными напитками и курением, систематические грубые диетические погрешности и т. п. Они сами по себе не могут стать причиной ХГ, но способствуют его развитию [2, 6, 17, 31, 44].

В 1983 г. австралийские ученые J. R. Warren и B. J. Marshall обнаружили в желудке больных ХГ (а затем и у больных ЯБ) *ранее неизвестную*

бактерию, названную впоследствии *Helicobacter pylori* (Hr) [43].

Было установлено, что Hr — это грамотрицательная микроаэрофильная спиралевидная бактерия, имеющая на одном своем конце 4–5 жгутиков, благодаря которым она способна быстро передвигаться в надэпителиальной слизи в поисках оптимальных условий для существования в СОЖ. Hr — это неинвазивный микроб, жизнедеятельность которого ограничена исключительно желудочным компартментом. Вне желудка Hr может существовать только **в очагах желудочной метаплазии** (участках нарушения процессов клеточного обновления).

«Возраст» Hr, согласно последним данным, не превышает 50 тыс. лет. В неблагоприятных для существования условиях спиралевидные формы Hr (helical-like) превращаются в кокковидные (coccoid-like), которые утрачивают репродуктивную способность, но обеспечивают устойчивость в несвойственных для их обитания обстоятельствах [4].

На поздних стадиях эволюции часть Hr приобрела «островок патогенности» (pathogenicity-associated island — PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК. Полагают, что его появление является результатом горизонтальной передачи «островка» от какого-то другого микроорганизма [4, 11]. В PAI сосредоточены гены цитотоксичности: *cag A* (cytotoxin associated gene A), *vac A* (vacuolating associated cytotoxin A), *ice A* (induced by contact with epithelium) и *bab A* (blood group associated binding adhesion). Наиболее важным маркером цитотоксичности (патогенности) признан ген *cag A* [45].

Hr-инфекция широко распространена: до 60% населения земного шара инфицировано этими бактериями. Так, в развитых странах Европы и Северной Америки Hr инфицировано 35–50% популяции, а в развивающихся странах Африки, Азии и Латинской Америки — более 90%, в России — 70–90% [24, 26]. Однако клинические последствия их жизнедеятельности в виде различных гастродуоденальных заболеваний встречаются лишь в 1% случаев [4]. До 70% людей, инфицированных Hr, — это здоровые бактерионосители, часто на протяжении всей жизни [28].

Сторонники ведущей роли Hr-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний утверждают, будто в желудке у Hr нет конкурентов, — только Hr, благодаря их уникальной способности к рекомбинантным мутациям, сумели адаптироваться к существованию в условиях высокой кислотности и ферментативной активности желудочного сока, обладающего бактерицидными свойствами. В случае обнаружения в желудке иной бактериальной микрофлоры они объявляют ее транзитной [4].

Чтобы проверить справедливость этого утверждения, нами был изучен современными методами микробиологического исследования микробный пейзаж желудка больных ХГ.

Был обследован 71 пациент с ХГ в различных возрастных категориях. Всего было выделено из биологических образцов 105 разнообразных бактерий, колонизирующих СОЖ при ХГ. Прицельную биопсию в антральном отделе желудка проводили после обработки ротовой полости антисептиком. С помощью стерильных щипцов гастродуоденоскопа забирали два биоптата из антрума и тела желудка, помещали их в 0,3–0,5 мл буферного физиологического раствора и немедленно (в течение 15 мин) доставляли в лабораторию.

Первичный посев исследуемых образцов на питательные среды проводили в соответствии с нормативными документами [7, 8]. С целью видовой идентификации выселенных микроорганизмов использовали стандартные питательные среды, тест-системы экспресс-диагностики фирмы «Lachema», «Biomerieux». Для подтверждения биологической сопоставимости штаммов в качестве дополнительных методов сравнивали их фенотипические (тинкториальные, культуральные, биохимические) признаки [1, 34], фаголизательность, чувствительность к антимикробным препаратам.

Нами было установлено, что в антруме желудка при ХГ различная микрофлора определяется в 80,3% случаев, в том числе в виде бактериальных ассоциаций — в 55,7%.

Преобладающими видами микрофлоры в антральном отделе желудка при ХГ оказались *Streptococcus spp.* (52,5%), обнаруженные в концентрации 4,4 Лг КОЕ/г, *Staphylococcus spp.* (23%) в концентрации 2,2 Лг КОЕ/г и грибы рода *Candida* (19,7%) в концентрации 1,7 Лг КОЕ/г. Hr были выявлены в 18% (3,3 Лг КОЕ/г). В среднем концентрация микробных клеток в биоптатах антрального отдела желудка при ХГ составила 3,4 Лг КОЕ/г [18].

При изучении патогенных свойств выделенной бактериальной микрофлоры у 27,3%±6,0% была установлена их уреазная активность, у 36,3%±3,5% — наличие природных или приобретенных в процессе адаптации к агрессивной среде желудка патогенных свойств, а у 45,5%±3,7% — резистентность к антибиотикам. Эти данные находят подтверждение как у нас в стране [22], так и за рубежом [27], и игнорировать их недопустимо. Выявленная в желудке разнообразная бактериальная мукозная микрофлора обладает адгезивностью и, в значительной части случаев, инвазивностью (в отличие от Hr) и патогенными свойствами и, вероятнее всего, может принимать участие в развитии инфекционно-воспалительного процесса в желудке (ХГ), наряду с Hr и без них.

Классификация любого заболевания (и в частности ХГ) периодически обновляется в связи с достижениями науки по выяснению особенностей его этиологии, патогенеза, морфологических изменений в пораженном органе, клинических проявлений.

Современный этап в классификации ХГ начался в 1989 г., когда несколько немецких ученых, объединенных в Рабочую группу общества

патологов, разработали новую классификацию ХГ, выделив 6 ее типов: 1) аутоиммунный ХГ (тип А); 2) бактериальный ХГ (тип В), ассоциированный с Нр-инфекцией; 3) смешанный ХГ (тип АВ); 4) химико-токсический ХГ (тип С); 5) лимфоцитарный ХГ; 6) особые формы ХГ (гранулематозный, эозинофильный, Крон-гастрит и инфекционный гастрит, исключая Нр). При этом авторы классификации предложили различать в диагнозе ХГ этиологическую и описательную составляющие, а также приводить его морфологическую характеристику [33, 41].

Именно эта классификация легла в основу принятой в августе 1990 г. на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Австралии (г. Сидней) т. н. **Сиднейской классификационной системы ХГ**, которая основывается на трех принципах: этиологическом (патогенетическом), получившем грамматическое название «префикс», топографическом («корень», или «ядро») и морфологическом («суффикс») [37].

Активность ХГ определяется морфологически — по выраженности нейтрофильного компонента в лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации СОЖ, которая указывает на наличие хронического воспалительного процесса. Кроме того, отмечают наличие и тип кишечной метаплазии в СОЖ [5].

Предлагается также полуколичественная оценка выраженности контаминации СОЖ Нр: слабая, умеренная, тяжелая.

По этиологии (или патогенезу) в классификации различают: 1) аутоиммунный ХГ (его этиология неизвестна); 2) Нр-ассоциированный ХГ; 3) идиопатический ХГ; 4) рефлюкс-гастрит оперированного желудка; 5) особые формы ХГ: гранулематозный, включая Крон-гастрит, саркоидоз и туберкулез; эозинофильный и лимфоцитарный ХГ, ассоциированный в части случаев с целиакией (глютеновой энтеропатией).

Атрофический ХГ в своем развитии проходит ряд стадий: неатрофический антральный ХГ, который со временем распространяется в антрокардиальном направлении, захватывая фундальный отдел желудка (антрокардиальная экспансия ХГ), а затем в течение многих лет постепенно развивается и прогрессирует атрофический процесс в СОЖ, поражая фундальный и антральный отделы СОЖ (тотальный атрофический ХГ), и, наконец, мультифокальный ХГ, предшествующий развитию РЖ. Атрофический процесс в СОЖ захватывает париетальные и главные клетки желудочных желез и сопровождается гипо- и ахлогидрией, желудочной ахилией и гипергастринемией.

В 1994 г. нами была опубликована статья с критикой отдельных положений «Сиднейской классификационной системы» ХГ [14]. Так, мы сочли целесообразным восстановить разграничение ХГ на типы А, В и С, поскольку они удачно отражают особенности их происхождения: тип А — аутоиммунный, тип В — бактериальный; тип С — химико-токсический (от слова chemical).

В химико-токсический ХГ (тип С) мы рекомендовали включить **лекарственный ХГ**, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Важнейшим дополнением к «Сиднейской классификационной системе» мы сочли включение двух новых разделов:

По функциональным критериям: 1) ХГ с сохраненной и повышенной секрецией и 2) ХГ с секреторной недостаточностью (умеренный, выраженный, тотальный).

По клиническим особенностям: 1) ХГ с болевым синдромом (gastritis dolorosa); 2) ХГ с диспепсическим синдромом и 3) ХГ латентного (бессимптомного) течения [14, 20].

Мы считаем, что отсутствие функционального и клинического разделов в Сиднейской классификации ХГ — это ее серьезный недостаток, а **утверждение, будто ХГ всегда протекает бессимптомно — ошибочным**, не соответствующим клиническим реалиям [2, 17, 21].

В 1996 году был опубликован Хьюстонский вариант Сиднейской классификации ХГ, подготовленный группой ведущих американских гастроэнтерологов-морфологов, в котором выделены три раздела: 1) тип гастрита; 2) этиологические факторы ХГ; 3) синонимы.

В первом его разделе предлагается различать: 1) неатрофический ХГ; 2) атрофический ХГ; 3) особые формы ХГ: а) химический; б) радиационный; в) лимфоцитарный; г) гранулематозный; д) инфекционный (исключая Нр). В качестве этиологических факторов неатрофического ХГ фигурируют Нр-инфекция и другие (?).

При аутоиммунном атрофическом фундальном ХГ, этиология которого неизвестна, обозначен его аутоиммунный патогенез. Причиной химического ХГ названы дуодено-гастральный рефлюкс (рефлюкс-гастрит), лекарства (НПВС) и другие химические раздражители. Этиологией радиационного ХГ служит лучевое поражение желудка. Среди возможных этиологических факторов лимфоцитарного ХГ указаны иммунные нарушения, Нр-инфекция и глютен, поскольку в 40% случаев эта форма (тип) ХГ сочетается с целиакией (глютеновой энтеропатией). Причиной гранулематозного ХГ могут стать болезнь Крона (Крон-гастрит), саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела в желудке. При эозинофильном ХГ имеют значение пищевые и другие аллергены, а при инфекционном ХГ — различные бактерии (исключая Нр), вирусы и патогенные грибы.

В перечне синонимов различных типов ХГ указаны: 1) при неатрофическом ХГ — антральный, поверхностный, диффузный, интерстициальный, **гиперсекреторный, тип В**; 2) при атрофическом аутоиммунном ХГ — фундальный, диффузный, ассоциированный с мегалобластной (В₁₂-дефицитной, пернициозной) анемией, **тип А**; 3) при химическом ХГ — реактивный, рефлюкс-гастрит, **тип С** и т. д.

Хьюстонский вариант классификации ХГ дополнен **визуально-аналоговой шкалой**, позволяющей уменьшить субъективность оценки морфологических изменений при различных типах ХГ. В ней указаны эталоны полуколичественной оценки гистологической картины СОЖ: ее лимфоплазмоцитарной и нейтрофильной воспалительной инфильтрации, степени (стадии) атрофического процесса, наличия и выраженности кишечной метаплазии СОЖ и ее контаминации Нр [30].

Таким образом, в Хьюстонский вариант классификации ХГ **оказались включены почти все рекомендованные нами дополнения в «Сиднейскую классификацию»**: 1) восстановлено разделение ХГ на типы А, В и С; 2) в состав химического ХГ дополнительно включен лекарственный ХГ, индуцированный длительным приемом НПВС; 3) в качестве одного из синонимов неатрофического антрального ХГ назван **гиперсекреторный** ХГ (функциональная его характеристика) [19].

В 2002 г. группа международных экспертов-морфологов по изучению атрофического процесса разработала новую морфологическую классификацию атрофического ХГ, выделив два ее основных типа: 1) неметапластический и 2) метапластический; в каждом из которых установлены три категории: 1) атрофия отсутствует; 2) неопределенная (неподтвержденная) атрофия; 3) атрофия подтвержденная.

При метапластическом типе атрофии наблюдается частичная или полная утрата желудочных желез, которые замещаются кишечным эпителием (кишечная метаплазия) или (реже) пилорическим эпителием. **При неметапластическом типе атрофии** желудочные железы сохранены, но существенно уменьшен объем железистой ткани — железы встречаются редко и, как правило, являются неглубокими; наблюдается фиброз и фибромускулярная пролиферация собственной пластинки СОЖ.

Кишечную и пилорическую метаплазию следует рассматривать как безусловный признак атрофического процесса в СОЖ.

По тяжести процесса оба типа атрофии подразделяются на три степени: 1) незначительная (легкая), когда утрачено менее 30% желудочных желез; 2) умеренная (30–60%); 3) тяжелая (более 60%) [13, 38].

Появление кишечной метаплазии в СОЖ является свидетельством перехода фенотипа желудочных желез к тонко- и толстокишечному фенотипу. При этом I тип — это тонкокишечная (полная) метаплазия, при которой в желудке появляются бокаловидные клетки, продуцирующие сиаломуцины, и клетки Панета; II тип отличается неполной кишечной метаплазией, характеризующейся наличием призматического эпителия и бокаловидных (goblet) клеток, секретирующих нейтральные или кислые сиаломуцины, а III тип представляет собой толстокишечную метаплазию, секретирующую сульфамуцины (клетки Панета отсутствуют) [3, 13].

Наконец, **в 2008 г. в основном та же группа экспертов-морфологов представила новую систему оценки атрофического процесса в желудке при ХГ**, получившую наименование «**система OLGA**» (Operative Link for Gastritis Assessment), основная цель которой — профилактика некардиального РЖ.

Реализуют ее путем получения трех биоптатов из антрума желудка и **двух** из его фундального отдела (тело и дно). В дальнейшем **определяют интегральный показатель: стадию и степень атрофического процесса в СОЖ.**

Стадию атрофии в СОЖ устанавливают с помощью **новой визуально-аналоговой шкалы**. Для этого необходимо в каждом из 5 полученных биоптатов оценить 10 правильно ориентированных желудочных желез и определить, сколько из них подверглось атрофии. Чтобы установить % атрофии, полученное число умножают на 10, а затем делят на 3 (по числу биоптатов, взятых из антрума) и на 2 (по числу биоптатов из тела желудка) и таким образом определяют средний % атрофии. После этого % переводят в баллы: 1) если нет атрофии — **«0 баллов»**; 2) при легкой атрофии (утрачено менее 30% желудочных желез) — **«1 балл»**; 3) при умеренной атрофии (30–60% атрофированных желез) — **«2 балла»**; 4) при тяжелой атрофии (более 60% атрофированных желез) — **«3 балла»**.

Согласно системе OLGA, **интегральным показателем морфологических признаков атрофического ХГ** и выраженности воспалительного процесса в СОЖ являются степень и стадия атрофического процесса.

Оценивая степень атрофического ХГ, определяют выраженность лимфоплазмоцитарной воспалительной инфильтрации и ее нейтрофильного компонента в СОЖ, а **стадию атрофического ХГ** устанавливают по выраженности атрофического процесса в СОЖ, которая делится на 4 степени — от 0 до 4 [39].

Преимуществами системы OLGA являются: 1) возможность определения стадии атрофического процесса, что позволяет объективизировать степень риска развития РЖ: чем выраженнее атрофический процесс и больше площадь поражения СОЖ, тем выше риск развития некардиального РЖ; 2) с ее помощью при оценке результатов (эффективности) лечебных мероприятий можно определить, насколько снизились степень воспалительного процесса и его активность после проведенного курса лечения [3].

III. В заключительной части статьи мы сочли оправданным **еще раз обсудить проблему соотношения диагноза «ХГ» с синдромом функциональной (гастроудоденальной) диспепсии — СФД (functional gastroduodenal disorders — FGD)** [16].

Согласно «**Римским критериям**», пересмотр которых был опубликован в 2006 г. (Римские критерии III), СФД — это функциональный клинический симптомокомплекс, не имеющий

морфологического субстрата, который характеризуется появлением эпигастралгии и диспепсических явлений, индуцированных приемом пищи и локализованных в подложечной области, ближе к срединной линии [42].

Важнейшим условием диагностики СФД является его разграничение с любыми органическими заболеваниями, являющимися причиной **органической диспепсии**. При перечислении органических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, исключающих диагноз СФД, которые сопровождаются органической диспепсией, авторы-составители Римских критериев называют ЯБ, РЖ, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и ее осложнения, хронический холецистит и хронический панкреатит. Обращает на себя внимание, что в этом перечне почему-то отсутствует ХГ — самый частый органический патологический процесс в гастроэнтерологической клинике. И это не случайное упущение. Авторы-составители утверждают, будто ХГ **всегда протекает бессимптомно**, а в случае появления при ХГ диспепсических явлений **рекомендуют диагностировать «ХГ с СФД»**, объединяя в одном диагнозе органический процесс (ХГ) с функциональным синдромом (СФД). При этом считают, что ХГ — это чисто морфологический диагноз, не сопровождающийся клиническими проявлениями. **Клиницисты, изучающие ХГ, хорошо знают, что это не так:** в значительной части случаев ХГ протекает и с болевым синдромом (*gastritis dolorosa*), и с диспепсическими явлениями [2, 12, 17, 21, 23].

Кроме того, как известно, чисто функциональных заболеваний в природе не существует: все они имеют свой морфологический субстрат (эквивалент) в виде нарушений клеточных мембран, ядерных и цитоплазматических органелл, рецепторного аппарата и др. [9]. Выдающийся клиницист и ученый В. Х. Василенко четко сказал об этом в своем блестящем по форме и содержанию афоризме:

«Функция без структуры немислима, а структура без функции бессмысленна» [10].

Любопытно отметить, что в истории учения о ХГ уже был длительный период (с 1879 по 1947 г.), когда вместо диагноза ХГ пользовались диагнозом **«нервная диспепсия»** (*nervose dyspepsie*) [36].

Можно с достаточным основанием предположить, что в скором времени концепция о чисто функциональных гастроинтестинальных расстройствах будет сдана в исторический медицинский архив, а **вместо диагноза «СФД» вновь будет фигурировать диагноз «ХГ»**, который в значительной части случаев протекает с болевым синдромом и диспепсическими явлениями.

Выводы

Микрофлора желудка при ХГ представлена многочисленными видами бактерий (чаще в виде бактериальных ассоциаций), причем Нр, как правило, не является доминирующим микроорганизмом, колонизирующим желудок, а выявленная в желудке мукозная микрофлора обладает адгезивностью и (в значительной части случаев) инвазивностью (в отличие от Нр) и патогенными свойствами, включая ее уреазающую активность.

При ХГ в желудке наблюдается не изолированный геликобактериоз, а дисбактериоз, способный обусловить развитие инфекционно-воспалительного процесса в СОЖ (ХГ), причем решающая роль Нр в его развитии вызывает обоснованные сомнения.

Классификации ХГ в разные исторические периоды менялись в связи с установлением новых научных данных об его этиологии, патогенезе и характере морфологических изменений в СОЖ.

СФД, как и любое другое заболевание, имеет свой морфологический субстрат, подтверждая единство структуры и функции.

Следует ожидать, что в скором времени термин **«СФД»** исчезнет как самостоятельный диагноз и станет одним из клинических проявлений ХГ.

