

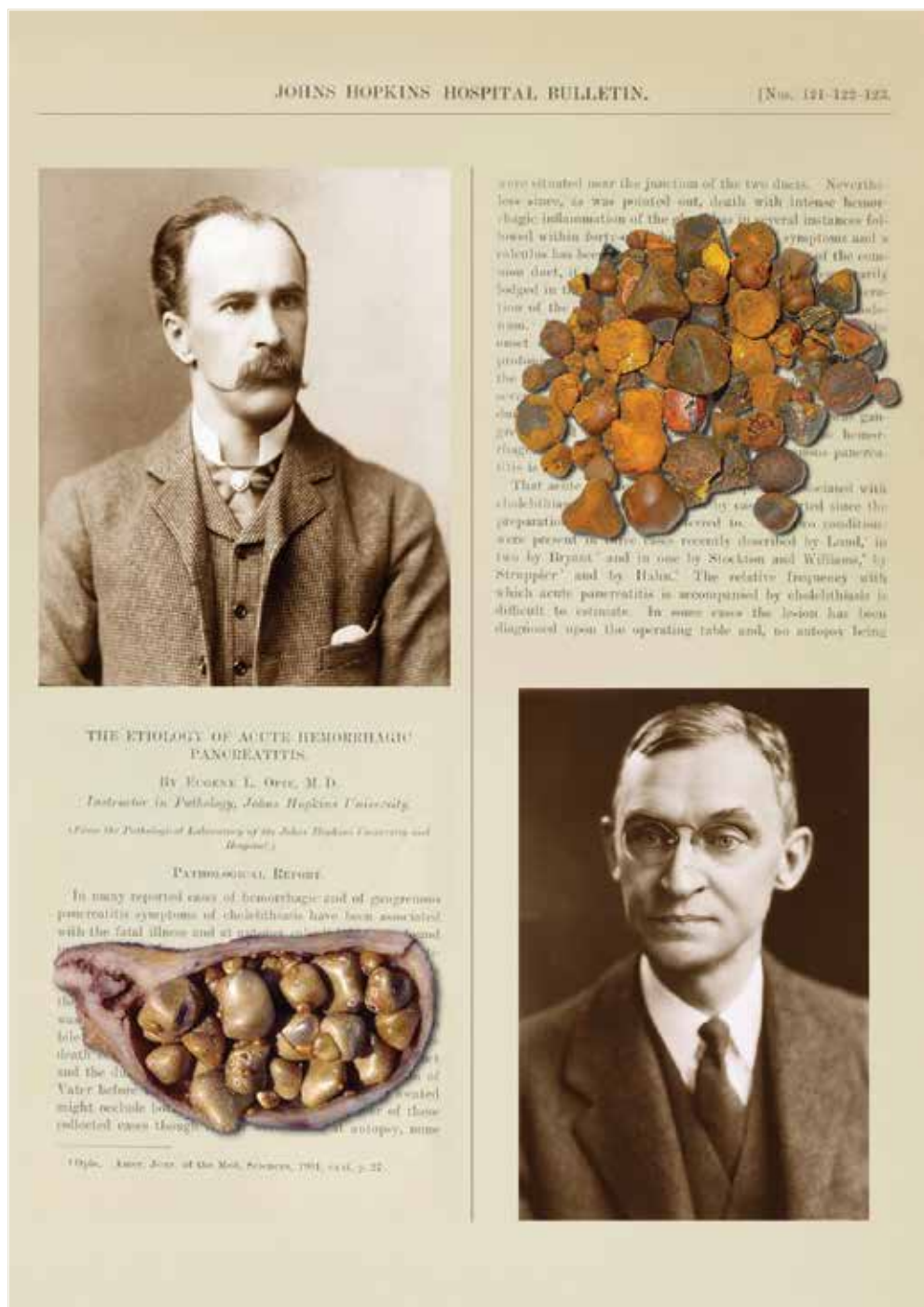
# ВЕСТНИК

№2 (47)  
МАЙ 2020

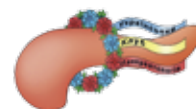
## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

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

ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №2 (47) • ТРАВЕНЬ 2020 • ISSN 2077-5067 • vkr.org.ua



УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГІВ  
UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ:  
ТЕКУЩИЙ СТАТУС И ПРОБЛЕМЫ  
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ:  
ПОТОЧНИЙ СТАТУС І ПРОБЛЕМИ  
ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ПАНКРЕАТО-  
ЛОГИЯ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ  
О ХРОНИЧЕСКОМ**

**ПАНКРЕАТИТЕ К 2020 ГОДУ?**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,  
Э. В. Бережная, В. С. Рахметова

**ДОКАЗОВА ПАНКРЕАТОЛОГИЯ:  
ЩО МИ ЗНАЄМО ПРО ХРОНІЧНИЙ  
ПАНКРЕАТИТ ДО 2020 РОКУ?**

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

**ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКО-  
ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПЕРИОД  
БЕРЕМЕННОСТИ**

Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева  
**МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ПРИ ЛІКУВАННІ ГАСТРОЕНТЕРО-  
ЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ**

Я. С. Циммерман, Е. Н. Михальова



IAP  
INTERNATIONAL  
ASSOCIATION  
OF PANCREATOLOGY



# ЛАКЛІН

САШЕ З ПОРОШКОМ  
ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ СУСПЕНЗІЇ

### М'ЯКА ПОСЛАБЛЮВАЛЬНА ДІЯ. МІНІМУМ МЕТЕОРИЗМУ



ЛАКТИТОЛ - сучасний представник групи дисахаридів, які не всмоктуються:

- **більш виражений пребіотичний вплив** у порівнянні з лактулозою - стимулює продукцію коротколанцюгових жирних (органічних) кислот, підвищує число *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, а також сприяє регресу ендотоксемії (1).
- забезпечується **пригнічення росту** протеолітичних *Enterobacteria* і *Enterococci* та адгезія *E.coli* до епітеліальних клітин (2).

В мета-аналізі (663 пацієнти) показано (3):

- призначення лактитолу сприяє достовірному збільшенню частоти дефекацій у осіб з хронічним закрепом та покращенню консистенції стільця;
- достовірна **висока прихильність пацієнтів** до повноцінного дотримання курсу вживання лактитолу у якості засобу для нормалізації режиму дефекації – 93% пацієнтів (500 з 539).

Основна речовина:  
лактитол



- Суттєво знижені прояви надмірного газоутворення.
- Приємний солодкуватий смак.
- Зручна схема прийому (з напоями або їжею)
- Рекомендований дітям з 2-го року життя і дорослим.
- Завдяки фізіологічній дії та відсутності всмоктування лактитолу, дозволений для вагітних та жінок, які годують груддю.
- Може застосовуватись при цукровому діабеті з урахуванням низького глікемічного індексу лактитолу

(1) Chen C, Li L, Wu Z et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect* 2007; 54 (1): 98–102; (2) Patil D.H. et al. *Gut*. 1987; 28(3):255–259; (3) Miller LE, Tennilja J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 241–8.



Добавка дієтична.  
Виробник: ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ.  
Дізнайтесь більше на:

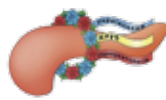
[www.omnifarma.com.ua](http://www.omnifarma.com.ua)

**OMNIFARMA**  
натуральні засоби  
з доведеною ефективністю

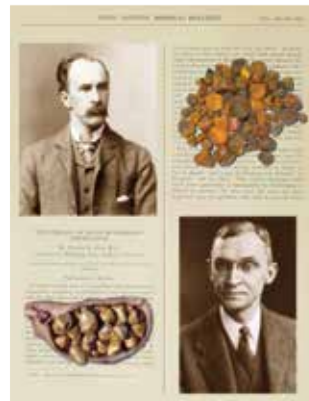
# ВЕСТНИК

## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГІВ

ГASTРОЕНТЕРОЛОГІЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • HERALD OF PANCREATIC CLUB  
ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГASTРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГІВUKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

НА ОБКЛАДИНЦІ



**Sir William Osler** (угорі ліворуч) досяг репутації, ймовірно, найвідомішого лікаря в англослов'янському світі. Дійсно, коли наприкінці ХХ ст. **Eugene Opie** (внизу праворуч) працював в госпіталі Johns Hopkins, Osler вважався (у Baltimore) «найбільш впливовим лікарем всіх часів». Osler навчався в медичному університеті Toronto й McGill (1872) й у 1889 р. став першим професором медицини в Університеті Johns Hopkins. Він був фахівцем з діагностики захворювань серця, легень, крові та у 1892 р. видав підручник «Принципи практичної медицини», що став одним з основних підручників протягом понад 30 років.