Литература:

1. Андреев В. А., Зачиняева А. В., Москалев А. В. Медицинская микология: руководство. Москва, 2008.
2. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.
3. Зак М. Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 6 (56). С. 116–126.
4. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. Москва, 2003.
5. Комптон К. К. (Compton C. C.) Гастрит: новое в патофизиологической классификации и диагностике. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1999. № 3. С. 24–30.
6. Маколкин В. И., Махов В. М. Алкоголь и желудок. *Клин. мед.* 1997. № 4. С. 14–18.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985, № 535.
8. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: отраслевой стандарт 91500.11.0004 — 2003 от 9.06.2003, № 231.
9. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология». *Клин. мед.* 1998. № 3. С. 64–66.
10. Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины. *Клин. мед.* 1998. № 10. С. 4–10.
11. Сидоренко С. В. Диагностика и лечение инфекций, вызванных *Helicobacter pylori*. *Инфекции в амбулаторной практике*. Москва, 2002. С. 125–140.
12. Фишзон-Рысс Ю. И. Гастриты. Ленинград, 1974.
13. Хомерики С. Г. Новые подходы к морфологической классификации хронического гастрита. *Consilium*

- medicum. Приложение: Гастроэнтерология.* 2008. № 1. С. 10–13.
14. Циммерман Я. С. Новая классификация хронического гастрита: принципы, достоинства, недостатки. *Клин. мед.* 1994. № 3. С. 58–60.
15. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита. *Клин. мед.* 2008. № 5. С. 13–21.
16. Циммерман Я. С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? *Клин. мед.* 2013. № 3. С. 8–15.
17. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000.
18. Циммерман Я. С., Захарова Ю. А., Ведерников В. Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. *Клин. мед.* 2013. № 4. С. 42–48.
19. Циммерман Я. С., Классификация хронических гастритов, разработанная в Хьюстоне, и ее соотношение с «Сиднейской системой». *Клин. мед.* 1998. № 5. С. 64–67.
20. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Классификация гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов. 4-е расшир. и перераб. изд. Пермь, 2014. С. 19–25.
21. Чернин В. В. Хронический гастрит. Тверь, 2006.
22. Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко В. М., Баллов С. Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастроудоденальной зоны. Тверь, 2004.
23. Шептулин А. А. Механизмы возникновения и современные принципы лечения диспепсических расстройств у больных хроническим гастритом. *Российский журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1999. № 4. С. 30–34.
24. Щербаков П. Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. *Российский журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*, 1999. № 2. С. 8–11.
25. Bailey S. *Diagnostic microbiology.* Mosby, Inc., 2014. 1438 p.
26. Blaser M. J. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100, No 4. P. 759–762.
27. Blaser M. J., Falkow S. Исчезающая микробиота. *Клин. фармакол. и тер.* 2014. № 4. С. 7–16.
28. Blaser M. J. *Helicobacter pylori* and gastric disease. *Brit. Med. J.* 1998. Vol. 316. P. 1507–1510.
29. Broussais F. Histoire des phlegmasies out inflammations chroniques, fondee sur denouvelles observations de clinique et d'anatomie pathologique. Gabon; Paris, 1808.
30. Dixon M. F., Genta R., Yardley J. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. Vol. 20. P. 1161–1181.
31. Giacosa A., Cheli R. Smoke and chronic gastritis. *Mount. Sinai J. Med.* 1982. Vol. 49. P. 475–478.
32. Gregory R. A., Tracy H. J. The constitution and properties of two gastrin's extracted from hood antral mucosa. *J. Physiol.* 1963. Vol. 169. P. 18–19.
33. Heilmann K. L., Stolte M., Barchard T. Gastritis — Graduierung und Classification. *Patrol.* 1989. Vol. 10, No 3. P. 194–196.
34. Holt J., Krieg N., Senath P. *Bergey's Manual of determinative bacteriology.* 9th ed. Baltimore; Philadelphia; Hon Kong; London, 1997.
35. Konjetzny G. E. Die Entzündungen des Magens. *Henne — Lubarsch Handbuch spez. Path. Anatomie und Histologie.* Berlin: Springer-Verlag, 1928.
36. Laube W. O. Nervose Dispepsie. *Dtsch. Klin. Med.* 1879. Vol. 23. P. 98–104.
37. Misiewicz J. J., Tytgat G. N. Y., Goodwin C. S. The Sydney system: a new classification of gastritis. 9th Congress of Gastroenterology. *Working party reports.* Melbourne: Blackwell, 1990. P. 1–10.
38. Rugge M., Correa P., Dixon M. F. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. P. 1249–1259.
39. Rugge M., Correa P., Di Mario F. OLGA staging for gastritis a tutorial (Review). *Dig. Liv. Dis.* 2008. Vol. 109, No 1. P. 650–658.
40. Schindler R. Gastritis. New York: Genne, 1947.
41. Stolte M., Heilmann K. L. Neue Classification und Graduierung der Gastritis. *Leber, Magen, Darm.* 1989. Vol. 19, No 5. P. 220–226.
42. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2003. Vol. 130, No 5. P. 1466–1479.
43. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983. Vol. 1. P. 1273–1275.
44. Wolff G. Does alcohol cause chronic gastritis? *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 5, No 4. P. 289–291.
45. Yamaoka Y., Kadama T., Gutierrez O. Relationship between *Helicobacter pylori*: Ice A, cag A and vag A — status and clinical outcome: studies in four different countries. *J. Clin. Microbiol.* 1999; Vol. 37, No 7. P. 2274– 2279.

УДК 616.33-002.2-001.8
doi: 10.33149/vkr.2019.03.06

**RU Проблемные вопросы учения
о хроническом гастрите**

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова

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

Ключевые слова: хронический гастрит, дефиниция, история изучения, этиология, патогенез, диагностика, лечение

В статье дано определение хронического гастрита: это полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание желудка с хроническим медленно прогрессирующим течением, в основе которого лежит специфический воспалительный процесс с лимфоплазмозитарной инфильтрацией его слизистой оболочки и нейтрофильным компонентом, указывающим на его активность, и с развитием дисрегенераторных дистрофических изменений, приводящих к его секреторной недостаточности, проявляющейся гипо- и ахлогидрией и желудочной ахилией. Кратко описана история изучения хронического гастрита от начала XIX века до наших дней.

Предложено различать причинные (*Helicobacter pylori* и др.) и предрасполагающие (алкоголь, курение, грубая пища и др.) факторы развития хронического гастрита. Проведен анализ различных классификаций гастрита: по этиологии, патогенезу, функциональным особенностям, клинике, эндоскопической и гистологической характеристикам. Описаны Сиднейская, Хьюстонская классификации, система OLGA. Особое внимание уделено диагностике, правилам взятия биопсии слизистой оболочки желудка, соотношению диагнозов хронического гастрита и функциональной диспепсии, а также роли микрофлоры желудка в развитии гастрита. Показано, что микрофлора желудка при хроническом гастрите представлена многочисленными видами бактерий (чаще в виде бактериальных ассоциаций), причем *Helicobacter pylori*, как правило, не является доминирующим микроорганизмом, колонизирующим желудок, а выявленная в желудке мукозная микрофлора обладает адгезивностью, инвазивностью и патогенными свойствами, включая ее уреазную активность. Высказано предположение о скором исчезновении самостоятельного диагноза «синдром функциональной диспепсии» и включении его в спектр клинических проявлений хронического гастрита.

УДК 616.33-002.2-001.8
doi: 10.33149/vkr.2019.03.06

**UA Проблемні питання вчення
про хронічний гастрит**

Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова

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

Ключові слова: хронічний гастрит, дефініція, історія вивчення, етіологія, патогенез, діагностика, лікування

У статті дано визначення хронічного гастриту: це поліетіологічне і поліпатогенетичне захворювання шлунка з хронічним повільно прогресуючим перебігом, в основі якого — специфічний запальний процес із лимфоплазмозитарною інфільтрацією його слизової оболонки і нейтрофільним компонентом, що вказує на його активність, і з розвитком дисрегенераторних, дистрофічних змін, що призводять до його секреторної недостатності, яка проявляється гіпо- та ахлогідрією і шлунковою ахілією.

Коротко описано історію вивчення хронічного гастриту від початку XIX століття до наших днів.

Запропоновано розрізняти причинні фактори (*Helicobacter pylori* та ін.) і такі, що призводять (алкоголь, куріння, груба їжа і ін.) до розвитку хронічного гастриту. Проведено аналіз різних класифікацій гастриту: за етіологією, патогенезом, функціональними особливостями, клінікою, ендоскопічною та гістологічною характеристиками. Описані Сіднейська, Х'юстонська класифікації, система OLGA. Особливу увагу приділено діагностиці, правилам взяття біопсії слизової оболонки шлунка, співвідношенню діагнозів хронічного гастриту і функціональної диспепсії, а також ролі мікрофлори шлунка у розвитку гастриту. Показано, що мікрофлора шлунка при хронічному гастриті представлена численними видами бактерій (частіше у вигляді бактеріальних асоціацій), причому *Helicobacter pylori* зазвичай не є домінуючим мікроорганізмом, який колонізує шлунок, а виявлена у шлунку мукозна мікрофлора є адгезивною, інвазивною і має патогенні властивості, зокрема уреазну активність. Висловлено припущення щодо швидкого зникнення самостійного діагнозу «синдром функціональної диспепсії» і включення його до спектру клінічних проявів хронічного гастриту.

EN Problematic issues of chronic gastritis studies

Y. S. Tsimmerman, Yu. A. Zakharova

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

Key words: chronic gastritis, definition, history of studies, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

The article defines chronic gastritis as a polyetiologic and polypathogenetic stomach disease with a chronic, slowly progressing course, which is based on a specific inflammatory process with lymphoplasmocytic infiltration of its mucosa and neutrophilic component indicating its activity, and with development of disregenerative, dystrophic changes, leading to its secretory insufficiency, manifested hypo- and achlorhydria and gastric achilia.

The history of studying chronic gastritis from the beginning of the 19th century till present days is briefly described.

It is proposed to distinguish between causal (*Helicobacter pylori*, etc.) and predisposing (alcohol, smoking, coarse food, etc.) factors in the development of chronic gastritis. The analysis of various classifications of gastritis is carried out: based on etiology, pathogenesis, functional features, clinic, endoscopic and histological characteristics. The Sydney, Houston classifications, the OLGA system are described. Particular attention is paid to diagnosis, biopsy technique of the gastric mucosa, ratio of diagnoses of chronic gastritis and functional dyspepsia, as well as the role of gastric microflora in development of gastritis. It is revealed that gastric microflora in chronic gastritis is represented by numerous types of bacteria (more often in the form of bacterial associations), moreover, *Helicobacter pylori* is not the dominant microorganism colonizing the stomach, and the mucosal microflora found in the stomach has adhesiveness, invasiveness and pathogenic properties, including its urease activity. It was suggested that the independent diagnosis of "functional dyspepsia syndrome" would be disappeared soon and it will be included in the spectrum of clinical manifestations of chronic gastritis.

Ефективність вітамінного препарату Доктовіт для корекції клінічної симптоматики і відновлення якості життя у комплексній терапії хронічного ерозивного *H. pylori*-асоційованого гастриту

Н. Б. Губергриц¹, А. С. Бабінець², І. М. Галабіцька²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний ерозивний гастрит, *Helicobacter pylori*, вітамінний препарат, якість життя, лікування

Вступ. Для лікування хронічного ерозивного *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-асоційованого гастриту, який є однією з найбільш поширених нозологічних одиниць у гастроентерології у сучасному світі, Маастрихт-IV пропонує раціональні та ефективні схеми, враховуючи особливості регіонів із низьким рівнем резистентності до *H. pylori*. Стандартна потрійна терапія першої лінії включає інгібітори протонної помпи (ІПП) у стандартній дозі 2 рази на добу, кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу. У разі неефективності — квадротерапія: ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу, вісмуту субцитрату колоїдного (де-нол та ін.) 120 мг 4 рази або 240 мг 2 рази на добу, метронідазол 500 мг 3 рази на добу, тетрациклін 500 мг 4 рази на добу. Як лікування другої лінії пропонується схема потрійної терапії з левофлораксацином: ІПП у стандартній дозі 2 рази на добу, левофлораксацин 250 мг 2 рази на добу, амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу.

Оскільки хронічний ерозивний гастрит (ХЕГ) вважається передраковим станом, згідно з рекомендаціями провідних гастроентерологів, для профілактики виникнення раку шлунка необхідно проводити вторинну і специфічну профілактику [3, 8]. Вторинна профілактика виникнення раку шлунка включає збалансоване харчування, антиоксиданти (вітаміни А, Е), відмову від куріння і концентрованого алкоголю, а також препарати вісмуту субцитрату колоїдного. Для специфічної профілактики для хворих на ХЕГ, асоційований з *H. pylori*, рекомендовано наведений вище курс ерадикації *H. pylori*.

Серйозною проблемою лікування *H. pylori*-асоційованих процесів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також канцеропревенції є вирішення остаточного подолання наслідків постерадикаційної

терапії — довготривалого хронічного запалення слизової оболонки шлунка (СОШ). Після ерадикації *H. pylori* залишається запальний інфільтрат, який продукує активні форми кисню, що, зі свого боку, за даними дослідників, викликає ушкодження ДНК, а також зміни експресії онкогенів та онкосупресорів [1]. Лімфоцитарна інфільтрація, лейкоцитарна нейтрофільна інфільтрація, що продукує активні форми кисню і зумовлює оксидативний стрес, гіперпродукція пепсину, який розщеплює епідермальний фактор росту, що забезпечує відновлення ушкодженої СОШ, — це залишкові явища постерадикаційної терапії [4], які потребують додаткового впливу, що забезпечує призначення вітамінного препарату Доктовіт.

Доктовіт — це перший і на сьогодні єдиний в Україні комплексний засіб для терапії гастроудоденальної патології (хронічний гастрит, ерозивно-виразкові ушкодження ШКТ, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, печія та ін.) на основі вітаміну U і провітаміну B₅. Вітамін U (метилметіонін), що входить до складу Доктовіту, сприяє процесам синтезу травних ферментів і стимулює загоєння ушкоджень слизової оболонки ШКТ. Провітамін B₅ (декспантенол), зі свого боку, нормалізує травлення за рахунок впливу на рухову активність ШКТ і його секреторну функцію, а також стимулює регенерацію та відновлення слизових оболонок, забезпечуючи клітини необхідної енергією. Комплексний вплив вітаміну U і провітаміну B₅ забезпечує нормалізацію шлункової секреції і стимулює загоєння ерозивних і виразкових ушкоджень ШКТ. Така вдала вітамінна комбінація поєднує в собі низку важливих клінічних ефектів: метаболічного, цитопротекторного, репаративного та ін.

Вдало підібрана у складі Доктовіту синергічна комбінація декспантенолу (провітаміну B_5) і метилметіоніну (вітаміну U) дозволяє забезпечити ефективний перебіг важливих клітинних функцій, необхідних для цитопroteкції та регенерації [2]. По-перше, перетворення метіоніну (вітаміну U) в активну форму — SAM — вимагає енергії АТФ, а донатором попередників АТФ у біохімічному циклі Кребса є пантотенова кислота (вітамін B_5). По-друге, важливий процес деконденсації хроматину відбувається протягом метилювання окремих ділянок ДНК, що забезпечується метилметіоніном (вітаміном U) і меншою мірою — пантотеновою кислотою (вітаміном B_5) з обов'язковою участю енергії АТФ (і знову — пантотенова кислота (вітамін B_5)). Роль деконденсації хроматину у старті регенераторного клітинного циклу дуже важлива. Відомо, що незважаючи на мікроскопічні розміри клітини, загальна довжина упакованих в її ядрі молекул ДНК сягає 2 км. Компактне розташування ДНК забезпечується формуванням складних і щільних просторових «клубків» хроматину. При цьому упакована в хроматині ДНК є неактивною і тільки після «розпаковування», або деконденсації, підлягає реплікації (подвоєнню), тим самим забезпечуючи процес клітинного ділення і, отже, регенерацію.

Наступний аспект — метилювання нуклеотидних залишків новостворених ланцюгів ДНК (метилметіонін, вітамін U) після завершення реплікації. Метильні групи приєднуються до всіх залишків аденіну в послідовності -GATC-, при цьому утворюється N6-метиладенін. Також можливо метилювання цитозину в послідовності -GC- і утворення N5-метилцитозину. Кількість метильованих основ становить приблизно 1–8%. Модифікація відбувається за участю енергії АТФ (пантотенова кислота (вітамін B_5)). SAM використовується як джерело метильних груп. Приєднання метильних груп до залишків аденіну і цитозину не порушує комплементарності ланцюгів. Наявність метильних груп у ланцюгах ДНК необхідна для формування структури хромосом, а також для регуляції транскрипції генів. Протягом нетривалого часу у молекулі ДНК послідовності -GATC- метильовані по аденіну тільки в матричному, але не в новому ланцюгу. Ця відмінність використовується ферментами репарації для виправлення помилок, які можуть виникати при реплікації.

Важливий момент — участь білка у синтезі. Молекули білків являють собою поліпептидні ланцюжки, складені з окремих амінокислот. Однак амінокислоти недостатньо активні, щоб з'єднатися між собою самостійно. Тому, перш ніж з'єднатися один з одним і утворити молекулу білка, амінокислоти повинні активуватися. Ця активація відбувається під дією особливих ферментів. Кожна амінокислота має свій, специфічно налаштований на неї фермент. Джерелом енергії для цього стає АТФ. Після активування амінокислота стає більш лабільною і під дією того ж ферменту зв'язується з транспортною РНК для подальших етапів клітинного метаболізму. Кожна з 20 амінокислот білка поєднується ковалентними зв'язками з певною t-РНК, також використовуючи

енергію АТФ. Зі свого боку, S-аденозилметіонін бере участь в усіх реакціях, у яких метильна група використовується у біосинтетичних реакціях (наприклад, у синтезі адреналіну, креатиніну, тиміну, фосфатидилхоліну, бетаїну та ін.). Утворений після відщеплення метильної групи S-аденозилгомоцистеїн піддається гідролізу на аденозин і гомоцистеїн. Останній використовується у синтезі серину (це основний шлях перетворення). Таким чином, вітаміни B_5 і U необхідні у синтезі білка.

Наступна важлива роль — транспортна. Деякі мембранні білки беруть участь у транспорті малих молекул через мембрану клітини, змінюючи її проникність. Ліпідний компонент мембрани водонепроникний (гідрофобний), що запобігає дифузії полярних або заряджених (іони) молекул. Мембранні транспортні білки поділяють на білки-канали і білки-переносники. Білки-канали містять внутрішні заповнені водою пори, які дозволяють іонам (через іонні канали) або молекулам води (через білки-аквапорини) переміщатися всередину клітини або назовні. Багато іонних каналів спеціалізуються на транспорті тільки одного іону. Так, калієві і натрієві канали розрізняють ці схожі іони і пропускають тільки один з них. Білки-переносники пов'язують подібно ферментам кожен молекулу або іон і, на відміну від каналів, для здійснення активного транспорту потребують використання енергії АТФ. «Електростанція клітини» — АТФ-синтаза, яка здійснює синтез АТФ за рахунок протонного градієнта, також може бути віднесена до мембранних транспортних білків.

Важливе значення має також той факт, що синтез фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну в клітинній мембрані відбувається у результаті двох послідовних етапів метилювання, здійснюваних шляхом перенесення метильних груп з S-аденозилметіоніну під контролем двох ферментів, так званих фосфометилтрансфераз I і II. Перший фермент переносить одну метильну групу, утворюючи фосфатидилмонометилетаноламін. Як субстрат фосфатидилетаноламін, так і перший метилтрансферазний фермент локалізуються на цитоплазматичній стороні клітинної мембрани. Другий фермент переносить ще дві метильні групи з S-аденозилметіоніну, утворюючи фосфатидилхолін. Як фосфатидилхолін, так і друга метилтрансфераза розташовуються на зовнішній поверхні мембрани. Такий асиметричний розподіл ферментів та їхніх субстратів сприяє швидкому переносу фосфоліпідів через плазматичну мембрану протягом послідовного метилювання. Внутрішньомембранний синтез проміжного продукту — фосфатидилмонометилетаноламіну викликає різкі зміни плинності мембрани, створюючи умови для прискореного латерального руху власних мембранних білків. «Полярна головка» фосфатидилхоліну перетворюється за рахунок енергії АТФ в активну форму — фосфохолін, який потім приєднується до цитидинтрифосфату з одночасним видаленням пірофосфату, що зрушує рівновагу реакції вправо. Утворюється цитидиндифосфат-холін — донор холіну для синтезу молекул фосфатидилхоліну.

Таким чином, синергічне поєднання вітамінів B_5 і U разом каталізує ці біохімічні реакції та низку інших, що

й забезпечує виражену дію на СОШ і дванадцятипалої кишки за рахунок наступного кумулятивного ефекту: стимуляції ділення стовбурових клітин епітеліального шару СОШ; забезпечення прискореного диференціювання і активного функціонування новостворених клітин. Важливо, що вітамін U також має антигістамінні властивості. Метилуючи гістамін, вітамін U перетворює його в неактивну форму, що сприяє зменшенню секреції шлунка, прискоренню загоєння виразок і чинить додаткову знеболювальну дію.

Ці ефекти посилюються іншими фізіологічними механізмами дії обох вітамінів, а саме гальмуванням секреторної функції шлунка підвищеними дозами вітаміну B₅; стимуляцією перистальтики кишечника вітаміном B₅ внаслідок активації синтезу ацетилхоліну; дезактивацією гістаміну вітаміном U шляхом його метилування і перетворення в неактивну форму, що також сприяє зменшенню секреції шлунка і прискоренню загоєння виразок; посиленням синтезу холіну вітаміном U, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфоліпідів з жирів і відкладення у печінці нейтрального жиру (жирова дистрофія печінки).

Вітамін U — малотоксична сполука. Мінімальна токсична доза для білих мишей становить 2000 мг/кг. У деяких хворих при прийомі S-метилметіоніну спостерігаються явища індивідуальної непереносимості цього препарату: нудота, блювання, посилення болю, алергічні реакції та ін. Характерно, що і для вітаміну B₅, і для вітаміну U не визначений максимально допустимий рівень доз, що свідчить про їх виключну безпеку і можливості використання у широких терапевтичних дозах.

У таблетованому препараті Доктовіт поєднані ці два унікальних вітаміни. Призначається дорослим і дітям старше 14 років зазвичай по 1–2 таблетки на добу після їжі. Препарат слід запивати невеликою кількістю рідини. За призначенням лікаря добова дозування препарату може бути збільшено до 3 таблеток. Курс прийому зазвичай становить 1–2 місяці. Таким чином, на підставі аналізу фармакологічних властивостей препарату Доктовіт, а також спираючись на результати проведених раніше клінічних досліджень, можна говорити про патогенетичну обґрунтованість його призначення при перебігу постерадикаційного періоду за типом функціональної диспепсії з епігастральним болем.

Препарат пройшов низку клінічних випробувань, протягом яких була підтверджена його висока терапевтична ефективність. Так, вже упродовж перших 3 діб з початку його застосування спостерігалось зменшення больового синдрому та диспепсії (печії, відрижки кислим). У 95% пацієнтів, які отримували препарат, відзначалося зникнення або значне зменшення клінічних проявів гастродуоденальної патології. Через 4 тижні після завершення курсу лікування частота рубцювання виразок і епітелізації ерозій становила 95% [1, 2].

Мета дослідження — дослідити ефективність використання Доктовіту у комплексній терапії хворих на хронічний ерозивний гастрит, асоційований з *H. pylori*, для корекції клінічної симптоматики

і відновлення якості життя (ЯЖ) пацієнтів за міжнародними шкалами.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 25 пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим ХЕГ, які знаходилися на диспансерному обліку та під спостереженням сімейного лікаря в умовах **Тернопільського міського комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги»**. Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб, які не мали клініко-анамнестичних та інструментальних ознак захворювань ШКТ. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (за загальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою Науково-дослідним інститутом гастроентерології НАМН України, згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний гастрит», затвердженим додатком до наказу № 271 Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були особи обох статей; наявність встановленого діагнозу *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду). Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Етичним комітетом ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України».

Критеріями виключення хворих з дослідження були декомпенсація серцево-легеневих захворювань, гострий інфаркт міокарда, порушення ритму, перенесене гостре оперативне втручання протягом останнього місяця, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, хронічний гепатит, хронічний панкреатит, використання системних глюкокортикостероїдів, хронічна ниркова недостатність III–V стадій, патологія щитоподібної залози, вагітність, різке виснаження, схильність до кровотеч, злоякісні новоутворення (і підозра на них), хвороби крові та кровотворних органів, інфекційні та паразитарні захворювання, психічні та поведінкові розлади, вроджені аномалії та хромосомні порушення, нестабільна ішемічна хвороба серця; гіпертонічна хвороба II–III стадії та відмова від участі в дослідженні.

Хворі, зіставні за клінічними, гендерними критеріями, тяжкістю перебігу ХЕГ та отримуваним лікуванням, були поділені на дві групи:

1-ша група — контрольна (10 хворих) — загальноприйняте лікування на 10 днів: ІПП пантопразол (контролок, нольпаза, пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500 мг) 2 рази на добу; кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу без Доктовіту.

2-га група — основна (15 хворих) — загальноприйняте лікування + Доктовіт на 10 днів: ІПП пантопразол (контролок, нольпаза, пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500 мг) 2 рази на добу; кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу; Доктовіт по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців.

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів під впливом загальноприйнятого лікування і комплексу із включенням Доктовіту

Клінічний прояв	Кількість хворих			
	1-ша група (n=10)		2-га група (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Больовий синдром	10 (100,0)*	3 (30,0)**	15 (100,0)	3 (20,0)
Диспепсичний синдром	9 (90,0)	4 (40,0)	15 (100,0)	2 (13,3)
Схуднення	7 (70,0)	4 (40,0)	12 (80,0)	3 (20,0)
Анемія	8 (80,0)	6 (60,0)	13 (86,7)	2 (13,3)
Гіповітамінози	28 (73,7)	11 (28,4)	32 (76,2)	5 (11,9)
Гіпотонія	7 (70,0)	3 (30,0)	13 (86,7)	4 (26,7)

Примітки:

* — в дужках наведені дані у відсотках (%);

** — клінічний прояв у хворих на хронічний гастрит після лікування вважали наявним за відсутності значущої позитивної динаміки.

Обов'язковими компонентами лікувальних комплексів були амбулаторний режим і нормотрофне харчування за типом дієти № 5 за Певзнером, що показана при всіх захворюваннях ШКТ у фазі терапевтичного загострення, нестійкої ремісії та ремісії. Метою даного харчування є механічне і хімічне щадіння органів травлення, ліквідація больового синдрому, зменшення активності підшлункової залози. Калорійність і хімічний склад: 2500–2800 ккал, білки — 130–140 г (нежирні сорти сиру, твердого сиру, м'яса, риби), жири — 70 г, вуглеводи — 350 г. Режим харчування — невеликими порціями 5–6 разів на добу. Характеристика їжі: варена в протертому вигляді, тушкована, з обмеженням жирів, цукру, з виключенням продуктів із сильною сокогінною дією (бульйони, відвар капусти та ін.).

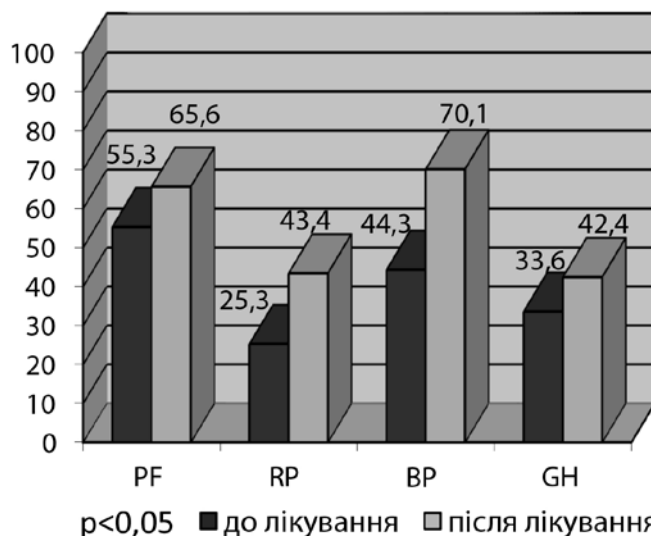
Всім хворим на ХЕГ проводилося стандартизоване клініко-лабораторне обстеження. На вході і на контролі виконували езофагогастродуоденоскопію + уреазний тест на *H. pylori* + біопсію з 5 місць з виконанням гістологічного дослідження.

Використовували клініко-анамнестичний метод дослідження для аналізу клінічної симптоматики. ЯЖ визначали, використовуючи адаптовані загальні опитувальники SF-36 та GSRS.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science). Середні вибіркові значення кількісних показників наведені у вигляді $M \pm m$, де M — середня арифметична та m — її похибка.

Результати та їх обговорення. У табл. 1 наведено отримані результати впливу двох лікувальних програм на деякі клінічні симптоми та синдроми у хворих на ХЕГ. Було виявлено позитивну динаміку клінічних проявів в обох групах пацієнтів, проте лікувальний ефект у 2-й групі був вагомішим: у середньому з 88,3% пацієнтів до 17,5% в 2-й групі в порівнянні з відповідно 80,6% пацієнтів і 38,1% після лікування в 1-й групі досліджуваних хворих на ХЕГ.

За допомогою шкал опитувальника SF-36 вивчали фізичний і психологічний компоненти ЯЖ хворих на хронічний гастрит в результаті лікування із використанням Доктовіту. Було проведено порівняння показників ЯЖ за фізичним компонентом у 1-й групі до та після лікування (рис. 1).

**Рис. 1.** Показники фізичного здоров'я у 1-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

Середнє значення ЯЖ за шкалою фізичного функціонування (PF) становило ($55,3 \pm 1,2$) бала до лікування та ($65,6 \pm 1,3$) бала після лікування. ЯЖ за шкалою рольового фізичного функціонування (RP) була ($25,3 \pm 1,7$) бала та ($43,4 \pm 1,1$) бала відповідно. Середнє значення за шкалою болю (BP) до початку лікування становило ($44,3 \pm 1,5$) бала і стало ($70,1 \pm 1,1$) бала після лікування. За шкалою загального здоров'я (GH) ЯЖ відповідала ($33,6 \pm 1,4$) бала і ($42,4 \pm 1,5$) бала відповідно. Отже, різниця показників за фізичним компонентом ЯЖ у групах порівняння становила 63 бали, що дорівнює 39,7%.

Також проводилося порівняння показників ЯЖ за фізичним компонентом у 2-й групі до та після лікування (рис. 2).

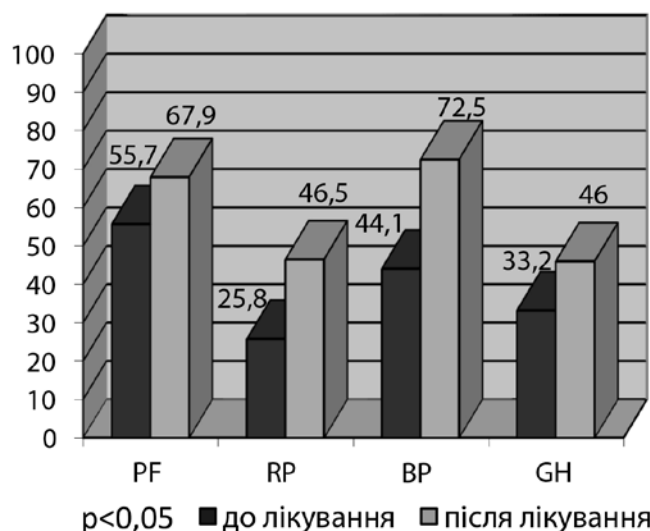


Рис. 2. Показники фізичного здоров'я у 2-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

У 2-й групі хворих середнє значення ЯЖ за шкалою фізичного функціонування (PF) було до лікування ($55,7 \pm 1,2$) бала та ($67,9 \pm 1,3$) бала після лікування. За шкалою рольового фізичного функціонування (RP) ЯЖ була ($25,8 \pm 1,7$) бала та ($46,5 \pm 1,1$) бала відповідно. За шкалою болю (BP) середнє значення до початку лікування становило ($44,1 \pm 2,8$) бала і ($72,3 \pm 1,1$) бала після лікування. ЯЖ за шкалою загального здоров'я (GH) була ($33,2 \pm 1,9$) бала і ($46,1 \pm 1,6$) бала відповідно. Отже, різниця показників за фізичним компонентом ЯЖ у групах порівняння становила 74,1 бала, що дорівнює 46,7%.

Також вивчено показники ЯЖ психологічного здоров'я хворих на ХЕГ у 1-й групі (рис. 3).

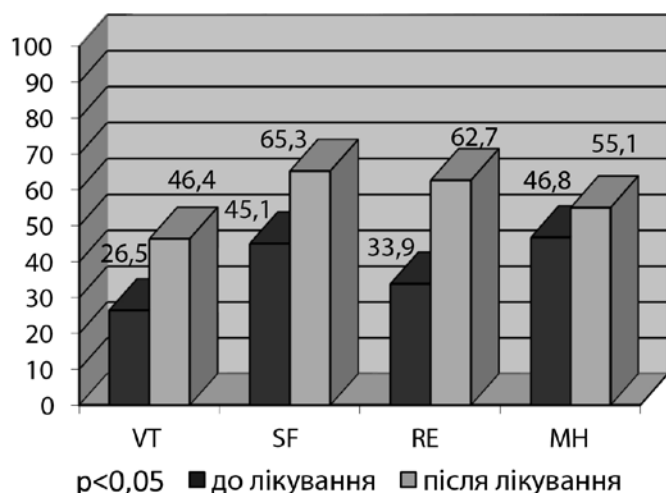


Рис. 3. Показники психологічного здоров'я у 1-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

Під час лікування середнє значення ЯЖ за шкалою життєздатності (VT) підвищилося від ($26,5 \pm 2,4$) бала до ($46,4 \pm 1,8$) бала. Покращилася ЯЖ за шкалою соціального функціонування (SF) від ($45,1 \pm 2,3$) бала до ($65,3 \pm 4,5$) бала. За шкалою рольового емоційного функціонування (RE) середнє

значення до лікування становило ($33,9 \pm 2,4$) бала і зросло до ($62,7 \pm 1,7$) бала. За шкалою психічного здоров'я (MH) середній показник ЯЖ був відповідно ($46,8 \pm 2,9$) бала та ($55,1 \pm 2,7$) бала. Таким чином, за аналізом отриманих даних можна стверджувати про покращення ЯЖ хворих на ХЕГ на тлі проведеної комплексної терапії із включенням вітамінного комплексу Доктовіт. Отже, різниця показників за психологічним компонентом ЯЖ у групах порівняння становила 77,2 бала, що дорівнює 50,7%.

Було проаналізовано зміни показників ЯЖ за психологічним компонентом у 2-й групі до і після лікування (рис. 4).

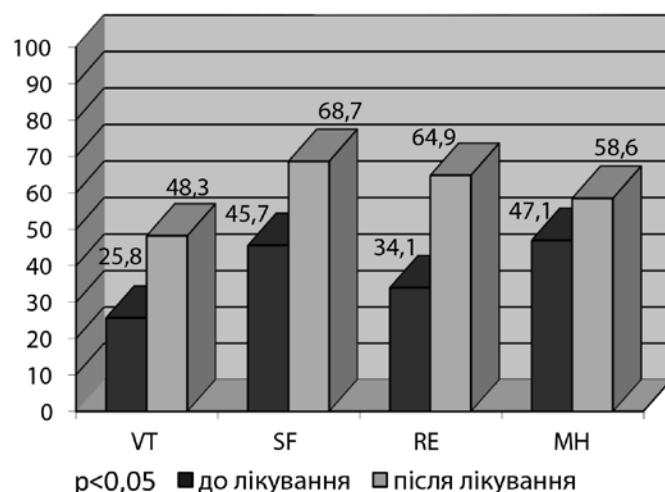


Рис. 4. Показники психологічного здоров'я у 2-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

За шкалою життєздатності (VT) середнє значення ЯЖ у 2-й групі під час лікування зросло від ($25,8 \pm 1,4$) бала до ($48,3 \pm 1,4$) бала. ЯЖ за шкалою соціального функціонування (SF) змінилася від ($45,7 \pm 1,3$) бала до ($68,7 \pm 1,6$) бала. Середнє значення за шкалою рольового емоційного функціонування (RE) було ($34,1 \pm 1,2$) бала і підвищилося до рівня ($64,9 \pm 1,4$) бала. ЯЖ за шкалою психічного здоров'я (MH) становила відповідно ($47,1 \pm 1,5$) бала та ($58,6 \pm 1,7$) бала. Отже, аналізуючи результати, можна стверджувати про покращення ЯЖ хворих на ХЕГ у 2-й групі (рис. 4). Отже, різниця показників за психологічним компонентом ЯЖ у групах порівняння становила 87,8 бала, що дорівнює 57,5%.

За допомогою опитувальника GSRС оцінювали вираженість симптоматики гастроентерологічних захворювань у 1-й та 2-й групах до та після лікування (рис. 5).

За шкалою оцінки абдомінального болю (AP) середнє значення у 1-й групі до лікування було ($8,43 \pm 0,12$) бала, після лікування — ($6,31 \pm 0,13$) бала, за шкалою оцінки синдрому гастроєзофагеального рефлюксу (RS) — ($10,21 \pm 0,14$) бала і ($8,34 \pm 0,12$) бала відповідно, за шкалою оцінки діарейного синдрому (DS) — ($9,42 \pm 0,14$) бала і ($8,13 \pm 0,11$) бала відповідно, за шкалою оцінки синдрому запору (CS) середнє значення було на рівні ($7,43 \pm 0,12$) бала до лікування і ($6,42 \pm 0,16$) бала після лікування, за шкалою

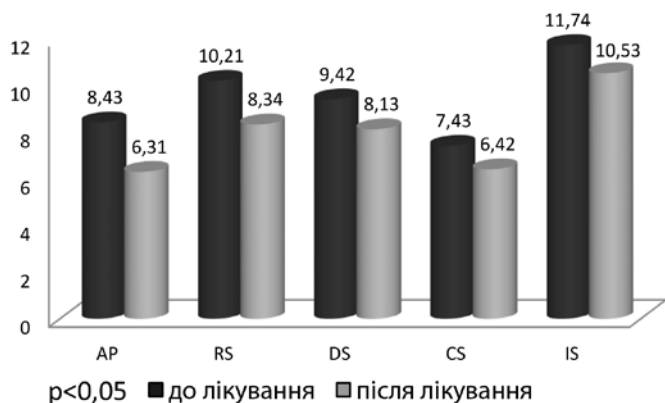


Рис. 5. Показники ЯЖ опитувальника GSRS у 1-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

оцінки диспепсичного синдрому рівень був $(11,74 \pm 0,13)$ бала і $(10,53 \pm 0,12)$ бала відповідно (рис. 6). Отже, можна стверджувати про регрес симптоматики гастроентерологічних захворювань і покращення показників ЯЖ при ХЕГ під впливом загальноприйнятого лікування. Різниця показників за шкалами опитувальника GSRS у 1-й групі становила 7,5 бала, що дорівнювало 15,9% (рис. 5).

За шкалою оцінки абдомінального болю (AP) середнє значення було $(8,45 \pm 0,12)$ бала до лікування та $(5,47 \pm 0,14)$ бала після лікування, за шкалою оцінки гастроезофагеального рефлюксу (RS) рівень показника був $(10,17 \pm 0,15)$ бала до лікування та $(7,12 \pm 0,14)$ бала після лікування, за шкалою оцінки діарейного синдрому (DS) — $(9,41 \pm 0,12)$ бала і $(6,87 \pm 0,12)$ бала відповідно, за шкалою оцінки синдрому запору (CS) — $(7,44 \pm 0,12)$ бала та $(5,02 \pm 0,15)$ бала відповідно, а за шкалою оцінки диспепсичного синдрому (IS) — $(11,71 \pm 0,14)$ бала і $(8,43 \pm 0,16)$ бала відповідно, що свідчить про більш значущий регрес симптоматики гастроентерологічних захворювань та покращення рівня ЯЖ у хворих на ХЕГ під впливом комплексної терапії ХЕГ із включенням вітамінного комплексу Доктовіт, ніж у групі хворих, що отримували загальноприйняте

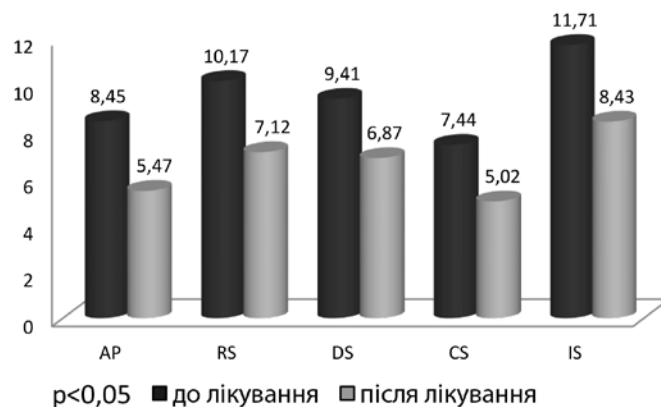


Рис. 6. Показники ЯЖ опитувальника GSRS у 2-й групі хворих на ХЕГ в результаті лікування.

лікування (рис. 6). Різниця показників за шкалами опитувальника GSRS у 2-й групі становила 14,27 бала, що становить 30,2%. Це суттєво і достовірно значимо вищий рівень ефективності запропонованої програми з включенням Доктовіту стосовно такого у групі загальноприйнятого лікування — 30,2% проти 15,9%.

Висновки

1) Включення до комплексного лікування хворих на ХЕГ вітамінного препарату Доктовіт сприяло статистично значущому регресу клінічної симптоматики ($p < 0,05$). Це дозволило статистично значимо покращити фізичні та психологічні параметри ЯЖ за шкалами опитувальника SF-36 в середньому на 4,9%, за шкалами опитувальника GSRS — на 17,2% ($p < 0,05$), що довело ефективність і доцільність використання вітамінного препарату Доктовіт у комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХЕГ.

2) Для корекції полінутрієнтних порушень у комплексному лікуванні ХЕГ доцільно застосовувати вітамінний комплекс Доктовіт по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців.

Перспектива подальших досліджень — дослідження ефективності застосування Доктовіту для корекції трофологічних порушень.

Література:

1. Губергриц Н. Б., Василенко И. В., Фоменко П. Г., Голубова О. А., Станиславская Э. Н. Доктовіт: ефективність на рівні гистології. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1(75). С. 1–4.
2. Губергриц Н. Б., Налетов С. В., Фоменко П. Г. И снова репаранты. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1 (69). С. 143–151.
3. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Лапина Т. Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз. Пособие для врачей. 2009. С. 22.
4. Ливзан М. А., Мозговой С. И., Кононов А. В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач*. 2011. № 7. С. 7–9.

5. Bagchi D., McGinn T. R., Ye X. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 2419–2428.
6. Forman D., Burley V. J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 20. P. 633–649.
7. Kelley J. R., Duggan J. M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 2003. Vol. 56, No 1. P. 1–9.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. Vol. 61, No 5. P. 646–664.

УДК 616.33-002-008.87:579.835.12-085.356
doi: 10.33149/vkp.2019.03.07

UA Ефективність вітамінного препарату Доктовіт для корекції клінічної симптоматики і відновлення якості життя у комплексній терапії хронічного ерозивного *H. pylori*-асоційованого гастриту

Н. Б. Губергриц¹, Л. С. Бабінець², І. М. Галабіцька²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний ерозивний гастрит, *Helicobacter pylori*, вітамінний препарат, якість життя, лікування

Введення. Хронічний ерозивний гастрит (ХЕГ) вважається передраковим станом. Згідно з рекомендаціями провідних гастроентерологів, для профілактики виникнення раку шлунка необхідно проводити вторинну і специфічну профілактику. Специфічна профілактика при ХЕГ, асоційованому з *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), полягає у проведенні ерадикації *H. pylori*. Навіть після успішної ерадикації *H. pylori* залишається запальний інфільтрат, який продукує активні форми кисню, що сприяє зміні експресії онкогенів та онкосупресорів.

Мета дослідження. Дослідити ефективність використання Доктовіту у комплексній терапії хворих на ХЕГ, асоційований з *H. pylori*, для корекції клінічної симптоматики і відновлення якості життя пацієнтів за міжнародними шкалами.

Методи дослідження. Використані стандартизоване клініко-лабораторне обстеження, фіброзофагогастродуоденоскопія, уреазний тест на *H. pylori*, гістологічний та статистичний методи дослідження.

Результати. Включення до комплексного лікування хворих на ХЕГ вітамінного препарату Доктовіт сприяло статистично значущому регресу клінічної симптоматики ($p < 0,05$). Це дозволило статистично значимо покращити фізичні та психологічні параметри якості життя за шкалами опитувальника SF-36 в середньому на 4,9%, за шкалами опитувальника GSRS — на 17,2% ($p < 0,05$), що довело ефективність і доцільність використання вітамінного препарату Доктовіт у комплексному лікуванні та реабілітації хворих на хронічний ерозивний гастрит.

Висновки. Для корекції полінутриєнтних порушень у комплексному лікуванні хронічного ерозивного гастриту доцільно застосовувати вітамінний комплекс Доктовіт по 2 таблетки на добу після їжі протягом 2 місяців.

УДК 616.33-002-008.87:579.835.12-085.356
doi: 10.33149/vkp.2019.03.07

RU Эффективность витаминного препарата Доктовит для коррекции клинической симптоматики и восстановления качества жизни в комплексной терапии хронического эрозивного *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Н. Б. Губергриц¹, Л. С. Бабинец², И. М. Галабицкая²

¹Донецкий национальный медицинский университет, Украина

²Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический эрозивный гастрит, *Helicobacter pylori*, витаминный препарат, качество жизни, лечение

Введение. Хронический эрозивный гастрит (ХЭГ) считается предраковым состоянием. Согласно рекомендациям ведущих гастроэнтерологов для профилактики возникновения рака желудка необходимо проводить вторичную и специфическую профилактику. Специфическая профилактика при ХЭГ, ассоциированном с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), заключается в проведении эрадикации *H. pylori*. Даже после успешной эрадикации *H. pylori* остается воспалительный инфильтрат, где продуцируются активные формы кислорода, что способствует изменению экспрессии онкогенов и онкосупрессоров.