Е. Оріє, будучи вихідцем зі знатного сімейства лікарів з містечка Baltimore, увійшов у лікарське середовище у 1899 р. після отримання ступеня доктора медицини. Під час роботи на кафедрі патології під керівництвом Welch, Оріє провів розтин 47-річного чоловіка, в якого спостерігалися жовтяниця та біль у животі. На розтині Оріє знайшов численні камені в жовчному міхурі (вгорі праворуч, внизу зліва), зокрема один камінь, вклинений у фатерів сосок. Дослідження підшлункової залози виявило крововиливи, некрози та фібрози, що дозволило Оріє на підставі наявності «загального протоку» (злиття загального жовчного і панкреатичного протоків) пояснити патогенез розвитку панкреатиту при жовчнокам'яній хворобі. Це спостереження було спочатку представлено (на задньому плані) як опис випадку і супроводжувалося описом ще 37 подібних випадків з літератури. Теорія патогенезу біліарного панкреатиту, сформульована Оріє, домінує й сьогодні, хоча очевидно, що повинні існувати інші — більш складні механізми, які поки що не уточнені.

**Рекомендовано Вченою Радою  
Донецького національного медичного університету МОЗ України,  
Протокол №4 від 18.12.2019 р.**

**ЗАСНОВНИКИ:**

Громадська організація «Український  
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний  
університет МОЗ України

**Свідоцтво**

**про державну реєстрацію**

**КВ №15708 – 4180Р**

**від 08.10.2009**

ISSN 2077 – 5067

Журнал включено до Переліку  
наукових періодичних спеціалізованих  
видань з медичних наук згідно  
з Додатком 1 до Наказу Міністерства  
освіти і науки України №409  
від 17.03.2020 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: 05.05.2020 р.

№ замовлення: 0105-637/2020

Ціна договірна

**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:**

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

тел / факс +38 044 500 87 03

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

**ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:**

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

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

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR**

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губерґрітц (N. B. Gubergrits), Одеса, Україна  
(ТОВ «Медичний центр «Медікап»)

**ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

**ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY**

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

**ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS**

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

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

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

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

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

**ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

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

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

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

Д.мед.н., проф. М. М. Карімов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ СВОЮ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

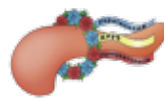


# ВЕСТНИК

## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом  
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,  
Протокол №4 от 18.12.2019 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 1 к Приказу  
Министерства образования и науки  
Украины №409 от 17.03.2020 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: 05.05.2020 г.  
№ заказа: 0105-637/2020  
Цена договорная

### АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

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

### ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

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

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

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергриц (N. B. Gubergrits), Одесса, Украина  
(ООО «Медицинский центр «Медикап»)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

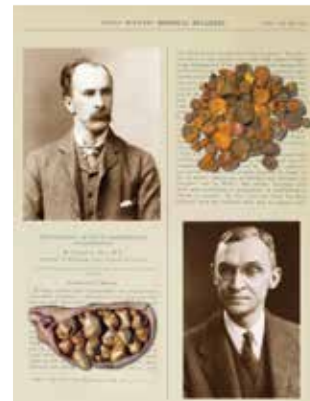
А. Н. Агибалов (A.N. Agibalov), Запорожье, Украина  
(многопрофильная больница «ВитаЦентр»)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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



**Sir William Osler** (вверху слева) достиг репутации, вероятно, са-  
мого известного врача в англо-  
язычном мире. Действительно,  
когда в конце XX в. **Eugene Opie**  
(внизу справа) работал в госпи-  
тале Johns Hopkins, Osler считал-  
ся (в Baltimore) «наиболее вли-  
ятельным врачом всех времен». Osler обучался в медицинском  
университете Toronto и McGill  
(1872) и в 1889 г. стал первым  
профессором медицины в Уни-  
верситете Johns Hopkins. Он  
был специалистом в диагностике  
заболеваний сердца, легких,  
крови и в 1892 г. выпустил учеб-  
ник «Принципы практической  
медицины», который был одним  
из основных учебников в те-  
чение более 30 лет.