Цель исследования. Исследовать эффективность использования Доктовита в комплексной терапии больных ХЭГ, ассоциированным с *H. pylori*, для коррекции клинической симптоматики и восстановления качества жизни пациентов по международным шкалам.

Методы исследования. Использованы стандартизированное клиничко-лабораторное обследование, фиброзофагогастродуоденоскопия, уреазный тест для обнаружения *H. pylori*, гистологический и статистический методы исследования.

Результаты. Включение в комплексное лечение больных хроническим эрозивным гастритом витаминного препарата Доктовит способствовало статистически значимому регресу клинической симптоматики ($p < 0,05$). Это позволило статистически значимо улучшить физические и психологические параметры качества жизни по шкалам опросника SF-36 в среднем на 4,9%, по шкалам опросника GSRS — на 17,2% ($p < 0,05$), что доказало эффективность и целесообразность использования витаминного препарата Доктовит в комплексном лечении и реабилитации больных хроническим эрозивным гастритом.

Выводы. Для коррекции полинутриентных нарушений в комплексном лечении хронического эрозивного гастрита целесообразно применять витаминный комплекс Доктовит по 2 таблетки в сутки после еды в течение 2 месяцев.

EN

Effectiveness of the vitamin drug Doctovit for correction of clinical symptomatology and restoration of life quality in complex therapy of chronic erosive *H. pylori*-associated gastritis

N. B. Gubergrits¹, L. S. Babinets², I. M. Halabitska²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Horbachevsky, Ukraine

Key words: chronic erosive gastritis, *Helicobacter pylori*, vitamin drug, life quality, treatment

Background. Chronic erosive gastritis (CEG) is considered a precancerous condition, according to the recommendations of leading gastroenterologists, for the prevention of stomach cancer, it is necessary to carry out secondary and specific prophylaxis. Specific prophylaxis for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-associated HEG with is to carry out the eradication of *H. pylori*. Even after successful eradication of *H. pylori*, inflammatory infiltration remains, where reactive oxygen species are produced, which contributes to altering the expression of oncogenes and oncosuppressor.

The aim of the study. To investigate the effectiveness of Doctovit in the complex therapy of patients with *H. pylori*-associated HEG for correcting clinical symptoms and restoring the quality of life of patients according to international scales.

Methods. Standardized clinical and laboratory examination, fibroesophagogastroduodenoscopy, urease test for the detection of *H. pylori*, histological and statistical research methods are used.

Results. Inclusion of the vitamin drug Doctovit in the complex treatment of patients with chronic erosive gastritis contributed to a statistically significant regression of clinical symptoms ($p < 0.05$). This led to significant improvement of physical and psychological parameters of life quality: according to the SF-36 questionnaire scale — at the average of 4.9%, GSRS questionnaire scale — by 17.2% ($p < 0.05$), which proved the effectiveness and reasonability of using the vitamin drug in complex treatment and rehabilitation of patients with chronic erosive gastritis.

Conclusion. It is expedient to prescribe 2 tablets of the vitamin complex Doctovit per day after eating during 2 months for the correction of polynutrient disorders in complex treatment of chronic erosive gastritis.

Классификации острого холецистита: этиопатогенетические принципы построения

В. И. Мамчич, М. А. Чайка

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

Ключевые слова: острый холецистит, классификации, этиология, патогенез, диагностика

Острый холецистит (ОХ) по современной международной классификации болезней — это острое воспаление стенки желчного пузыря (ЖП), обусловленное обструкцией пузырного протока механическими, химическими, сосудистыми или бактериальными воспалительными факторами (М. Б. Щербинина, 2017). Данная формулировка ОХ четко отражает этиологические факторы заболевания с патофизиологических позиций ОХ — это воспаление ЖП с передним вовлечением в патологический процесс вне- и внутрипеченочных желчных протоков, печени, поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка с угрозой развития желчного перитонита, холангита, холедохолитиаза, холангиогенного сепсиса, панкреатита и острой желчнокаменной кишечной непроходимости.

В развитых западных странах больные ОХ госпитализируются в терапевтические стационары и только при неэффективности консервативных мероприятий переводятся в хирургические.

У большинства больных ОХ относится к острому калькулезному холециститу (80–85%), но в целом проблема ОХ шире желчнокаменной болезни (ЖКБ), как и билиарная патология не ограничивается острыми воспалительными процессами.

Дискуссионные моменты ОХ многогранны и не теряют своей актуальности в связи с ростом заболеваемости с каждым десятилетием в развитых странах мира (Borzellinio et al., 2013; Gotzky et al., 2013), совершенствованием методов диагностики, хирургической тактики и техники оперативных вмешательств и возможности прогнозирования исходов лечения [7, 13, 19, 26, 36].

Проблему осложняют топографо-анатомические особенности гепатопанкреатодуоденальной области (рис. 1) и многочисленные клинические «маски» ОХ, как ЖКБ (С. П. Боткин, Н. Б. Губергриц).

Если парадигма хирургических вмешательств кардинально изменилась при ЖКБ в пользу лапароскопических, то при осложненных формах ОХ эта техническая революция еще не завершилась в пользу малоинвазивных манипуляций. Современные

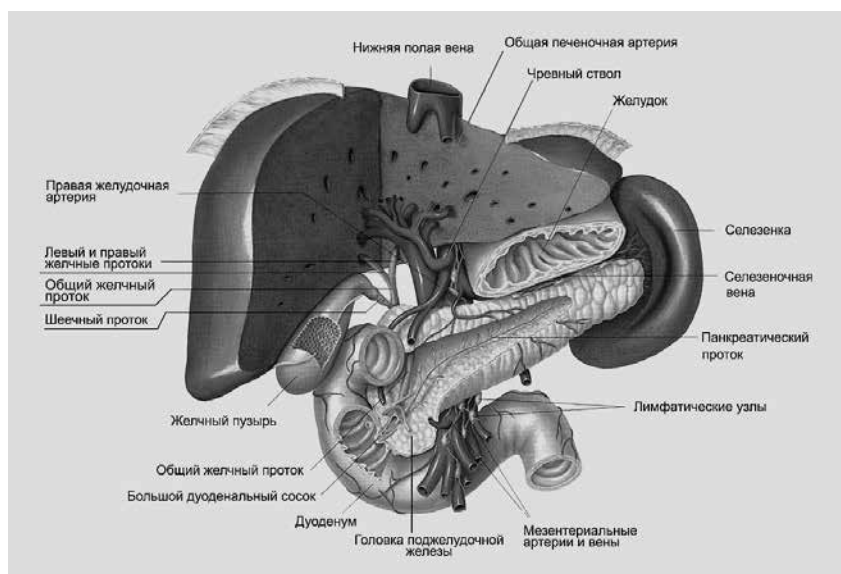


Рис. 1. Строение гепатопанкреатодуоденальной области.

классификации ОХ не полностью соответствуют этим изменениям, и постулат классической триады выдающегося немецкого патолога Вирхова (R. Von Virchow) «этиология, патогенез, исход» требует своего воплощения в клиническую практику.

Приводим в хронологическом порядке классификации билиарной патологии.

Основоположник гепатобилиарной хирургии в Европе Ганс Кер (Hans Kehr, 1857–1916) впервые предложил в 1907 г. классификацию заболеваний ЖП и внепеченочных желчных протоков с выделением острой и хронической блокады холедоха.

Классификация Кера (Hans Kehr) 1907 г. [42]:

I — Острый холецистит:

- а) серозный, серозно-фибринозный;
- б) гнойный;
- с) гангренозная форма (острый некроз).

II — Хронический холецистит:

- а) водянка;
- б) эмпиема ЖП (язвенный холецистит).

III — Острая закупорка d. choledohus.

IV — Хроническая закупорка d. choledohus:

- а) камнем;
- б) опухолью (хронический панкреатит).

V — Карцинома ЖП и печени.

Выдающийся немецкий патолог Людвиг Ашоф (Ludwig Aschoff) в 1909 г. классифицировал ОХ по характеру патологических изменений в ЖП во временном аспекте.

1. Катаральная форма, обратимая, с развитием изменений в течение 24 часов с момента заболевания.
2. Флегмонозная форма, которая развивается после 24 часов до 48 часов.
3. Деструктивная форма гангренозного пузыря из-за тромбоза питающих сосудов — до 72 часов (3 суток).
4. Перфорация ЖП с развитием перитонита — более 72 часов от начала заболевания.

Современная лечебная тактика при ОХ основывается на классической схеме Л. Ашофа с необходимостью оперативных вмешательств до развития гангрены и перфорации ЖП (до 3 суток).

Основоположник отечественной гепатобилиарной хирургии С. П. Федоров в своей монографии «Желчные камни и хирургия желчных путей» [25] предложил свою классификацию с возможными клиническими исходами.

Классификация С. П. Федорова [25]:

1. Острый первичный холецистит — *cholecystitis acuta (seroso-phlegmonosa) recens* с исходами:
 - a) в полное выздоровление (*restitution ad integrum*);
 - b) в первичную водянку (*hydrops primaria*);
 - c) во вторичную воспалительную водянку (*hydrops secundaria*).
2. Хронический неосложненный рецидивирующий холецистит — *cholecystitis recidiva chronica simplex*.
3. Осложненный рецидивирующий холецистит — *cholecystitis recidiva complicate*, с подразделением на:
 - a) гнойный холецистит (*cholecystitis purulenta*), обозначаемый также совершенно неподходящим названием острой эмпиемы ЖП;
 - b) язвенный холецистит (*cholecystitis ulcerosa*);
 - c) гангренозный холецистит (*cholecystitis gangrenosa*);
 - d) хроническое гнойное скопление в ЖП (*empyema*).
4. Склероз пузыря — *cholecystitis cicatricans* — со сморщиванием, утолщением и обызвествлением стенок пузыря.
5. Актиномикоз пузыря.
6. Туберкулез пузыря.

Воспаление желчных протоков — *cholangitis s angiocholitis*:

1. Подострый холангит — *cholangitis subacuta-serosa*.
2. Острый холангит — *cholangitis acuta-seroso-purulenta*.
3. Гнойный холангит — *cholangitis purulenta, septica*.

В последующем в связи с резким увеличением числа больных ЖКБ и ОХ [24] появились классификации, отражающие только эту патологию (П. Р. Крышень и соавт., 1977; В. И. Стручков, 1978; В. Т. Зайцев, 1979; В. И. Мамчич, 1982; А. А. Шалимов и соавт., 1975 с последующими модификациями и дополнениями [7, 13]).

Первый вариант усовершенствованной патогенетической классификации ОХ доложил В. И. Мамчич в Мадриде (Испания) в 1998 г. на III Всемирном конгрессе Международной гепатопанкреатобилиарной ассоциации (INPBA).

В настоящее время возможности дооперационной диагностики заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны значительно возросли.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости для выявления рентгеноконтрастных желчных конкрементов (арагонитовых, содержащих преимущественно кальций) утратила свое значение.

Для диагностики рентгенонегативных конкрементов (холестериновых и пигментных) уже не используется пероральная, внутривенная и инфузионно-капельная холецистохолангиография. При всей значительности компьютерной томографии (КТ), спиральной компьютерной томографии (СКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении желчных конкрементов не зависимо от их химического состава предпочтительнее ультразвуковое исследование (УЗИ).

При всей сложности дифференциальной диагностики желтух, выявление холестатической (обтурационной, механической) желтухи калькулезного или опухолевого генеза стало практически амбулаторной процедурой при выполнении УЗИ с выявлением расширения гепатикохоледоха ЖП, внутрипеченочных желчных и панкреатического (вирсунгова) протоков.

Таким образом, клинические, лабораторные, биохимические исследования, данные УЗИ, КТ, СКТ, МРТ, эндоваскулярной рентгенхирургии позволяют в подавляющем числе случаев выявить особенности различных форм ОХ и его осложнений с визуализацией дополнительной билиарной патологии (синдром Опи (Orie) — сосочковый илеус; Бувере — желчнокаменный илеус; Мириззи — доброкачественная внепротоковая обтурация гепатикохоледоха), гемобилии и вирсунгоррагии и др.

Предлагаем схему патогенетической классификации ОХ.

I Острый калькулезный холецистит — самая частая форма ОХ (80–85%), преимущественно связанная с блокадой пузырного протока ЖП мелкими конкрементами или крупными конкрементами в гартмановом кармане ЖП.

I-1 В ряде случаев конкременты выполняют весь объем ЖП. Это так называемый **острый обтурационный холецистит** (рис. 2) (Б. А. Королев, Д. Л. Пиковский, 1975).

I-2 Острый калькулезный холецистит, осложненный холангитом и холедохолитиазом [34] (рис. 3) (В. М. Reynolds, E. L. Dargan, 1955).

I-2а Острый калькулезный холецистит, осложненный острой блокадой терминального отдела холедоха или большого дуоденального сосочка — синдром Опи (Orie) (рис. 4).

I-3 Острый калькулезный холецистит в сочетании с синдромом Мириззи (Mirizzi) (рис. 5).

В 1948 г. известный аргентинский хирург Мириззи (Pablo Luis Mirizzi, 1893–1964) впервые описал синдром при доброкачественной обтурационной

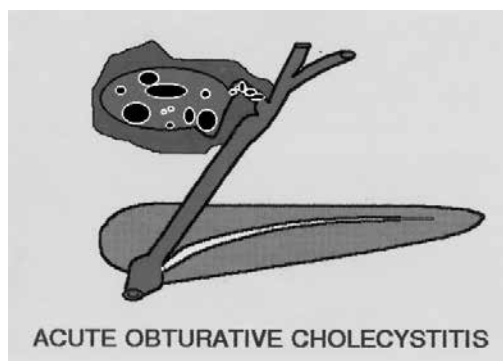


Рис. 2. Острый обтурационный холецистит.

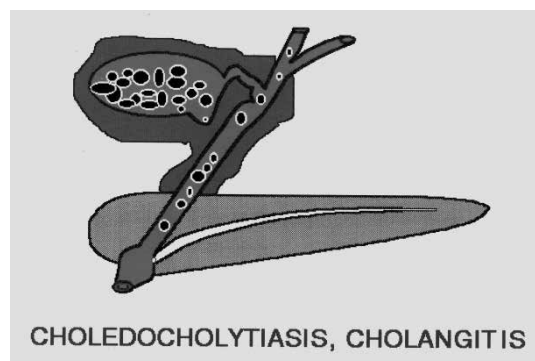


Рис. 3. Острый калькулезный холецистит, осложненный холангитом и холедохолитиазом.

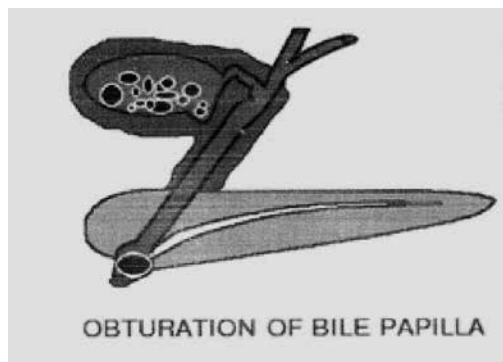


Рис. 4. Острый калькулезный холецистит, осложненный острой блокадой терминального отдела холедоха или большого дуоденального сосочка — синдром Опи (Orie).

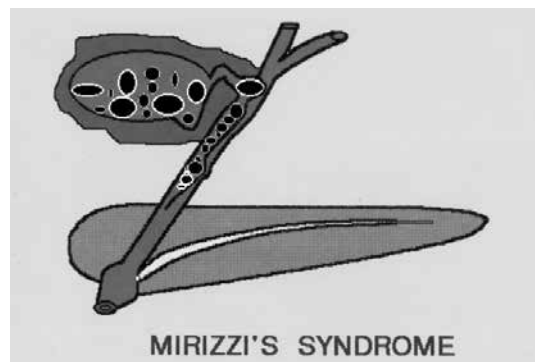


Рис. 5. Острый калькулезный холецистит в сочетании с синдромом Мириizzi (Mirizzi).

желтухе, связанной с частичным сужением общего печеночного протока (d. hepaticus) желчным конкрементом, расположенным в удлиненном пузырном протоке с необычно низким впадением в общий желчный проток (d. choledochus) в супрадуоденальной зоне, или крупными желчными конкрементами в шейке ЖП или гартмановом кармане с развитием дегенеративных воспалительных изменений между стенкой ЖП и d. hepaticus.

В настоящее время описано 8 вариантов синдрома Мириizzi (рис. 6). Наиболее часто острый калькулезный холецистит осложняет VI и III варианты синдрома Мириizzi. VI вариант описал сотрудник кафедры Р. К. Палиенко (1988) [22]. Особенностью этой формы является сдавление извне правого печеночного протока с развитием обтурационной желтухи, а автономная левая доля обеспечивает свободный отток желчи по правому печеночному протоку и устраняет кардинальный признак обтурационной желтухи — ахолию кала, появляющуюся после желтухи.

I-4 Острый калькулезный холецистит, осложненный синдромом Бувере.

Французский врач Л. Бувере (Bouveret Leon, 1850–1926) впервые описал 2 варианта симптомов непроходимости толстой кишки и сужения привратника желудка.

В современном понимании синдром Бувере — это желчнокаменная кишечная непроходимость (желчный илеус), вызванная патологическим соустьем деструктивно измененного ЖП с крупными конкрементами с пилорoduodenальной зоной, тощей или значительно реже — поперечно-ободоч-

ной кишкой.

Французский хирург Г. Мондор (Henri Mondor, 1885–1962) в 1939 г. назвал этот вид «непроходимость толчками» при ЖКБ, из-за перемещения желчного конкремента по кишке с элементами временной обтурации. Клинические формы этой непроходимости — острая, подострая, рецидивирующая и хроническая.

I-5 Острый калькулезный холецистит, осложненный гемобилией, вирсунгоррагией.

Билиодигестивные кровотечения включают гемобилию и панкреаторрагию. Синдром гемобилии характеризуется триадой симптомов: желудочно-кишечное кровотечение, печеночная (желчная) колика и желтуха. Вирсунгоррагия проявляется рецидивирующими кровотечениями из большого или малого дуоденального сосочка.

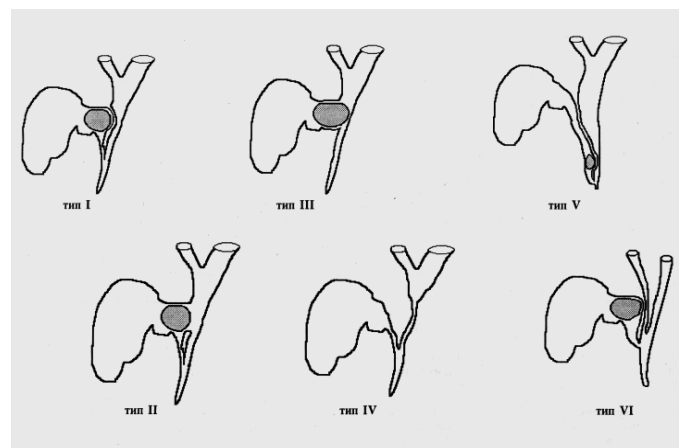


Рис. 6. Варианты синдрома Мириizzi.

Билиодигестивные кровотечения включают все варианты кровотечений в просвет билиарной системы и в дальнейшем в желудочно-кишечный тракт.

Гемобилия диагностируется эндоскопически выявлением истечения крови вместе с желчью через большой дуоденальный сосочек. Топическая диагностика и лечение возможны методами рентгеноэндovasкулярной хирургии [15, 16].

II Острый бескаменный (некалькулезный холецистит) (рис. 7).

Впервые описан Ridel в 1903 г. Встречается от 8% до 15% случаев ОХ, и даже при наличии деструкции и желтухи обтурация пузырного протока не выявляется.

Ряд авторов [4] выделяет бескаменный шейный холецистит со значительной деформацией шейно-протокового отдела ЖП со значительной деформацией, сужением, извилистостью пузырного протока с характерными рентгенологическими симптомами «лебединой шеи», «морского конька», «клюва», «рога», «змейки». Заболевание более характерно для молодых женщин с преобладанием в этиологии и патогенезе нарушений нейрогуморальной регуляции, частым сочетанием с вегетососудистой дистонией, эндокринными расстройствами.

III Особые формы ОХ, при которых наличие или отсутствие желчных конкрементов не является патогенетическим моментом. Ферментативные, сосудистые факторы, неклостридиальная анаэробная микрофлора, тяжелые стрессовые состояния в подавляющем большинстве неизбежно приводят к деструкции ЖП, несмотря на полноценное консервативное лечение. Эти формы, как правило, требуют неотложных хирургических вмешательств.

III-1 Острый ферментативный холецистит (рис. 8) — особая форма заболевания, где в этиологии и патогенезе ведущая роль отводится активированным ферментам поджелудочной железы. Морфологические изменения стенки ЖП приводят к очаговому некрозу без перфорации стенки ЖП (пропотной желчный перитонит). Характерны стойкая некупирующаяся боль в правом подреберье, отсутствие резкого напряжения ЖП, характерного для острого обтурационного холецистита, раннее появление перитонеальных признаков. Для острого ферментативного холецистита характерен не прободной, а пропотной желчный перитонит. Эта форма встречается в 12–13% всех случаев острого деструктивного холецистита.

III-2 Острый сосудистый холецистит (рис. 9) — возникает при атеросклерозе, остром тромбозе или эмболии пузырной артерии ЖП. Заболевание может развиваться на фоне ЖКБ (10–15%), но чаще без нее. Первичное инфицирование стенки ЖП отсутствует, воспалительный процесс развивается уже в омертвевших тканях.

Характерно трехстадийное течение заболевания:

1. Острое начало с резкой болью в правой подвздошной области, не купирующейся спазмолитиками и анальгетиками, кроме опиатов.