Е. Опи, будучи выходцем из  
знатного семейства врачей из  
Baltimore, вошел во врачебную  
среду в 1899 г. после получе-  
ния степени доктора медицины.  
Во время работы на кафедре  
патологии под руководством  
Welch, Opie провел вскрытие  
47-летнего мужчины, у которого  
наблюдались желтуха и боли в  
животе. На вскрытии Opie на-  
шел многочисленные камни в  
желчном пузыре (вверху спра-  
ва, внизу слева), в том числе  
один камень, вклиненный в  
фатеров сосок. Исследование  
поджелудочной железы выявило  
кровозлияния, некрозы и фи-  
броз, что позволило Opie на ос-  
новании наличия «общего про-  
тока» (слияния общего желчного  
и панкреатического протоков)  
объяснить патогенез развития  
панкреатита при желчнокамен-  
ной болезни. Это наблюдение  
было первоначально представ-  
лено (на заднем плане) как опи-  
сание случая и сопровождалось  
описанием еще 37 подобных  
случаев из литературы. Теория  
патогенеза билиарного панкре-  
атита, сформулированная Opie,  
доминирует и сегодня, хотя  
очевидно, что должны существо-  
вать другие – более сложные  
механизмы, которые пока не  
уточнены.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



# Содержание

# Зміст

# Contents

- 5 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
ОБЗОРЫ
- 6 Хронический панкреатит: текущий статус и проблемы профилактики и лечения  
*D. Lew, E. Afghani, S. Pandol*
- 19 Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная, В. С. Рахметова*  
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 32 Профилактика осложнений панкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы  
*А. П. Кошель, С. С. Клоков, Ю. Ю. Ракина, Е. С. Дроздов, Е. Б. Миронова*  
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- 37 Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко*  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- 50 Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентки молодого возраста с ожирением в коморбидности с гиперандрогенией, постхолецистэктомическим синдромом и реактивным панкреатитом. Клинический случай  
*О. А. Бондаренко, М. И. Сорочка*  
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 54 Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности  
*Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева*
- 66 Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у ВИЧ-инфицированных  
*В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, А. В. Вербанов, О. В. Гаус*
- 72 Патоморфологические аспекты диагностики и лечения острого холецистита  
*В. И. Мамчич, Е. А. Дядик, С. Я. Радкевич, М. А. Чайка*
- 79 Индивидуально-типологические особенности сфинктеров толстой кишки  
*В. Ф. Азаров*
- 82 Антациды и их место в лечении заболеваний органов пищеварения у беременных  
*Е. Ю. Плотникова, Л. Г. Вологжанина*
- 89 Лактулоза — калейдоскоп плейотропных эффектов (обзор литературы и собственные данные)  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, Г. М. Лукашевич*
- 100 Возможности современной медикаментозной коррекции метаболического синдрома: роль желчных кислот  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, Т. Л. Можина, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко*
- ПРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА  
ОБЗОРИ
- Хронічний панкреатит: поточний статус і проблеми профілактики та лікування  
*D. Lew, E. Afghani, S. Pandol*
- Доказова панкреатологія: що ми знаємо про хронічний панкреатит до 2020 року?  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Е. В. Бережна, В. С. Рахметова*  
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Профілактика ускладнень панкреатодуоденальної резекції при раку підшлункової залози  
*А. П. Кошель, С. С. Клоков, Ю. Ю. Ракина, Е. С. Дроздов, О. Б. Миронова*  
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- Диференційований підхід до замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва, О. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко*  
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- Неалкогольна жирова хвороба печінки у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолецистектомічним синдромом і реактивним панкреатитом. Клінічний випадок  
*О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка*  
НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- Можливості фармакотерапії при лікуванні гастроентерологічних захворювань під час вагітності  
*Я. С. Циммерман, Е. Н. Михальова*
- Особливості перебігу неалкогольний жирової хвороби печінки у ВІЛ-інфікованих  
*В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, А. В. Вербанов, О. В. Гаус*
- Патоморфологічні аспекти діагностики і лікування гострого холециститу  
*В. І. Мамчич, О. О. Дядик, С. Я. Радкевич, М. О. Чайка*
- Індивідуально-типологічні особливості сфінктерів товстої кишки  
*В. Ф. Азаров*
- Антациди та їх місце у лікуванні захворювань органів травлення у вагітних  
*К. Ю. Плотнікова, Л. Г. Вологжаніна*
- Лактулоза — калейдоскоп плейотропних ефектів (огляд літератури і власні дані)  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва, Г. М. Лукашевич*
- Можливості сучасної медикаментозної корекції метаболічного синдрому: роль жовчних кислот  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяєва, Т. Л. Можина, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко*
- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF  
REVIEWS
- Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment  
*D. Lew, E. Afghani, S. Pandol*
- Evidence-based pancreatology: what do we know about chronic pancreatitis by 2020?  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, E. V. Berezhnaya, V. S. Rakhmetova*  
ORIGINAL RESEARCH
- Prevention of complications of pancreatoduodenal resection in pancreatic cancer  
*A. P. Koshel, S. S. Klokov, Yu. Yu. Rakina, E. S. Drozdov, E. B. Mironova*  
LECTURES
- Differentiated approach to replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko*  
CLINICAL CASE
- Non-alcoholic fatty liver disease in a young patient with obesity, hyperandrogenism, postcholecystectomy syndrome and reactive pancreatitis. A clinical case  
*O. O. Bondarenko, M. I. Sorochka*  
NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy  
*Ya. S. Tsymmerman, E. N. Mikhaleva*
- Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected individuals  
*V. A. Akhmedov, N. F. Mamedova, A. V. Verbanov, O. V. Gaus*
- Pathomorphological aspects of the diagnosis and treatment of acute cholecystitis  
*V. I. Mamchich, E. A. Dyadyk, S. Ya. Radkevich, M. A. Chaika*
- Individual typological features of colon sphincters  
*V. F. Azarov*
- Antacids and their role in treatment of digestive diseases in pregnant women  
*E. Y. Plotnikova, L. G. Vologzhanina*
- Lactulose: a kaleidoscope of pleiotropic effects (literature review and own data)  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich*
- Possibilities of modern drug correction of metabolic syndrome: the role of bile acids  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko*