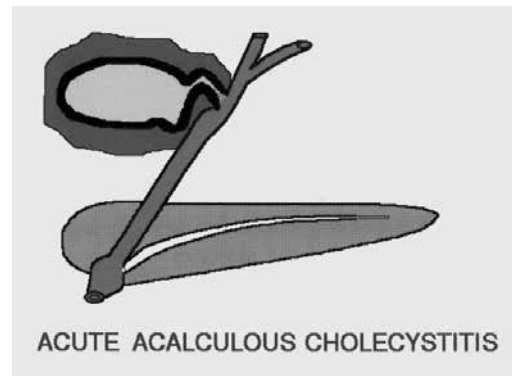


Рис. 7. Острый бескаменный (некалькулезный холецистит).

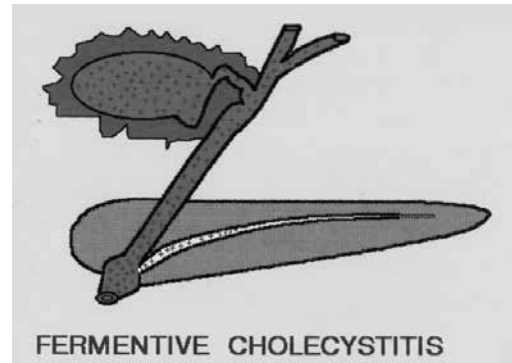


Рис. 8. Острый ферментативный холецистит.

2. Период «мнимого» благополучия со стиханием боли, но проявлениями сосудистой патологии (изменения артериального давления, пульса) — около суток.
3. Период желчного перитонита в связи с перфорацией стенки ЖП в зоне закупорки магистральной а. cystica ЖП. Чаше встречается у мужчин старше 40 лет.

Острый сосудистый холецистит составляет около 2% всех деструктивных форм ОХ.

III-3 Острый эмфизематозный холецистит. Синонимы — острый газовый холецистит (рис. 10) — пиопневмохолецистит, гангренозный пневмохолецистит, газовая флегмона ЖП.

Острый эмфизематозный холецистит впервые описал Stolz в 1901 г. Заболевание характерно для мужчин 50 лет и старше. Газ не только наполняет и раздувает ЖП, но и отмечается субмукозная диффузия газа в стенку органа и окружающих тканей. К газообразующей микрофлоре относятся неклостридиальные анаэробы, *E. coli* (при сахарном диабете) и некоторые др.

При обзорной рентгенографии брюшной полости в вертикальном положении через 24–48 ч от начала заболевания выявляют скопление газа в ЖП в виде овального затемнения в петлях тонкой кишки (признак динамической непроходимости кишечника). При остром эмфизематозном холецистите гангрена ЖП возникает в 30 раз чаще, а перфорация — в 5 раз чаще, чем при остром обтурационном холецистите с соответствующей высокой послеоперационной летальностью (60–80%).

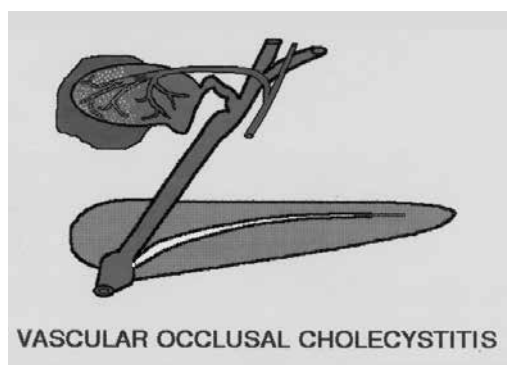


Рис. 9. Острый сосудистый холецистит.

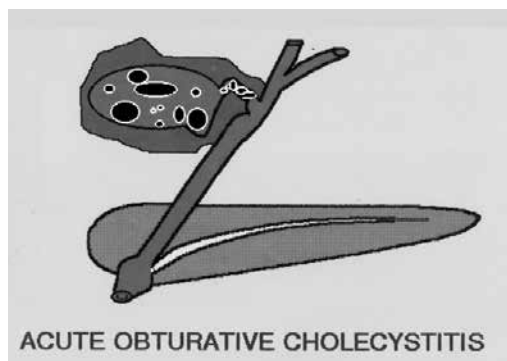


Рис. 10. Острый эмфизематозный холецистит.

III-4 Острый посттравматический холецистит (синоним — острый вторичный холецистит, послеожоговый, послеоперационный, острый стрессовый холецистит) — это особая форма заболевания, которая возникает на фоне тяжелой травмы, ожога, тяжелых родов и операций как правило в молодом возрасте с преобладанием деструктивных форм с высокой летальностью.

Диагностика сложна из-за наложения клинических проявлений тяжелой травмы, предшествующих операций, родов или ожогов. Первые публикации принадлежат американским военным хирургам, описавшим данную патологию у раненых во время войны США с Вьетнамом, доставленных вертолетами непосредственно с поля боя в специализированные госпитали. По сводным статистикам, только у 8% заболевание сочеталось с ЖКБ, у 92% желчные колики отсутствовали.

IV Специфические формы острого холецистита.

Наиболее распространенное определение ОХ (острое неспецифическое воспаление стенки ЖП) не полностью соответствует всем формам заболевания. В странах арабского и африканского континента, эндемических зонах Азии, Зауралья, Кореи, Вьетнаме, Китае, Японии отмечены случаи ОХ, в этиологии которых — брюшнотифозная, сальмонеллезная, дизентерийная, хеликобактерная и паразитарная инфекция.

IV-1 Брюшнотифозная форма острого холецистита.

Характеризуется болью в правой подреберной области, повышением температуры тела с последующим образованием инфильтрата при перфорации

стенки ЖП с признаками перитонита. Только через неделю от начала заболевания в посевах крови обнаруживается рост возбудителя брюшного тифа (в испражнениях и асцитической жидкости их нет).

IV-2 Паразитарные формы острого холецистита.

Наблюдаются в эндемических зонах во всем мире, также при нарушении общепринятых санитарных норм, этнических особенностях. Наиболее часто среди паразитарных форм отмечены описторхоз, альвеококкоз, амебиаз, аскаридоз. Значительно реже встречаются лямблиоз в связи с токсичностью неразведенной желчи для лямблий. Но развитие острой билиарной и панкреатической патологии не исключается.

Заключение

В связи с двукратным уменьшением частоты острого аппендицита на территории Украины за последнее десятилетие острый холецистит уже вышел на первое место в возрастной группе старше 40 лет по частоте оперативных вмешательств на органах брюшной полости в неотложной и плановой хирургии ЖКБ.

Колоссальный технический прогресс, связанный с широким внедрением в клиническую практику УЗИ, КТ, СКТ, МРТ, эндоскопических и рентгенэндоваскулярных вмешательств, позволяет диагностировать ОХ и его осложнения как в дооперационном периоде, так и после хирургических вмешательств. Это позволяет в предложенном варианте усовершенствованной патогенетической классификации ОХ воплотить в практику триаду Вирхова «этиология, патогенез, исход».

В предложенной классификации выделена самая частая форма ОХ — острый калькулезный холецистит во всех вариантах и осложнениях. Острый бескаменный холецистит остается малоисследованной патологией в плане этиологии и патогенеза. Но хирургическая тактика определяется степенью деструкции стенки ЖП.

Хирургическая активность при ОХ колеблется в пределах 40–80%. Однако необходимо выделить особые формы ОХ, где наличие или отсутствие желчных конкрементов не является доминирующим фактором, а ферментативные, сосудистые факторы, анаэробная неклостридиальная микрофлора, т. н. вторичный холецистит (стрессовый, посттравматический, послеожоговый, послеродовой, послеоперационный) неизбежно ведет к деструкции и перфорации стенки ЖП и требует срочных оперативных вмешательств.

Хотя большинство случаев ОХ — это неспецифическое воспаление ЖП, выделены группы со специфическими факторами, в этиологии которых брюшнотифозная, сальмонеллезная, дизентерийная, хеликобактерная инфекция. В эндемических зонах Украины изредка встречаются паразитарные формы заболевания.

Таким образом, предложенная классификация позволяет индивидуализировать лечебную и хирургическую тактику с учетом этиологии, патогенеза и прогнозируемого исхода различных форм и вариантов ОХ.

Приложение

Патогенетическая классификация острого холецистита (2018) В. И. Мамчич, М. А. Чайка

I Острый калькулезный холецистит.

I-1 Острый обтурационный (обструктивный) холецистит.

I-2 Острый калькулезный холецистит, осложненный холедохолитиазом, холангитом.

I-2a Острый холецистит, осложненный острой блокадой терминального отдела холедоха или большого дуоденального сосочка (сосочковый илеус) — синдром Опи (Opie).

I-3 Острый холецистит, сочетающийся с синдромом Мириizzi (Mirizzi) — частичное сужение общего желчного протока желчным конкрементом (конкрементами), расположенным(и) в шейке желчного пузыря, кармане Гартмана, удлинённом пузырном протоке с низким впадением в общий желчный проток.

I-4 Осложненный острой желчнокаменной обтурационной кишечной непроходимостью — желчный илеус Бувере (Bouveret).

I-5 Острый калькулезный холецистит, осложненный гемобилией, вирусногепатитом.

II Острый бескаменный холецистит (без обструкции или обтурации пузырного протока желчного пузыря).

III Особые формы острого холецистита (наличие или отсутствие желчных конкрементов

не является доминирующим патогенетическим фактором).

III-1 Острый ферментативный холецистит.

III-2 Острый сосудистый холецистит (атеросклероз, тромбоз, эмболия, а. cystica желчного пузыря).

III-3 Острый эмфизематозный (газовый холецистит).

III-4 Острый посттравматический холецистит (стрессовый, послеожоговый, послеоперационный, послеродовой).

IV Специфические формы острого холецистита.

IV-1 Брюшнотифозный, сальмонеллезный, дизентерийный, хеликобактерный острый холецистит.

IV-2 Паразитарные формы острого холецистита (описторхоз, альвеококкоз, амёбиаз, аскаридоз, лямблиоз).

Деклараційний патент на винахід

1. Діагностика та рентгеноваскулярний гемостаз при гемофільї (В. І. Мамчич, С. Ю. Верещагін, М. О. Чайка)
2. Патогенетична класифікація гострого холециститу із застосуванням класичної тріади Вірхова: етіологія, патогенез, наслідок (В. І. Мамчич, М. О. Чайка)
3. Особливості виявлення патоморфологічних форм гострого холециститу (О. О. Дядик, В. І. Мамчич, М. О. Чайка)

Литература:

1. Бахтиозин Р. Ф., Сафиулин Р. Р. Контраст без контраста: новые возможности МР-томографии. *Альманах института хирургии имени А. В. Вишневского*. 2008. Т. 3. № 3. С. 174–176.
2. Бебуришвили А. Г., Пенин С. И., Злобина Е. Н. Мининвазивные вмешательства при остром холецистите. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. Т. 16. № 2. С. 83–88.
3. Браславец В. М., Павлов К. И., Бондаренко Т. В., Рязанцева К. С. Острый бескаменный холецистит при интраперитонеальном расположении желчного пузыря. *Хирургия Украины*. 2017. № 4. С. 113–116.
4. Грибков Ю. И. Бескаменный шеечный холецистит. *Клиническая хирургия*. 1985. № 2. С. 133–135.
5. Гуца А. Л., Воложин С. И. Вторичный острый холецистит. *Вестник хирургии*. 1980. № 5. С. 61–65.
6. Егiazарян В. Г., Некрасов Л. П., Кириленко М. П. Роль описторхоза в развитии механической желтухи и ее лечение. *Вестник хирургии*. 1988. № 4. С. 110–112.
7. Иващенко В. В., Скворцов К. К., Скворцов К. К. (мл). Дискуссионные вопросы хирургии острого холецистита. *Донецк*, 2005, 196 с.
8. Кабакова А. Б., Шульгай О. М. Основні підходи до діагностики та лікування лямбліозу у дітей. *Здоров'я України*. 2014. С. 50–51.
9. Кабанов М. Ю., Притула А. Е., Яковлева Д. М., Семенов К. В., Краденов А. В. Описторхозный холецистит и его хирургическое лечение у лиц пожилого и старческого возраста. *Анналы хирургической патологии*. 2013. Т. 18. № 2. С. 69–74.
10. Кіманович В. Й., Герич І. Д., Куц О. О. Лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини. *Ужгород: ВАТ Видавництво «Закарпаття»*, 2003, 419 с.
11. Кондратенко Л. П., Рубин В. И. Неотложная хирургия органов брюшной полости. *Донецк*, 2013. 720 с.
12. Лисиенко В. М. Обоснование возможности участия хеликобактерной инфекции в развитии холецистита и гнойного панкреатита. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009. № 3. С. 91–92.
13. Лупальцов В. И., Лесовой В. Н. Неотложная хирургия органов брюшной полости и забрюшинного пространства. *Харьков*. 2017. 236 с.
14. Малий В. П. Лямбліоз. *Дитячий лікар*. 2014. № 8 (37). С. 45–52.
15. Мамчич В. И., Верещагин С. В., Миценко И. Н., Дзюба Д. А. Применение эндоваскулярных методов диагностики и лечения острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017. № 3. С. 76.
16. Мамчич В. И., Верещагин С. В., Миценко И. Н., Чайка М. А. Применение эндоскопических и эндоваскулярных методов в диагностике и лечении гемобилии, билиодигестивных и острых абдоминальных кровотечений после операций на органах гепатопанкреатодуоденальной области. *Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальні питання сучасної хірургії»*, Київ, 9–10 листопада 2017 р. С. 14.

17. Мерзликин Н. В., Бражникова Н. А., Цхай В. Ф. Сравнительный анализ описторхозных и непаразитарных абсцессов печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005. Т. 20, № 1. С. 66–75.
18. Михайлузов С. В., Моисеенкова Е. В., Мисроков М. М. Камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки и острый панкреатит. *Анналы хирургической гепатологии*. 2015. Т. 20. № 1. С. 80–85.
19. Мишалов В. Г., Бондарев В. М., Иванцов С. А. Результаты лечения осложненного острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста. *Хірургія України*. 2015. № 4 (56). С. 49–53.
20. Нечитайло М. Е., Кондратюк О. П., Литвиненко О. М. Діагностика та лікування синдрому Міріззі. *Клінічна хірургія*. 2000. № 10. С. 33–35.
21. Павловський М. П., Попік М. П., Маркевич І. А. Лікування гострого холециститу у хворих на цукровий діабет похилого і старечого віку. *Клінічна хірургія*. 2001. № 8. С. 30–34.
22. Палиенко Р. К. Классификация синдрома Мириззи. *Анналы хирургической гепатологии*. 1998. № 4. С. 63–65.
23. Панцырев Ю. М., Будзинский А. А., Ноздрачев В. И., Лагунчик Б. П., Коновалов А. Ю. Лечебная тактика при острой блокаде терминального отдела холедоха. *Хирургия*. 1990. № 10. С. 3–8.
24. Скрыпниченко Д. Ф., Мамчич В. И. Калькулезный холецистит. Киев: «Здоровье», 1985. 135 с.
25. Федоров С. П. Желчные камни и хирургия желчных путей. Москва, Медгиз, 1934. 303 с.
26. Фелештинский Я. П., Шуляренко В. А., Мамчич В. І. Лапароскопічна холецистектомія. Тернопіль, 2017. 141 с.
27. Шаак Т. В. Ферментативные холециститы. Москва, 1974.
28. Шадрин О. Г., Ковальчук А. А., Дюкарева О. В., Фисун В. Н. Практические вопросы диагностики и лечения гельминтозов у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 4 (64). С. 7–10.
29. 3rd World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA). Madrid (Spain), May 24–28, 1998. 218 p.
30. Alawneh I. Acute noncalculous cholecystitis in burns. *Brit. J. Surg.* 1978. Vol. 65, No 4. P. 243–245.
31. Ariano E. F. Les cholecystites alithiasiques vues par lechirurgien. *Acta gastroenterol. Belg.* 1962. Vol. 25. P. 432–452.
32. Beger H., Warshaw A. L., Buchler M. W. The pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. 2nd Edition. 2008. 1006 p.
33. Cesar A. Solis-Caxaj. Mirissi syndrome: diagnosis, a simplitted classification. *World J. Surg.* 2009. Vol. 33. P. 1783–1784.
34. Charcot J. Lecons sur le maladies den fore de voicls biliaries et veins. Paris: Faculte de Medicine de Paris, Recueillies et Publies Par Bourneville et Sevestre, 1877.
35. Dominguez E. P. Giammar D., Baumert J., Ruiz O. A. Prospective study at bile leaks after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Am. Surg.* 2006. Vol. 72. P. 265–268.
36. Glavic Z., Begiel L., Simlesc D., Rukavina. Treatment of acute cholecystitis: a comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15, No 4. P. 398–404.
37. Glenk F. Acute cholecystitis following the surgical treatment of unrelated disease. *Ann. Surg.* 1947. Vol. 126. P. 411–420.
38. Golden G. T. Post-traumatic cholecystitis. *Ann. Surg.* 1973. Vol. 39. No 5. P. 275–278.
39. Hasl D. M., Ruiz O. R., Boument J. A prospective study of bile leaks after laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15, No 11. P. 1299–1300.
40. Hazey J. W., Brody F. J., Rosen-Blett S. M. Laparoscopic management and clinical outcome at emphysematous cholecystitis. *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15, No 10. P. 1217–1220.
41. Jouanneau P., Laumonier R., Lecour P. Cholecystites necrosantes secondaires. *Med. Acad. Chir.* 1962. Vol. 88. P. 593–599.
42. Kehr H. Die Praxis der gallenwege. Chirur in Wort und Bild, 1913. 1080 p.
43. Laws H. L., Elliott R. L. Postoperative acalculous gangrenous cholecystitis. *Am. Surg.* 1971. Vol. 37. P. 371–374.
44. Leon W. Acute cholecystitis following unrelated surgery. *Am. Surg.* 1954. Vol. 20, No 5. P. 549–555.
45. Lindberg E. F., Grinnan G. L., Smith L. Acalculous cholecystitis in virt Nam casualties. *Ann. Surg.* 1970. Vol. 171. P. 152–157.
46. Meissner K. Beitrag zum Thema: Die gallenbase als sckorgan. Zangenbecks. *Arch. Chir.* 1975. Bd. 340, No 1. S. 59–61.
47. Opie L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. 1901.
48. Rujnolels B. M., Dargan E. L. Acute obstructive cholangitis: a distinct clinical syndrome. *Ann. Surg.* 1959. Vol. 150. P. 299–305.

УДК 616.366-002.1-092] : 005
doi: 10.33149/vkr.2019.03.08

RU **Классификации острого холецистита: этиопатогенетические принципы построения**

В. И. Мамчич, М. А. Чайка

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

Ключевые слова: острый холецистит, классификации, этиология, патогенез, диагностика

Цель работы — предположить научно обоснованную патогенетическую классификацию острого холецистита, соответствующую классической триаде Р. Вирхова «этиология, патогенез, исход».

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка классических классификаций Г. Кера (H. Kehr) 1907 г., Л. Ашофа (L. Aschoff) 1909 г., С. П. Федорова 1934 г. и современных схем заболевания, совмещающих признаки первых трех.

Результаты и обсуждение. Предложенная усовершенствованная классификация острого холецистита (ОХ) соответствует научным принципам с учетом этиологии, патогенеза и прогнозируемого исхода заболевания. Выделены 4 группы вариантов ОХ:

I — Острый калькулезный холецистит со всеми вариантами и сочетаниями (холангит, холедохолитиаз, синдром Опи (Opie) — сосочковый илеус, синдромы Мириззи, Бувере — острый желчнокаменный илеус, гемобилия (80–85%)).

II — Острый бескаменный (некалькулезный) холецистит (8–15%) — без обструкции пузырного протока желчного пузыря.

III — Особые формы ОХ. Доминирующими факторами являются ферментативные, сосудистые, неклостридиальная анаэробная микрофлора, стрессовые факторы (тяжелая травма, ожоги или операции, роды). Эти формы требуют неотложных хирургических вмешательств и встречаются в от 2% до 15% от всех случаев деструктивных форм ОХ.

IV — Специфические формы ОХ. Вызываются специфической микрофлорой: брюшнотифозной, сальмонеллезной, дизентерийной, а также паразитарной (описторхоз, альвеококкоз, амебиаз, аскаридоз, значительно реже — лямблиоз). Редкие формы характерны для эндемических зон и при нарушении общепринятых санитарных норм.

Заключение. Использование УЗИ, КТ, СКТ, МРТ, эндоскопических и рентгенэндоваскулярных вмешательств позволяет в дооперационном периоде диагностировать почти все разнообразные формы ОХ и индивидуализировать лечебную и хирургическую тактику с учетом возможного исхода. Предложенная патогенетическая классификация ОХ может служить рабочей схемой для врачей общей практики, терапевтов, хирургов, анестезиологов и intensivистов.

УДК 616.366-002.1-092] : 005
doi: 10.33149/vkr.2019.03.08

UA **Класифікації гострого холециститу: етіопатогенетичні принципи побудови**

В. І. Мамчич, М. О. Чайка

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

Ключові слова: гострий холецистит, класифікації, етіологія, патогенез, діагностика

Мета роботи — запропонувати науково обґрунтовану патогенетичну класифікацію гострого холециститу, яка відповідає класичній тріаді Р. Вірхова «етіологія, патогенез, результат».

Матеріали і методи. Здійснена порівняльна оцінка класичних класифікацій Г. Кера (H. Kehr) 1907 р., Л. Ашофа (L. Aschoff) 1909 р., С. П. Федорова 1934 р. і сучасних схем захворювання, що поєднують ознаки перших трьох.

Результати і обговорення. Запропонована удосконалена класифікація гострого холециститу (ГХ) відповідає науковим принципам із урахуванням етіології, патогенезу і прогнозованого результату захворювання. Виділено 4 групи варіантів ГХ:

I — Гострий холецистит з усіма варіантами і сполученнями (холангіт, холедохолітіаз, синдром Опі (Opie) — сосочковий ілеус, синдроми Міріззі, Бувере — гострий жовчнокам'яний ілеус, гемобілія (80–85%)).