*Этот номер журнала посвящается светлой  
памяти моего дорогого, любимого Учителя  
**Михаила Ильича Шкальца** —  
гениального Врача, умнейшего, интеллигент-  
нейшего, благороднейшего Человека.*

*Бесконечно благодарна.  
Вечная память!*

**Н. Губергриц**

### Шановні колеги!

Другий номер «Вісника Клубу Панкреатологів» відкривається оглядовою статтею американських колег про сучасні уявлення щодо епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики та лікування хронічного панкреатиту. Багато з викладених в огляді положень нам відомі, але є й нові позиції, які, безумовно, будуть важливими для практикуючих лікарів.

В другій статті ми постаралися виконати докладний огляд доказових досліджень, проведених останніми роками стосовно хронічного панкреатиту. Ми виділили й проаналізували найбільш важливі та цікаві, на наш погляд, аспекти цього складного і важкого захворювання, які ще не досить відомі та враховуються в дослідницькій і клінічній роботі вченими та лікарями пострадянських країн.

В статті наших колег з Томська проаналізовані результати їхнього власного дослідження щодо профілактики ускладнень панкреатодуоденальних резекцій, які все частіше виконуються у спеціалізованих центрах.

Значущою проблемою ми вважаємо раціональний підхід до вибору ферментного препарату. На фармацевтичному ринку представлений великий спектр цих засобів, багато з яких істотно розрізняються за активністю ферментів, джерелами їх отримання, складом, формою випуску. Знання про зазначені особливості дуже важливі для практикуючого лікаря, тому ми постаралися проаналізувати дані особливості детально, виділивши принципові моменти. Ми підкреслили виражені позитивні якості вітчизняних (українських) препаратів компанії Лекхім (Креазим, Панкреазим, Панкреатин 8000), які не поступаються за ефективністю та якістю закордонним засобам, але в той самий час мають вагомий фармако-економічні переваги.

Цікаве і повчальне клінічне спостереження представили проф. О. А. Бондаренко зі співавт. (Львів). У статті продемонстровано, що хронічний панкреатит нерідко розвивається в складі поєднаної патології. У цих випадках особливо складно розібратися в патогенезі та призначити правильне лікування.