II — Гострий некалькульозний холецистит (8–15%) — без обструкції міхурової протоки жовчного міхура.

III — Особливі форми ГХ. Домінуючими чинниками є ферментативні, судинні, неклостридіальна анаэробна мікрофлора, стресові фактори (тяжка травма, опіки або операції, пологи). Ці форми вимагають невідкладних хірургічних втручань і зустрічаються від 2% до 15% усіх випадків деструктивних форм ГХ.

IV — Специфічні форми ОХ. Викликані специфічною мікрофлорою: черевнотифозною, сальмонельозною, дизентерійною, а також паразитарною (опісторхоз, альвеококкоз, амебиаз, аскаридоз, значно рідше — лямбліоз). Рідкісні форми характерні для ендемічних зон і при порушенні загальноприйнятих санітарних норм.

Висновок. Використання УЗД, КТ, СКТ, МРТ, ендоскопічних і рентгенендоваскулярних втручань дозволяє в доопераційному періоді діагностувати майже всі різноманітні форми ГХ та індивідуалізувати лікувальну і хірургічну тактику із урахуванням можливого результату. Запропонована патогенетична класифікація ГХ може використовуватися як робоча схема лікарями загальної практики, терапевтами, хірургами, анестезіологами та intensivістами.

EN Classifications of acute cholecystitis: etiopathogenetic principles of construction

V. I. Mamchich, M. A. Chaika

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Key words: acute cholecystitis, classifications, etiology, pathogenesis, diagnosis

Aim of study is to suggest a scientifically based pathogenetic classification of acute cholecystitis, corresponding to the classical R. Virchow triad “etiology, pathogenesis, outcome”.

Materials and methods. Comparative assessment of the classical classifications by H. Kehr (1907), L. Aschoff (1909), S. P. Fedorov (1934) and modern disease schemes, combining the signs of the three ones, is conducted.

Results and discussion. The proposed improved classification of acute cholecystitis (AC) corresponds to research principles, taking into account the etiology, pathogenesis and predicted outcome of the disease. There are 4 groups of AC variants:

I — Acute calculous cholecystitis with all options and combinations (cholangitis, choledocholithiasis, Opie syn-

drome — papillary ileus, Mirizzi syndrome, Bouveres — acute gallstone ileus, hemobilia (80–85%)).

II — Acute non-calculous cholecystitis without stones (8–15%) — no obstruction of the cystic duct of the gallbladder.

III — Special AC forms. The dominant factors are enzymatic, vascular, non-productive anaerobic microflora, stress factors (severe injury, burns or surgery, childbirth). These forms require urgent surgeries and occur in 2–15% of all cases of AC destructive forms.

IV — Specific AC forms. Caused by specific microflora: typhoid, salmonella, dysentery, and parasitic (opisthorchosis, alveococcosis, amebiasis, ascariasis, less often — giardiasis). Rare forms are characteristic of endemic zones and in violation of generally accepted sanitary standards.

Conclusion. Use of ultrasound, CT, SCT, MRI, endoscopic and endovascular interventions allows diagnosing almost all the AC various forms in the pre-operative period and individualizing therapeutic and surgical tactics by taking into account the possible outcome. The proposed pathogenetic classification of AC can serve as a scheme for general practitioners, physicians, surgeons, anesthesiologists, and intensive care workers.

Гигиеническая оценка пищевого статуса больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

С. Ч. Мамедсахатова

Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан

Ключевые слова: пищевой статус, множественный лекарственно-устойчивый туберкулез легких, недостаточность массы тела, биоимпедансометрия, дефицит мышечной массы

Введение

Приоритетным направлением гигиенической науки на современном этапе является изучение пищевого статуса больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУТ) легких, оценка причинно-следственных связей между питанием и состоянием здоровья, обоснование и реализация практических мероприятий по рационализации питания [6, 9]. Учитывая Концепцию Президентской программы «Здоровье», принятой в 2016 году, исследования в этом направлении являются актуальными и имеют несомненную практическую значимость в Туркменистане [1–3]. Действующая норма продовольственного пайка для больных туберкулезом была разработана в 40-е гг. XX века и не корректировалась в соответствии с последними научными достижениями диетологии и гастроэнтерологии [5, 7]. Поэтому, несомненно, совершенствование системы лечебного питания указанной категории больных является перспективным направлением повышения эффективности лечения туберкулеза, что и определяет актуальность настоящего исследования [11]. В результате хронического воспаления при туберкулезе легких происходит ремоделирование стенок бронхов, сосудистой стенки, миокарда, развивается эндотелиальная дисфункция. В то же время хроническое персистирующее воспаление приводит к метаболическим нарушениям и изменению пищевого статуса пациентов. МЛУТ легких имеет многочисленные внелегочные проявления, обусловленные хроническим воспалением, такие как гипотрофия скелетных мышц, поражение эндотелия сосудов [10]. Формируются изменения пищевого поведения. У пациентов с МЛУТ легких часто встречается изменение массы тела за счет жирового компонента при дефиците тощей массы тела.

Для реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями любого профиля важна оценка их пищевого статуса. В настоящее время помимо антропометрии существуют современные методы оценки пищевого статуса пациентов, к которым относятся

определение уровня биохимических показателей сыроворотки крови, исследование компонентного состава тела и пр. [8]. Состояние пищевого статуса определяет особенности подхода к терапии таких пациентов различного профиля. Выявление отклонений в жировом, мышечном и водном компонентах состава тела позволит определить тактику коррекции нутритивных нарушений у пациентов с МЛУТ легких.

Цель исследования — выявление основных закономерностей формирования структуры пищевого статуса больных с МЛУТ легких для обоснованной с гигиенических позиций системы мероприятий по их оптимизации.

Материалы и методы исследования

Изучено фактическое питание больных МЛУТ легких с помощью специально подготовленной унифицированной анкеты, в которую включалась информация о предшествующем питании и за предыдущие сутки. Полученные данные сопоставили с «Нормами физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения». Пищевой статус определяли путем оценки антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность грудной клетки), на основании которых рассчитали индекс Кетле (масса тела/рост).

В настоящей статье сотрудниками кафедр общей гигиены и фтизиатрии Государственного медицинского университета Туркменистана приведена разработка научно-обоснованной системы питания больных МЛУТ легких, находившихся на лечении в специализированных медицинских учреждениях.

Обследовано 103 пациента туберкулезного отделения — основная группа и группа контроля — 20 пациентов, получавших общепринятое питание и лечение. В основной группе мужчин 89 (86,4%) и женщин — 14 (13,6%). Больные в основной группе, находившиеся на учете до 2,5 лет, составили 59,6%, до 3 лет — 31,2%, более 5 лет — 9,2%. Средний возраст пациентов основной группы составил $(48,5 \pm 4,3)$ года, контрольной группы — $(37,4 \pm 2,2)$ года.

Среди клинических форм основной группы преобладал инфильтративный туберкулез — 48 человек, диссеминированный туберкулез — 34 человека, очаговый — 21 человек. В контрольной группе указанные клинические формы составляли соответственно 50; 30 и 20%.

В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови, мочи и мокроты, функционального состояния печени, почек, показатели углеводного, липидного и белкового обмена. Всем пациентам выполняли ЭКГ, рентгенографическое исследование органов грудной клетки.

Специальные методы исследования: всем пациентам проводилась оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии аппаратом МЕДАСС ABC-01.

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ StatSoft Statistica 6.0, 2000. С помощью метода вариационной статистики определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p), достоверность при $p < 0,05$. Анализ данных также проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0.

Результаты и обсуждение

Рентгенологически распространенность специфического поражения легких у испытуемых-добровольцев колебалась от 3 до 8 легочных сегментов и в среднем составила $4,2 \pm 0,4$ в опытной и $3,9 \pm 0,8$ в контрольной группе. Распад определялся у 48 (46,6%) пациентов основной и 19 (95%) пациентов контрольной группы, бактериовыделение было выявлено соответственно у 43 (41,7%) и 15 (75%) человек. Оценка статуса питания участников исследования основывалась на изучении изменения показателей, характеризующих состояние структуры, функции, адаптационных возможностей и резервов организма. В результате исследований было отмечено, что увеличение средней величины массы тела в опытной группе составило в среднем 0,29 кг от исходного значения, а в контрольной группе — всего 0,264 кг от фоновой величины. Средняя величина процентного содержания жира в организме испытуемых-добровольцев в процессе проведенных исследований увеличилась во всех группах наблюдения. В опытной группе такое увеличение, по сравнению с фоновым значением, составило 9 (8,9%). При этом абсолютное содержание жира в организме увеличилось на 1,23 кг, тогда как тощая масса тела увеличилась на 2,5 кг. В контрольной группе наблюдения процентное содержание жира увеличилось на 4,7%, абсолютное содержание жира увеличилось на 0,45 кг. Следовательно, прирост массы тела, который составил в этой группе всего 0,26 кг, полностью произошел за счет жировой массы, а величина тощей массы тела снизилась. В результате курса лечения уменьшение дисбиотических изменений по результатам посева кала было достигнуто у 84 пациентов (82% случаев), у 19 пациентов (18%) отмечалась полная нормализация

показателей. Наиболее выраженным эффект оказался в отношении нормализации содержания полноценной кишечной палочки, уменьшения количества стафилококков, увеличения количества бифидобактерий и лактобактерий. Влияние экспериментальной нормы рациона на эффективность лечения больных туберкулезом оценивалось по основным критериям, принятым во фтизиатрии (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей деструкции). В начале исследования распад определялся у 54 (52,4%) пациентов основной и 13 (65%) пациентов контрольной группы, бактериовыделение было выявлено соответственно у 61 (59,2%) и 15 (14,6%) человек. По результатам 4-месячного наблюдения абациллирование в основной группе было достигнуто у 69 человек (67%), в контрольной — у 14 (70%), закрытие полостей распада — соответственно в 68 (66%) и 12 (63%) случаях. Характеристика полученных результатов показала достаточно высокий процент больных туберкулезом с недостаточностью массы тела — 72 (69,9%), средняя упитанность отмечена у 37 (35,9%), а масса тела, превышающая норму, выявлена у 9 (8,9%) человек. Проведена оценка антропометрических данных. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	МЛУТ легких группа (n=103)
Возраст, лет	$37,2 \pm 2,2$	$48,5 \pm 4,3$
Длительность, МЛУТ легких, лет	$2,4 \pm 1,2$	$4,7 \pm 2,9$
Индекс курения, пачка в день	$2,4 \pm 0,7$	$7,9 \pm 1,9^*$

Примечание: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$).

Индексы курения в группах контроля и МЛУТ легких достоверно отличаются от значений группы контроля — в 2,3 раза. Отмечено, что индекс курения значительно больше в группе МЛУТ легких. Результаты антропометрического обследования пациентов представлены в табл. 2.

Границы нормы индекса массы тела (ИМТ) для мужчин 19,6–25,4, для женщин — 18,7–25,0. Наибольший ИМТ имеют пациенты группы контроля. В группе МЛУТ легких отмечено снижение ИМТ относительно контрольной группы в 1,43 и 1,06 раза соответственно. У мужчин значения отношения окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) в норме находится в пределах 0,8–1,0, а у женщин — 0,6–0,85. При работе в программу аппарата МЕДАСС ABC-01 вносились антропометрические данные пациентов (рост, масса тела, ОТ и ОБ), после чего аппарат рассчитывал показатели компонентного состава тела. Эти показатели представлены в табл. 3.

Таблиця 2

Антропометрическая характеристика группы контроля и группы больных МЛУТ легких

Антропометрические данные	Контрольная группа (n=20)	МЛУТ легких группа (n=103)
Возраст, лет	37,2±2,2	48,5±4,3
Масса тела, кг	76,5±	56,3
Рост, см	167,1	168,8
ИМТ	26,7	17,8*
ОТ, см	81,0	66,7
ОБ, см	102,4	84,5
ОТ/ОБ	0,78	0,74

Примечание: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показатели биоимпедансометрии у группы больных МЛУТ легких

Показатели биоимпедансометрии	Контрольная группа (n=20)	Группа МЛУТ легких (n=103)
Жировая масса, нормированная по росту, кг	26,7	23,1
Тощая масса, кг	49,2	43,2
Активно-клеточная масса, кг	30,1	22,7*
Скелетно-мышечная масса, кг	25,2	17,9*
Доля скелетно-мышечной массы, %	50,1	42,5*
Основной обмен, ккал/сут	1514,3	1363,0*
Удельный основной обмен	814,2	802,7*
Общая жидкость, кг	38,1	36,4
Внеклеточная жидкость, кг	15,2	15,5

Примечание: * обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$).

В группе МЛУТ легких значение скелетно-мышечной массы оказалось в 1,14 раза меньше, чем в группе контроля. В то же время в группе МЛУТ легких отмечен наиболее заметный дефицит тощей и скелетно-мышечной массы, среднее значение которых в 1,15 и в 1,35 раза соответственно меньше контрольной группы. Результаты биохимического анализа сыворотки крови представлены в табл. 4.

При множественном корреляционном анализе у больных МЛУТ легких обнаружены прямая высокая корреляционная связь уровня общего белка с показателем жировой массы по данным биоимпедансометрии ($r=0,63$; $p < 0,01$); прямая умеренная

Таблиця 4

Основные биохимические показатели крови у пациентов с МЛУТ легких

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа МЛУТ легких (n=103)
Холестерин, ммоль/л	—	2,68±0,17
Общий белок г/л	65–85	61,2±1,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,98±0,11	4,43±0,21*

Примечание: * — обозначены величины, достоверно отличающиеся от группы контроля.

корреляционная связь между показателями ИМТ и процентом жировой ткани при оценке композитного состава тела ($r=0,41$; $p < 0,01$).

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии у больных МЛУТ легких недостаточности массы тела, что усугубляется сопутствующими вредными привычками и длительным приемом противотуберкулезных препаратов, что ведет к токсическому отравлению организма и удалению из него полезных макро- и микроэлементов. Проведение лечения таких больных более эффективно при соблюдении диетического режима, обогащенного специальными продуктами питания, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях с учетом индивидуальных особенностей течения болезни.

В группе больных выявлено, что значительное снижение тощей и скелетно-мышечной массы имеют пациенты с МЛУТ легких. Эти данные достоверно ниже, чем в группе контроля, что приводит к снижению защитных и восстановительных сил организма, поэтому таким пациентам обязательно показана диета, дополнительно обогащенная белком, а также начата в ранние сроки нутритивная поддержка. В группе контроля обнаружены наиболее высокие показатели ОТ, ИМТ в сочетании с высоким процентом жировой массы по данным биоимпедансометрии, и в сравнении у пациентов с МЛУТ легких выявлено значительное уменьшение уровня общего белка, показана его достоверная высокая прямая корреляция с показателем жировой массы по данным биоимпедансометрии.

У пациентов с МЛУТ легких чаще встречается висцеральное ожирение, избыток внеклеточной жидкости на фоне дефицита тощей массы тела, что в дальнейшем может привести к более быстрому прогрессированию туберкулеза и ухудшению качества жизни пациентов.

Учитывая развитие выраженных метаболических нарушений, пациенты с МЛУТ легких нуждаются в раннем выявлении и коррекции этих нарушений. Необходима профилактика и коррекция избытка жировой ткани и дефицита мышечной массы, что можно достигнуть при помощи дозированных физических нагрузок, рационального питания и применения нутритивной поддержки.

Литература:

1. Бердымухамедов Г. Благодатный туркменский дас-тархан. Ашхабад, 2009.
2. Бердымухамедов Г. Лекарственные травы Туркменистана. I–X тт. Ашхабад, 2018.
3. Бердымухамедов Г. Туркменистан — край исцелений. Ашхабад, 2011.
4. Бузник И. М. Методологические подходы и методические приемы изучения и оценки пищевого статуса и питания здорового и больного человека. СПб: ВМедА, 1983. 109 с.
5. Гроздова Т. Ю., Данилов О. И., Абакумова Ю. В. Лечебное питание как часть комплексной терапии больного туберкулезом. *Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров*. Москва, 2007. С. 496.
6. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Голышевская В. И. Спектр лекарственной устойчивости у больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии, устойчивые к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (XDR). *Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров*. Москва, 2007. С. 524.
7. Кочеткова А. А., Тужилкин В. И., Нестерова И. Н. Функциональное питание: концепции и реалии. *Вопросы питания*. 2000. № 4. С. 20–23.
8. Минх А. А. Методы гигиенических исследований. Москва: Медицина, 1971.
9. Мишин В. Ю., Стрелис А. К., Чуканов В. И. Лекции по фтизиопульмонологии. Москва, 2006. 554 с.
10. Паролина Л. Е., Докторова Н. П. Лечение туберкулеза легких у больных с сопутствующей патологией. *Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров*. Москва, 2007. С. 411–412.
11. Петровский К. С., Ванханен В. Д. Гигиена питания. Москва: Медицина, 1982.

УДК 052.0.0 9 0 0 5 3 0

doi: 10.33149/vkp.2019.03.09

RU Гигиеническая оценка пищевого статуса больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

С. Ч. Мамедсахатова

Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан

Ключевые слова: пищевой статус, множественный лекарственно-устойчивый туберкулез легких, недостаточность массы тела, биоимпедансометрия, дефицит мышечной массы

Введение. Приоритетным направлением гигиенической науки на современном этапе является изучение пищевого статуса больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУТ) легких.

Цель исследования — выявление основных закономерностей формирования структуры пищевого статуса больных МЛУТ легких для обоснованной с гигиенических позиций системы мероприятий по их оптимизации.

Материалы и методы исследования. Изучено фактическое питание 103 больных МЛУТ легких с помощью специально подготовленной унифицированной

анкеты, в которую включалась информация о предшествующем питании и за предыдущие сутки. Пищевой статус определяли путем оценки антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность грудной клетки), на основании которых рассчитали индекс Кетле. Обследована группа контроля — 20 относительно здоровых пациентов. Специальные методы исследования — биоимпедансометрия.

Результаты и обсуждение. При множественном корреляционном анализе у больных МЛУТ легких обнаружена прямая высокая корреляционная связь уровня общего белка с показателем жировой массы по данным биоимпедансометрии ($r=0,63$; $p<0,01$), а также прямая умеренная корреляционная связь между показателями индекса массы тела и процентом жировой ткани при оценке композитного состава тела ($r=0,41$; $p<0,01$). Рационализация питания способствовала уменьшению дисбиотических изменений в каловых массах у 84 пациентов (82% случаев), у 19 пациентов (18%) отмечалась полная нормализация показателей.

Выводы. Необходима профилактика и коррекция избытка жировой ткани и дефицита мышечной массы, чего можно достичь при помощи дозированных физических нагрузок, рационального питания и применения нутритивной поддержки.

UA Гігієнічна оцінка харчового статусу хворих з множинним лікарсько-стійким туберкульозом легень

С. Ч. Мамедсахатова

Державний медичний університет Туркменістану, Ашхабад, Туркменістан

Ключові слова: харчовий статус, множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, недостатність маси тіла, біоімпедансометрія, дефіцит м'язової маси

Вступ. Пріоритетним напрямком гігієнічної науки на сучасному етапі є вивчення харчового статусу хворих з множинним лікарсько-стійким туберкульозом (МЛСТ) легень.

Мета дослідження — виявлення основних закономірностей формування структури харчового статусу хворих на МЛСТ легень для обґрунтованої з гігієнічних позицій системи заходів щодо їх оптимізації.

Матеріали і методи дослідження. Вивчено фактичне харчування 103 хворих на МЛСТ легень за допомогою спеціально підготовленої уніфікованої анкети, яка містила інформацію про попереднє харчування і за минулу добу. Харчовий статус визначали шляхом оцінки антропометричних показників (зріст, маса тіла, окружність грудної клітки), на підставі яких розраховували індекс Кетле. Обстежена група контролю — 20 відносно здорових пацієнтів. Проведено спеціальні методи дослідження — біоімпедансометрію.

Результати та обговорення. При множинному кореляційному аналізі у хворих на МЛСТ легень виявлено прямий високий кореляційний зв'язок рівня загального білка з показником жирової маси за даними біоімпедансометрії ($r=0,63$; $p<0,01$), а також прямий помірний кореляційний зв'язок між показниками індексу маси тіла і відсотком жирової тканини при оцінці композитного складу тіла ($r=0,41$; $p<0,01$). Рационалізація харчування сприяла зменшенню дисбіотичних змін у калових масах у 84 пацієнтів (82% випадків), у 19 пацієнтів (18%) відзначена повна нормалізація показників.

Висновки. Необхідна профілактика і корекція надлишку жирової тканини і дефіциту м'язової маси, чого можна досягти за допомогою дозованих фізичних навантажень, раціонального харчування і застосування нутритивної підтримки.

EN Hygienic assessment of the nutritional status of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

S. Ch. Mamedsakhato

Turkmen State Medical University, Ashgabat, Turkmenistan

Key words: nutritional status, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, body mass deficiency, bioimpedancemetry, lack of muscle mass

Introduction. The priority direction of hygienic science at the present stage is the study of the nutritional status of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) of the lungs.

The aim of study is to identify the basic patterns of formation of the structure of the nutritional status of patients with MDR-TB of the lungs in order to adopt a reasonable system of measures for their optimization (from a hygienic point of view).

Materials and research methods. The actual nutrition of 103 patients with MDR-TB of the lungs was studied using a specially prepared standardized questionnaire, which included information on previous and yesterday nutrition. Nutritional status was determined by evaluating anthropometric indices (height, body mass, chest circumference), on the basis of which the Quetelet index was calculated. Surveyed control group included 20 relatively healthy patients. Bioimpedancemetry was a special research method.

Results and discussion. In the case of multiple correlation analysis, a direct high correlation of the total protein level with the indicator of fat mass according to bioimpedancemetry ($r=0.63$; $p<0.01$) was found in patients with MDR-TB of the lungs, as well as a direct moderate correlation between body mass index and the percentage of adipose tissue when evaluating body composition ($r=0.41$; $p<0.01$). Rationalization of nutrition contributed to the reduction of dysbiotic changes in the feces in 84 patients (82% of cases), a complete normalization is recorded in 19 patients (18%).

Conclusion. There is a need for prevention and correction of excess fatty tissue and a lack of muscle mass, which can be achieved with the help of physical exercise, rational nutrition and nutritional support.

Диафрагмальные грыжи: механизмы формирования, клиника, лечебная тактика

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

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, типы диафрагмальных грыж, патогенез, клиника, лечение, пантопразол

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — хроническое рецидивирующее заболевание, при котором через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) периодически может смещаться кардиальный отдел пищевода, фундальный отдел желудка, иногда другие органы брюшной полости (петли кишки, сальник и др.) [18, 26].

Основными механизмами развития ГПОД считают [15, 18]:

- несостоятельность соединительнотканной структуры, участвующих в образовании пищеводно-желудочного соединения;
- значительное повышение внутрибрюшного давления;

– повышение двигательной активности пищевода (гипермоторная дискинезия).

Различают три типа ГПОД [4]:

1. Аксиальная (осевая) грыжа характеризуется тем, что абдоминальная часть пищевода, кардиальный и фундальный отделы желудка при повышении внутрибрюшного давления могут свободно проникать («скользить») в грудную полость. Такие грыжи часто называют скользящими. Они обусловлены слабым прикреплением пищеводно-желудочного соединения к диафрагме. Скользящие грыжи обычно не ущемляются, а грыжи небольшого размера могут протекать бессимптомно и выявляются только при рентгенологическом исследовании или фиброгастродуоденоскопии [18, 25] (рис. 1, 2).



Рис. 1. Короткий пищевод и аксиальная ГПОД (по F. H. Netter, 2002 [44]).



Рис. 2. Рентгенограмма. Аксиальная ГПОД (по Я. Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

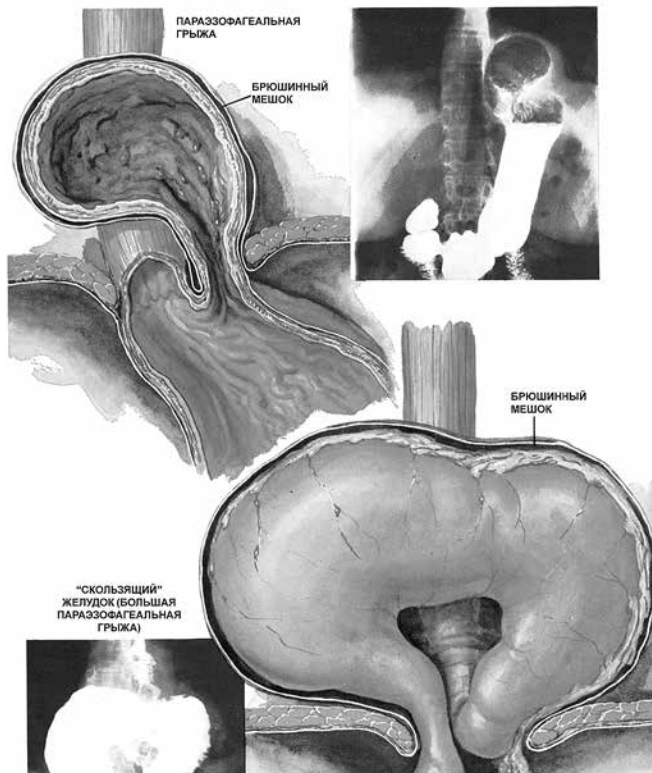


Рис. 3. Параэзофагеальные ГПОД (по F. H. Netter, 2002 [44]).

2. Параэзофагеальные (околопищеводные) грыжи отличаются от аксиальных грыж тем, что абдоминальный (кардиальный) отдел пищевода остается в брюшной полости, будучи фиксирован в области пищевода отверстия диафрагмы, тогда как фундальный и/или антральный отделы желудка, а иногда и другие органы брюшной полости (петли тонкой или толстой кишки, сальник и др.) могут проникать в грудную полость, располагаясь рядом с пищеводом (т. е. параэзофагеально). Таким образом, параэзофагеальные грыжи образуются при нормальной фиксации пищеводно-желудочного соединения к диафрагме, но при существенном расширении отверстия диафрагмы, в которое могут проникать органы брюшной полости. Параэзофагеальные грыжи встречаются реже, чем аксиальные, могут сопровождаться ущемлением сместившегося органа [18] (рис. 3, 4).

3. Смешанные грыжи характеризуются сочетанием признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (рис. 5) [18].

Каждый из перечисленных типов ГПОД может быть временным, преходящим, возникающим только при повышении внутрибрюшного давления (нефиксированная грыжа), и постоянным (фиксированным) выпячиванием того или иного отдела пищевода или желудка в грудную полость [18].

Патогенез боли при ГПОД, безусловно, состоит из ряда компонентов. В его формировании участвуют дистензионный компонент (вследствие растяжения стенок пищевода при рефлюксе содержимого желудка), воспаление (изъязвление) слизистой оболочки пищевода, спастический компонент (гипермоторная дискинезия пищевода), ишемический компонент (сдавление грыжевого выпячивания в области

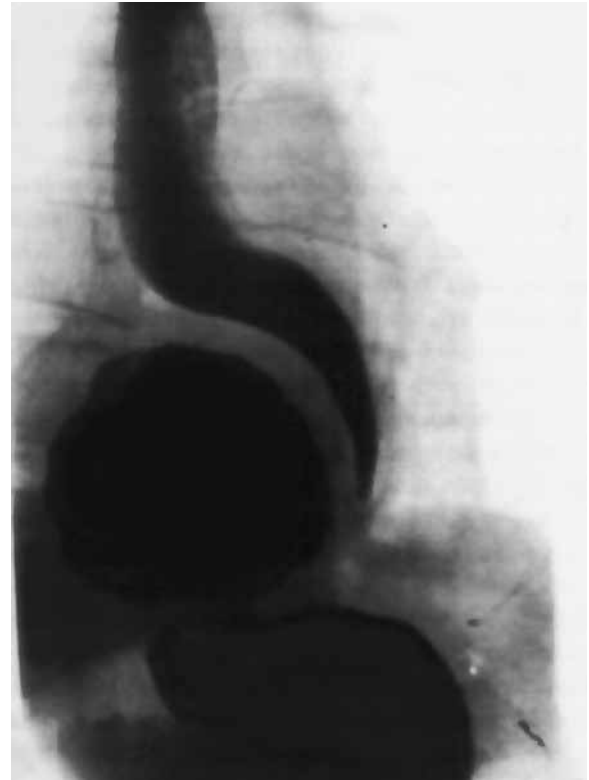


Рис. 4. Рентгенограмма. Параэзофагеальная ГПОД (по Я. Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

пищеводного отверстия диафрагмы). Особенно выражен последний компонент при ущемлении ГПОД [4].

При ГПОД возможно развитие как псевдокоронарных, так и коронарных болей, аритмий [25]. Я. Г. Колкин с соавт. (1996) [8] при обследовании более тысячи больных с ГПОД выявили 29% пациентов с болями, сходными со стенокардией. Среди этих пациентов нормальная ЭКГ зарегистрирована только в 18% случаев, ЭКГ-признаки ишемической болезни

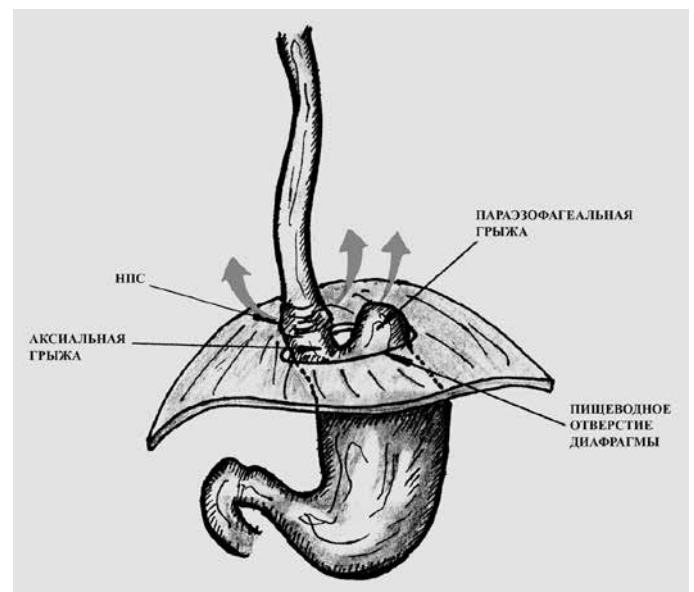


Рис. 5. Схематическое изображение смешанной ГПОД, для которой характерно сочетание признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (по Г. Е. Ройтбергу с соавт., 2007 [18]); НПС — нижний пищеводный сфинктер.

сердця виявлені в 15%, дифузні змінення миокарда — в 13%, відхилення електричної осі серця вліво — в 19%, вправо — в 2%, синусова тахікардія — в 1%, синусова брадикардія — в 19%, желудочкова екстрасистолія — в 8%, порушення аtriоventрикулярної провідності — в 2%, мерцальна аритмія — в 3% випадків.

Вероятно наступний механізм виникнення болю при ГПОД: правий блуждаючий нерв, розгалужуючись, направляє частину своїх гілок до задньої стінки шлунка, частина — до сонячній сплетенню. Зміщення шлунка вгору при утворенні грижі супроводжується напруженням гілок блуждаючого нерва, йдущих до сонячній сплетенню, внаслідок чого виникають болючі відчуття. Подібне подразнення блуждаючого нерва може привести також до скорочення продольної м'язової тканини шлунка і подальшому збільшенню грижі, т. є. до утворення «порочного кола» [15, 27].

Відношення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРБ) і ГПОД може бути двояким: ГЕРБ може сприяти формуванню ГПОД і навпаки [1, 7, 26]. По думці В. Х. Василенко (1971) [3], у половини хворих ГЕРБ виявляють ГПОД. В відмінність від ГЕРБ без ГПОД, коли домінуючим проявом є изжога, при ГЕРБ в поєднанні з ГПОД переважає біль [19]. Біль при ГПОД, за даними різних авторів, турбує 25–85% хворих [8, 19]. В зв'язі з переважаючим при ГПОД болючим синдромом над диспепсией в нинішній статті ми зупинимося більше уваги саме на болю.

При ГПОД біль має чіткі особливості. Частіше біль локалізується в епігастральній області, вона має найрізноманітніший характер і різносторонню іррадіацію. Звичайно спостерігаються постійні болі тривалістю від декількох днів до декількох місяців, іноді болі зникають, але швидко повертаються знову. Іноді біль зміщується ближче до пупка, нерідко іррадіює в спину і підп'язь. Періодически болі загострюються в формі короточасних приступів, приймають опоясуючий характер, причому іррадіація може бути сильнішою, ніж місцевий біль. Остання — дифузний, глибокий, різко посилюючись в період загострень, іноді супроводжується обморочними станами. Біль має найрізноманітніший відтінок: сверлячий, жгучий, гострий, тупий. Лежання на спині і стояння на ногах посилюють біль. Хворий інстинктивно шукає положення, зменшуюче біль, частіше «застыває» на лівому боці. Болючий приступ, як правило, різко окрашено емоційно, супроводжується вегетативними реакціями, страхом смерті. Нерідко приступ болю супроводжується рвотою внаслідок їжі, а потім слиною і жовчю. Іноді рвотні маси містять примісь крові. Рвота сменяється тошнотою і різким посиленням звичайно існуючої отрыжки. Цьому може супроводжуватися зниження температури тіла, частіше сечовипускання, похолодання кінцівок. Пульс частий, слабкий, м'який. Приступ може оборватися також раптово, як і почався. Частіше всього, однак, після невеликого перериву він повторюється, і починається

довга ланка рецидивів, іноді поступово ослаблюються. Після приступу — розбитість, депресія, слабкість [8, 26].

Біль характерна для «кардиальної маски» ГПОД, тим більше що приступи болю можуть супроводжуватися змінами на ЕКГ (см. вище). Багато пацієнтів з ГПОД роками лікуються з приводу стенокардії, і лише постійне відсутність відповідних змін на багаторазових проведених ЕКГ призводить до подальшого пошуку причин серцевих порушень, іноді з виявленням хіатусної грижі [8, 15, 23, 25].

Для диференціальної діагностики різних захворювань шлунка, супроводжуваних болем, цілком доцільно користуватися критеріями, наведеними в табл. 1.

Таблиця 1

Залежність характеру болю від механізму виникнення (по В. С. Голоцєвської, 2009 [5])

Характер болю	Заболевания
Приступообразные (ангиподобні) заградінні болі подразнюючого характеру, іррадіюють в ший, щелеп, спину. Могу супроводжуватися вегетативними проявами (відчуттям жару, потливостю, тремором в тілі). Зупиняються нітргліцерином, глотком води, анальгетиками	Дискінезія шлунка Ахалазія кардії ГПОД ГЕРБ
Заградінні болі жгучого характеру, посилюються в горизонтальному положенні або нахиле туловища вперед. Зупиняються зміною положення тіла, антацидами	ГЕРБ
Постійні тупі або жгучі болі за грудиною	Ахалазія кардії Дивертикуліти Опухоли шлунка
Одинофагія (хворобливість при глотанні)	Езофагіти Язва шлунка
Заградінний біль з відчуттям розпирання в епігастрії і нехватки повітря, проходить після отрыжки	Аерофагія

Лікування ГПОД передбачає, перш за все, лікування езофагіта, усунення гастроєзофагеального рефлюкса, т. є. відповідає лікуванню ГЕРБ (см. нижче). Оперативне лікування цілком доцільно при неефективності консервативної терапії, неможливості тривалого медикаментозного лікування, розвитку ускладнень, поєднанні ГПОД з іншими захворюваннями черевної порожнини, що вимагають хірургічного втручання (жовчнокамінна хвороба і др.), великих розмірів ГПОД в поєднанні з дихальною недостатністю, порушенням серцевої діяльності. Частіше виконують езофагофундопластику, а при рубцовій стенозі шлунка — його резекцію [4, 8, 18].

Основные направления лечения ГЭРБ [17, 26]:

- уменьшение агрессивности рефлюксата;
- уменьшение времени контакта слизистой оболочки пищевода с рефлюксатом путем уменьшения частоты и длительности эпизодов рефлюкса;
- повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Прежде всего необходимо дать больному рекомендации по изменению образа жизни и питания. Пациенту необходимо спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати; после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться; не носить тесную одежду и тугие пояса; избегать поднятия тяжестей более 8–10 кг, перенапряжения брюшного пресса и работы, связанной с наклонами туловища вперед; бороться с избыточной массой тела; бросить курить [17, 26].

Рекомендуют частое дробное питание, ограничение объема пищи и некоторых пищевых продуктов (животных жиров, шоколада, кофе, грубой клетчатки, газированных напитков, острых и пряных продуктов, свежего хлеба, мучных изделий и др.). После приема пищи в течение не менее 3 часов следует находиться в вертикальном положении. Ужин должен быть легким и не позднее, чем за 2–3 часа до сна. Следует полностью отказаться не только от курения, но и от употребления алкоголя [18].

Необходимо также исключить, а если это невозможно, то уменьшить прием препаратов, которые могут ухудшать течение ГЭРБ, снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера или раздражая слизистую оболочку пищевода. К таким препаратам относят метилксантины (эуфиллин, теофиллин, Теодур), холинолитики (атропин, платифиллин, метацин), антидепрессанты (амитриптилин, имизин, флуоксетин — Прозак; флувоксамин — Феварин), нитраты (нитроглицерин, Нитросорбид, Сустак, Тринитролонг), блокаторы β -адренорецепторов (пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол), антагонисты кальция (верапамил, нифедипин, дилтиазем), контрацептивы (Триквилар, Марвелон, Микрогинон, Логест), миотропные спазмолитики (Но-шпа, папаверин, Бускопан), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин), наркотические анальгетики (Омнопон, Промедол, бупренорфин) [17, 26].

При медикаментозном лечении ГЭРБ используют два принципиальных варианта тактики [15]:

1. Начинают лечение с применения наиболее мощных антисекреторных средств — ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной или двойной терапевтической дозировке, а после достижения клинического эффекта дозу ИПП снижают до поддерживающей (step-down therapy).

2. Назначают поэтапно нарастающую терапию, используя последовательно антациды (альгинаты), а при их неэффективности — блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и, наконец, ИПП (step-up therapy) [3, 26].

Безусловно, антисекреторная терапия дополняется прокинетиками при выборе любого из двух указанных выше вариантов тактики.

При лечении ГПОД предпочтительной является тактика step-down. При этом лечение начинают с ИПП. Установлено, что для успешного лечения ГЭРБ необходимо, чтобы показатель pH внутри желудка превышал 4,0 в течение 16–18 часов в сутки. Достичь такого результата, применяя блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в терапевтических дозах, невозможно. Такой результат могут обеспечить только ИПП. Это основное преимущество данных препаратов. Кроме того, ИПП не требуют повышения доз в процессе лечения, имеют четко установленный механизм действия, обладают антихеликобактерными свойствами, при лечении используется простой режим дозирования (1–2 раза в сутки), они хорошо переносятся, а частота побочных эффектов низка [15, 21].

Стандартная доза омепразола — 20 мг утром и вечером или 40 мг однократно; лансопразола — 30 мг 2 раза в сутки или 60 мг однократно; пантопразола — 40 мг 2 раза в сутки или 80 мг однократно; рабепразола — 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг однократно; эзомепразола — 20 мг 2 раза в сутки или 40 мг однократно. При необходимости дозы ИПП могут быть увеличены [26].

В 1974 г. был синтезирован первый ИПП. С того времени создан целый ряд поколений этих препаратов. Хотя по результатам исследований каждое последующее поколение ИПП отличается в среднем более высокой активностью и продолжительностью эффекта, на реальную эффективность того или иного препарата влияет большое количество факторов: индивидуальные особенности секреторного аппарата в целом (т. н. гиперсекреторный статус), рецепторов на поверхности париетальных клеток, а также метаболизма (в т. ч. различная интенсивность микросомального окисления в печени). Следует также учитывать возможность выработки антител к препарату [2, 13, 14].

На фармацевтическом рынке доступен пантопразол.

ИПП различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола — возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильно высокая биодоступность, т. е. она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что на биодоступность пантопразола не влияет прием пищи и антацидов [2, 15, 39].

Пантопразол выпускается в форме таблеток по 20 мг и 40 мг, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение соляной кислотой в желудке. После перорального применения пантопразол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопразола при пероральном введении составляет 77% [34]. Для парентерального введения используют флаконы, содержащие 40 мг пантопразола.

Пантопразол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз [4, 10, 34].

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид, который необратимо блокирует активность протонной помпы, связываясь с молекулами цистина. Пантопразол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопразола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансопразол — 321, 813 и 892 [2]. Пантопразол — единственный ИПП, связывающийся с цистином 822, расположенным глубоко в транспортном домене протонной помпы, вследствие чего он становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, которые способны устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопразол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП [4, 6, 34].

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления секреции соляной кислоты после приема ИПП. Так, для лансопразола время восстановления желудочной секреции составляет около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, а для пантопразола — примерно 46 часов [47]. Т. е. пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избегать «ночного кислотного прорыва» или резкого подъема кислотности рефлюксата при пропуске пациентом очередного приема препарата [12].

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ [9, 43, 45].

В нейтральной среде с умеренной кислотностью ($pH=3,5-7,4$) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и особенно рабепразола, при $pH=5,1$ полупериод химической активации пантопразола (4,7 часа) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4; 1,5; 0,12 часа соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде ($pH=1,2$) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6; 2,8; 2,0; 1,3 минут соответственно). Более высокая pH -селективность пантопразола означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде ($pH=3-5$), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов [42].

Таким образом, селективность пантопразола объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП [11, 28, 46]. Эти качества пантопразола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома P450, основными

изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол является исключением: его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь, сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопразола после первого применения [2, 4, 24].

У здоровых добровольцев не было отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопразолом и целым рядом других лекарственных средств. Не было отмечено также влияния пантопразола на концентрацию циклоспорина или такролимуса в крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки [34].

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопразола и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении эффекта других препаратов. Во множестве исследований показано, что пантопразол не влияет на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазепама, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и широкого круга других препаратов (табл. 2). В связи с этим пантопразол считают наиболее безопасным ИПП [9, 25, 29, 33].

В современных клинических руководствах большинству пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, рекомендуют прием препаратов ацетилсалициловой кислоты; многие из них также будут принимать клопидогрель и ИПП [30]. Прием пантопразола не ассоциировался с увеличением риска повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих клопидогрель, в связи с тем, что он не ингибирует цитохром P450 2C19, и, напротив, использование других ИПП было ассоциировано с увеличением риска повторного инфаркта миокарда на 40% в течение 90 дней после выписки [36]. В то же время, FDA (Food and Drug Administration) рекомендует избегать одновременного приема клопидогреля с другими препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол) [51].

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики пантопразола у лиц пожилого возраста или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов данных групп нет необходимости в коррекции дозы [16, 33]. Пантопразол в дозе 40–120 мг в сутки при пероральном применении длительностью до 5 лет хорошо переносился пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая больных с тяжелым циррозом печени [33]. Через два года лечения пантопразолом в дозе 40–80 мг в сутки не отмечалось значительного изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудка [33].

Таблица 2

Взаимодействия различных ИПП с другими препаратами (по S. M. Cheer et al., 2003 [33], A. Fitton et al., 1996 [34])

Препараты	Пантопразол	Омепразол	Лансопразол	Эзомепразол	Рабепразол
<i>Противоэпилептические средства</i>					
Карбамазепин	Нет	↓ клиренс	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Фенитоин	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
Диазепам	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
<i>Сердечные препараты</i>					
Метопролол	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Нифедипин	Нет	↑ абсорбция ↓ клиренс	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Варфарин	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
Дигоксин	Нет	↑ абсорбция	Неизвестно	Неизвестно	↑ абсорбция
<i>Анальгетические средства</i>					
Диклофенак	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Напроксен	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пироксикам	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Противодиабетические средства</i>					
Глибенкламид	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пероральные контрацептивы	Нет	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Неизвестно
Этанол	Нет	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
<i>Противоастматические средства</i>					
Теofilлин	Нет	Нет	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет

При пероральном применении пантопразол в дозе 40–120 мг в сутки хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее 8 недель), так и при длительном (более 4 лет) лечении [31, 34].

Пантопразол в схемах эрадикационной терапии оказывается более эффективным, чем другие ИПП [9], при этом эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* через 4 недели лечения составляет 88–91%, а через 8 недель — 98–100% [39].

Пантопразол быстрее эзомепразола купирует дневные и ночные симптомы ГЭРБ [25, 50].

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопразолом в дозе 20 мг или 40 мг в сутки в течение 12–24 месяцев и более безопасна и предотвращает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов [20, 22, 31, 33, 38, 49].

Пантопразол купирует проявления бронхоспазма, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом, у большинства больных ГЭРБ (более 80%) [32, 41, 48].

Пантопразол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений, а также гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств [40].

Пантопразол является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом он обладает оптимальным соотношением цена/эффективность, что важно для наших пациентов [2, 25].

Таким образом, пантопразол, на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ГЭРБ на фоне ГПОД, когда заболевание нередко отличается упорным течением, резистентностью к терапии [21, 35, 37, 52]. Как правило, больные нуждаются в назначении целого ряда препаратов, метаболизм которых не страдает при приеме пантопразола. Частое развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ при наличии ГПОД также определяет сложность лечения. Выгодные фармакоэкономические характеристики пантопразола также крайне важны в этой ситуации.

Литература:

- Аллахвердян А. С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций. *Анн. хирургии*. 2005. № 2. С. 8–15.
- Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора. *Лечащий врач*. 2009. № 7. С. 14–17.
- Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Сальман М. М. Болезни пищевода. Москва: Медицина, 1971. 407 с.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Диагностика и лечение. Под ред. М. Ф. Ваези. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.
- Голочевская В. С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознавать? *Новости медицины и фармации*. 2009. № 7. С. 3–4.
- Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. О., Беляева Н. В. Рациональний вибір інгібітору протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1. С. 63–81.
- Исаков В. А. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: восток и запад. *Эксперим. клинич. гастроэнтерология*. 2004. № 5. С. 2–6.
- Колкин Я. Г., Вечерко В. Н. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Тель-Авив: Helsin Trading (Israel) Ltd., 1996. 208 с.
- Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 4–5.
- Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эксперим. клинич. гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 102–104.
- Лапина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 4. С. 22–28.
- Логинов А. Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2012. № 2. С. 29–33.
- Лопина О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 2. С. 38–44.
- Маев И. В. Когда могут быть неэффективными ингибиторы протонной помпы? *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 2–3.
- Маев И. В., Бурков С. Г., Юренев Г. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. Москва: Литтерра, 2014. 352 с.
- Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности применения ингибиторов протонной помпы. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 6–7.
- Передерий В. Г., Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Скопиченко С. В. Кислотозависимые заболевания. Киев: ААБ, 2008. 425 с.
- Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебн. пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 560 с.
- Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению. Под ред. Ф. И. Комарова. Москва: Мед. информ. агентство, 2007. 872 с.
- Степанов Ю. М., Будзак И. Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола. *Гастроэнтерология*. 2013. № 3. С. 133–137.
- Ткач С. М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология*. 2014. № 2. С. 82–88.
- Ткач С. М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология*. 2015. № 3. С. 142–146.
- Ткач С. М., Кляритская И. Л., Балабанцева А. П. Внепищеводные и атипичные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Киев, 2013. 165 с.
- Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Марусанич Б. Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 1. С. 50–55.
- Фадеев Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. Киев: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. 376 с.
- Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
- Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. 528 с.
- Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Ветшев Ф. П. Повторные антирефлюксные операции. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2011. № 3. С. 4–17.
- Ahlawat S. K., Mohi-Ud-Din R., Williams D. C., Maher K. A., Benjamin S. B. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50, No 11. P. 2019–2024.
- Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S., Antman E. M., Chan F. K. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 1894–1909.
- Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long term, open label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid peptic disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 1. P. 37–47.
- Calabrese C., Fabbri A., Areni A., Scialpi C., Zahlane D., Di Febo G. Asthma and gastroesophageal reflux disease: effect of long-term pantoprazole therapy. *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11, No 48. P. 7657–7660.
- Cheer S. M., Prakash A., Faulds D., Lamb H. M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003. Vol. 63, No 1. P. 101–133.
- Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*. 1996. Vol. 51, No 3. P. 460–482.

35. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. GERD: Global perspective on gastroesophageal reflux disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/User-Files/file/guidelines/gastroesophagel-reflux-disease-english-2015.pdf> (Updated: October 2015).
36. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T., Szmitko P. E., Austin P. C., Tu J. V., Henry D. A., Kopp A., Mamdani M. M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009. Vol. 180, No 7. P. 713–718.
37. Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F., Hiltz S. W., Black E., Modlin I. M., Johnson S. P., Allen J., Brill J. V. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. P. 1383–1391.
38. Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No 3. P. 308–328.
39. Malfertheiner P., Kirchner T., Kist M., Leodolter A., Peitz U., Strobel S., Bohuschke M., Gatz G. Helicobacter pylori eradication and gastric ulcer healing — comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17, No 9. P. 1125–1135.
40. McNamara D., Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The burden of gastrointestinal disease in Europe. *UEGF*. 2004. P. 31–36.
41. Moore J. M., Vaezi M. F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 26, No 4. P. 389–394.
42. Mullin J. M., Gabello M., Murray L. J., Farrell C. P., Bellows J., Wolov K. R., Kearney K. R., Rudolph D., Thornton J. J. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug. Disc. Today*. 2009. Vol. 14, No 13–14. P. 647–660.
43. Naumburger A., Schoffel L., Gillesse A. Comparison of two treatment regimens in symptomatically homogenous GERD patient populations: pantoprazole relieves gastrointestinal symptoms significantly better than omeprazole. *Gut*. 2004. Vol. 53, Suppl. 4. P. A108.
44. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations. New York: Colorpress, 2002. Vol. 3. Digestive System: p. 1. 206 p.
45. Pilotto A., Franceschi M., Leonardo G. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, No 33. P. 4467–4472.
46. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol. News*. 2007. Vol. 12. P. 11–13.
47. Sachs G. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs of Today*. 2003. Vol. 39, Suppl. A. P. 11–14.
48. Saritas Yuksel E., Vaezi M. F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 22. P. 135–144.
49. Scholten T., Dekkers C. P., Schutze K., Korner T., Bohuschke M., Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion*. 2005. Vol. 72. P. 76–85.
50. Scholten T., Gatz G., Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. P. 587–594.
51. US Food and Drug Administration, 2009. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm191169.html>
52. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No 8. P. 1900–1920.

УДК 616.34-007.43-031:611.26]-092-08

doi: 10.33149/vkp.2019.03.10

RU **Диафрагмальные грыжи: механизмы формирования, клиника, лечебная тактика**

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

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, типы диафрагмальных грыж, патогенез, клиника, лечение, пантопразол

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Подробно описаны типы диафрагмальных грыж: аксиальные, параэзофагеальные, смешанные. Каждый из перечисленных типов грыж может быть временным, возникающим только при повышении

внутрибрюшного давления (нефиксированная грыжа), или постоянным (фиксированным) выпячиванием того или иного отдела пищевода или желудка в грудную полость. Патогенез формирования диафрагмальных грыж включает несостоятельность соединительнотканых структур, участвующих в образовании пищеводно-желудочного соединения; значительное повышение внутрибрюшного давления; повышение двигательной активности пищевода (гипермоторная дискинезия). Механизм формирования боли при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы обусловлен дистензионным компонентом (вследствие растяжения стенок пищевода при рефлюксе содержимого желудка), воспалением (изъязвлением) слизистой оболочки пищевода, спастическим (гипермоторной дискинезией пищевода) и ишемическим компонентами (сдавление грыжевого выпячивания в области пищеводного отверстия диафрагмы). Описаны клинические проявления и особенности болевого синдрома,

в т. ч. при псевдокоронарных болях, дифференциальная диагностика. Представлены рекомендации по немедикаментозному лечению, включающие изменение образа жизни и питания. Особое внимание уделено пантопразолу как средству выбора лечения больных, представлены преимущества пантопразола по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы: селективность действия в зависимости от pH, отсутствие «перекреста» с метаболизмом других лекарственных средств, эффективность, длительность кислотосупрессивного действия, безопасность, выгодные фармакоэкономические характеристики.

УДК 616.34-007.43-031:611.26]-092-08

doi: 10.33149/vkr.2019.03.10

UA Діафрагмальні грижі: механізми формування, клініка, лікувальна тактика

Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва

Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми, типи діафрагмальних гриж, патогенез, клініка, лікування, пантопразол

У статті наведені сучасні дані про етіологію, патогенез гриж стравохідного отвору діафрагми. Докладно описані типи діафрагмальних гриж: аксіальні, параезофагальні, змішані. Кожен з перерахованих типів гриж може бути тимчасовим, що виникає тільки при підвищенні внутрішньочеревного тиску (нефіксована грижа), або постійним (фіксованим) випинанням того чи іншого відділу стравоходу або шлунка в грудну порожнину. Патогенез формування діафрагмальних гриж включає неспроможність сполучнотканинних структур, що беруть участь в утворенні стравохідно-шлункового з'єднання; значне підвищення внутрішньочеревного тиску; підвищення рухової активності стравоходу (гіпермоторна дискинезія). Механізм формування болю при грижах обумовлений дистензійним компонентом (внаслідок розтягнення стінок стравоходу при рефлюксі вмісту шлунка), запаленням (виразкою) слизової оболонки стравоходу, спастичним (гіпермоторною дискинезією стравоходу) і ішемічним компонентами (здавленням грижового випинання в ділянці стравохідного отвору діафрагми). Описані клінічні прояви і особливості больового синдрому, зокрема при псевдокоронарних болях, дифференціальна діагностика. Надаються рекомендації

щодо немедикаментозного лікування, які передбачають зміну способу життя і харчування. Особливу увагу приділено пантопразолу як засобу вибору лікування хворих, представлені переваги пантопразолу у порівнянні з іншими інгібіторами протонної помпи: селективність дії залежно від pH, відсутність «перехрещення» з метаболизмом інших лікарських засобів, ефективність, тривалість кислотосупресивної дії, безпека, вигідні фармакоекономічні характеристики.

EN Diaphragmatic hernia: formation mechanisms, clinical picture, treatment tactics

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

Key words: hiatal hernia, types of diaphragmatic hernia, pathogenesis, clinical picture, treatment, pantoprazole

The article presents current data on etiology, pathogenesis of diaphragmatic hernia. Types of diaphragmatic hernia are described in detail, namely: axial, paraesophageal, mixed. Each of the listed types of hernias can be temporary, occurring only with an increase in intra-abdominal pressure (non-fixed hernia), or permanent (fixed) protrusion of one or another esophagus or stomach into the chest cavity. Pathogenesis of the formation of hiatal hernia includes failure of the connective tissue structures involved in the formation of the esophago-gastric junction; significant increase in intra-abdominal pressure; increase in motor activity of the esophagus (hypermotor dyskinesia). The mechanism of pain formation in hiatal hernia is caused by the distortion component (due to stretching of the esophagus walls with reflux of the stomach contents), inflammation (ulceration) of the esophageal mucosa, spastic (hypermotor dyskinesia of the esophagus) and ischemic components (compression of the hernial protrusion in the esophageal opening of the diaphragm). Clinical manifestations and peculiarities of pain, including pseudo-coronary pain, differential diagnosis, are described. Recommendations for non-drug treatment, including lifestyle and nutritional changes, are presented. Particular attention is paid to pantoprazole as a means of choice for therapy of patients. Advantages of pantoprazole as compared with other proton pump inhibitors are presented: selectivity of action depending on pH, absence of "decussation" with the metabolism of other drugs, efficacy, duration of acid suppressive action, safety, favorable pharmacoeconomic characteristics.

Умови публікації

- Статті публікують українською, російською та англійською мовами.
- Авторський оригінал в електронному вигляді повинен бути спрямований головному редактору (profnbg@ukr.net) і складатися з:
 - тексту — шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження — до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття — до 15 сторінок; коротка інформація — до 5 сторінок, опис клінічного спостереження — до 7 сторінок);
 - таблиць, рисунків, графіків, фотографій;
 - списку цитованої літератури, оформленого згідно з ДСТУ 8302:2015 (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них повинні бути не менше ніж п'ятирічної давнини);
 - резюме українською, російською та англійською мовами, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більше 1800 знаків, включно з ключовими словами, з пробілами і всіма розділами статті (для авторів, які проживають за межами України, реферат на українську мову буде переведений в редакції);
 - ідентифікатор DOI (Digital Object Identifier);
 - індекс УДК.
- Структура основного тексту статті повинна відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, в тому числі дисертаційних, повинні складатися з наступних розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Статті повинні включати такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними задачами; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на яке спирається виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячено зазначену статтю; формулювання цілей статті, невирішених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки цього дослідження в даному напрямку, перспективи дослідження.
- На 1-й сторінці тексту поміщають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну; 4) ключові слова — від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. На останній сторінці тексту поміщають прізвище, ім'я, по батькові, поштову адресу, номери телефонів (службовий, домашній), e-mail автора, з яким може спілкуватися редакція.
- Рисунки приймають у форматі TIFF (не менше 300 dpi); графіки і схеми — в форматі EPS або AI.
- Всі одиниці наводять в Міжнародній системі одиниць (СИ).
- Список літератури оформляють на окремих сторінках. Джерела цитують в алфавітному порядку (іноземні джерела окремо). Посилання в тексті зазначають цифрами в квадратних дужках.
- Процедура рецензування: при надходженні статті в редакцію її перевіряють на відповідність технічним умовам, наявність плагіату, а потім направляють на рецензування одному з членів редакційної ради або редакційної колегії. При позитивному рішенні статтю публікують в порядку черговості надходження. У разі зауважень статтю відправляють автору для доопрацювання.
- Протидія плагіату. Редакція повідомляє авторам, вони несуть повну персональну відповідальність за достовірність змісту статей. Щоб уникнути некоректних запозичень або використання результатів дослідження третіх осіб, просимо авторів дотримуватися етики наукового цитування. З метою протидії плагіату редакція здійснює наступні кроки:
 - за рішенням відповідального редактора статтю за допомогою комп'ютерної програми перевіряють на наявність запозичень з робіт третіх осіб без відповідних посилань на джерело;
 - рецензент під час рецензування статті робить висновок про відсутність або наявність плагіату у статті.

Условия публикации

- Статьи публикуются на украинском, русском и английском языках.
- Авторский оригинал в электронном виде должен быть направлен главному редактору (profnbg@ukr.net) и состоит из:
 - текста — шрифт Times New Roman, 12 пунктов, через 1,5 интервала (статья по результатам оригинального исследования — до 12 страниц; обзор, лекция, проблемная статья — до 15 страниц; короткая информация — до 5 страниц, описание клинического наблюдения — до 7 страниц);
 - таблиц, рисунков, графиков, фотографий;
 - списка цитированной литературы, оформленного в соответствии с ДСТУ 8302:2015 (общее количество не должно превышать 50, при этом 50% из них должны быть не менее чем пятилетней давности);
 - резюме на украинском, русском и на английском языках, которое должно содержать название статьи, фамилии и инициалы авторов, текст объемом не больше 1800 знаков, включая ключевые слова, с пробелами и всеми разделами статьи (для авторов, проживающих за пределами Украины, реферат на украинский язык будет переведен в редакции);
 - идентификатор DOI (Digital Object Identifier);
 - индекс УДК.
- Структура основного текста статьи должна соответствовать общепринятой структуре для научных статей. Так, статьи, содержащие результаты оригинальных исследований, в том числе диссертационных, состоят из следующих разделов: «Вступление», «Цель работы», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы». Статьи должны включать следующие необходимые элементы: постановка проблемы в общем виде и ее связь с важными научными и или практическими задачами; анализ последних исследований и публикаций, в которых положено начало решению данной проблемы и на которое опирается выделение нерешенных прежде частей общей проблемы, которым посвящается указанная статья; формулирование целей статьи, нерешенных проблем; изложение основного материала исследования с полным обоснованием полученных научных результатов; выводы этого исследования в данном направлении, перспективы исследования.
- На 1-й странице текста помещают: 1) название статьи; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) учреждение, где работают авторы, город, страну; 4) ключевые слова — от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице текста помещают фамилию, имя, отчество, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний), e-mail автора, с которым может общаться редакция.
- Рисунки принимаются в формате TIFF (не меньше 300 dpi); графики и схемы — в формате EPS или AI.
- Все единицы приводятся в Международной системе единиц (СИ).
- Список литературы оформляется на отдельных страницах. Источники цитируются в алфавитном порядке (иностранцы отдельно). Ссылки в тексте отмечаются цифрами в квадратных скобках.
- 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.
- 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.

ДИГЕСТ 365

ХОРОШЕМУ УЖИНУ-ЛЕГКОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ!



СОСТАВ:

АМИЛАЗА	1200 МЕ
ПРОТЕАЗА	300 МЕ
ЛАКТАЗА	200 МЕ
ЛИПАЗА	50 МЕ
ЦЕЛЛЮЛАЗА	10 МЕ

РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ФЕРМЕНТНЫЙ
КОМПЛЕКС

АКТИВЕН В ШИРОКОМ
ДИАПАЗОНЕ pH

ДЕЙСТВУЕТ УЖЕ В ЖЕЛУДКЕ

БЫСТРЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ
ЭФФЕКТ

НЕ УГНЕТАЕТ
ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ

СОДЕРЖИТ ЛАКТАЗУ И
ЦЕЛЛЮЛАЗУ

НЕ СОДЕРЖИТ ЖЕЛЧНЫХ
КИСЛОТ

БЕЗОПАСЕН В ПРИМЕНЕНИИ

20
КАПСУЛ



Ваше Здоровье-наше Вдохновение!

Применяют при: функциональной диспепсии, расстройствах пищеварения вследствие недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, изменении питания в путешествии, лактазной недостаточности.

Диетическую добавку не следует использовать как замену полноценного рациона питания. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Не является лекарственным средством. Без ГМО. Информация для медицинских и фармацевтических работников и для распространения в рамках мероприятий медицинской тематики.

Способ применения и дозы: взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется по 1-2 капсулы перед каждым приемом пищи, но не более 6 капсул в день. Детям от 6 до 12 лет рекомендуется по 1 капсуле перед каждым приемом пищи, но не более 4 капсул в день.

Произведено для: «ЮАМЕД ЮА», Торминяе тн 7-54, Кесклинн, Таллин, Харьюмаа, 10145

Производитель: «Санте Натюрель (А.Г.) ЛТЭЕ», бульвар Матте 3555, Броссар, Квебек, J4Y 2P4

Импортер: ООО «Квинтамед», Сумская 53, Харьков, Украина, 61058

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!

54TH MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

**KYIV, UKRAINE,
22-25 JUNE
2022**



Улсепан

Стійкий кислотоблокуючий ефект¹

Pantoprazole
ліофілізат | таблетки

2
форми



- ПАНТОПРАЗОЛ швидко та ефективно пригнічує секрецію соляної кислоти²
- ПАНТОПРАЗОЛ має менше міжлікарських взаємодій в порівнянні з іншими ІПП, що дає більш безпечну терапію^{1,3}

¹ Селективні інгібітори протонної помпи – новий шаг в терапії гастроентерологічної патології. По итогам конференции, 24-26 сентября, г. Днепропетровск. // «Здоров'я України». Тематичний номер, 2015 (листопад).

² Современные подходы к антисекреторной терапии кислотозависимых заболеваний: в фокусе пантопразол. // «Здоров'я України». 2016. – № (379). Adapted by Simon B. et al. Aliment Pharmacol Ther. 1990; 4(3): 239-245.

³ Губергриц Н.Б., Бондаренко О.А. Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью. // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №2. – С. 55-67.

УЛСЕПАН ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Склад: pantoprazole; 1 флакон містить пантопразолу 40 мг. Допоміжні речовини: натрію гідроксид. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золігнера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до пантопразолу, похідних бензimidазолу або до будь-якого компонента препарату. **Діти.** Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку травного тракту. Часто: поліп з фундальних залоз (доброякісний). Нечасто: діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт. Зазальні розлади. Часто: тромбофлебіт у місці введення. Нечасто: астенія, втома, нездужання. **Упаковка.** 1 флакон з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій у контурній чарунковій упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілч Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. РП UA/16671/01/01. Наказ МОЗ України від 26.04.2018 р. №799.

УЛСЕПАН таблетки. Склад: діюча речовина: pantoprazole; 1 таблетка кишковорозчинна містить 40 мг пантопразолу (у формі натрію пантопразолу сесквігідрату). **Показання.** Дорослі та діти віком від 12 років. Рефлюкс-езофагіт. Дорослі. Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з *Helicobacter pylori*-асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками. Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Синдром Золігнера-Еллісона та інші патологічні гіперсекреторні стани. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу та будь-якого компонента препарату. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль (приблизно у 1% пацієнтів) та інші. **Діти.** Таблетки не слід застосовувати дітям віком до 12 років. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері. По 2 або 4 блистери у картонній паці. **Виробник.** «Біофарма Ілч Сан. ве Тдж. А.Ш.», Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІПАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН ІПАЧ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш.», Туреччина. РП UA/12747/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України №83 від 17.01.2018 р.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE

Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



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

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны бессрочно.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: 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, гастростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

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

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целой (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) (например, яблочное пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок). Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной ее потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грамм потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. Расстройства желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диарее и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

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

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

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 22.02.2019 г.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT09 2018. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. - 2008. - Т. 9, № 7. - С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21. - R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000. * Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.06.2019.

UACRE190222

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

Abbott