У цьому номері журналу опубліковані цікаві та інформативні статті в розділі «Не тільки панкреатологія». Перш за все, це найважливіша стаття проф. Я. С. Циммермана зі співавт. (Перм) про лікування гастроентерологічних захворювань в період вагітності. Актуальні та своєчасні статті проф. В. А. Ахмедова зі співавт. (Омськ) про лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у ВІЛ-інфікованих, проф. В. І. Мамчича зі співавт. (Київ, Одеса) про патоморфологічну діагностику гострого холециститу, В. Ф. Азарова (Омськ) про особливості сфінктерів товстої кишки, проф. О. Ю. Плотникової (Кемерово) про застосування антацидів у вагітних. Наведені статті заслуговують на велику увагу і вивчення практичними лікарями — як терапевтами, так і хірургами.

І, нарешті, завершує номер огляд щодо різноманітних терапевтичних можливостей лактулози (препарату Медулак), багато з яких мало відомі лікарям.

Дорогі колеги! Бажаю Вам плідного вивчення журналу. Здоров'я, благополуччя, спокою, успіхів і радості Вам та Вашим близьким!

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

### Уважаемые коллеги!

Второй номер «Вестника Клуба Панкреатологов» открывается обзорной статьёй американских коллег о современных представлениях об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического панкреатита. Многие из изложенных в обзоре положений нам известны, но есть и новые позиции, которые, безусловно, будут важны для практических врачей.

Во второй статье мы постарались выполнить подробный обзор доказательных исследований, проведенных в последние годы по хроническому панкреатиту. Мы выделили и проанализировали наиболее важные и интересные, на наш взгляд, аспекты этого сложного и тяжёлого заболевания, которые ещё недостаточно известны и учитываются в исследовательской и клинической работе учёными и врачами постсоветских стран.

В статье наших коллег из Томска проанализированы результаты их собственного исследования о профилактике осложнённых панкреатодуоденальных резекций, которые всё чаще выполняются в специализированных центрах.

Важной проблемой нам представляется рациональный подход к выбору ферментного препарата. На фармацевтическом рынке представлен большой спектр этих препаратов, многие из которых существенно различаются по активности ферментов, источнику их получения, составу, форме выпуска. Знания об указанных особенностях очень важны для практического врача, поэтому мы постарались проанализировать данные особенности подробно, выделив принципиальные моменты. Мы подчеркнули выраженные положительные качества отечественных (украинских) препаратов компании Лекхим (Креазим, Панкреазим, Панкреатин 8000), которые не уступают зарубежным средствам и отличаются выгодными фармакоэкономическими преимуществами.

Интересное и поучительное клиническое наблюдение представили проф. О. А. Бондаренко с соавт. (Львов). В статье продемонстрировано, что хронический панкреатит нередко развивается в составе сочетанной патологии. В этих случаях особенно сложно разобраться в патогенезе и назначить правильное лечение.

В настоящем номере журнала опубликованы интересные и информативные статьи в разделе «Не только панкреатология». Прежде всего, это важнейшая статья проф. Я. С. Циммермана с соавт. (Перм) о лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. Актуальны и своевременны статьи проф. В. А. Ахмедова с соавт. (Омск) о лечении неалкогольной жировой болезни печени у ВИЧ-инфицированных, проф. В. И. Мамчича с соавт. (Киев, Одесса) о патоморфологической диагностике острого холецистита, В. Ф. Азарова (Омск) об особенностях сфинктеров толстой кишки, проф. Е. Ю. Плотниковой (Кемерово) о применении антацидов у беременных. Эти статьи заслуживают большого внимания и изучения практическими врачами — как терапевтами, так и хирургами.

И, наконец, завершает номер обзор о разнообразных терапевтических возможностях лактулозы (препарата Медулак), многие из которых мало известны врачам.

Дорогие коллеги! Желаю Вам плодотворного изучения журнала. Здоровья, благополучия, спокойствия, успехов и радости Вам и Вашим близким!

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

# Хронический панкреатит: текущий статус и проблемы профилактики и лечения

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol

Медицинский центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Калифорния, США

Статья опубликована в журнале *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит, наследственный панкреатит, муковисцидоз, алкоголь, курение

## Обзор

Хронический панкреатит (ХП) включает прогрессирующие воспалительные и фиброзные изменения экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), являющиеся основой необратимого структурного повреждения, которое, в свою очередь, может привести к нарушению как эндокринной, так и экзокринной функций. Эпидемиологические данные в отношении ХП недостаточно четко определены из-за трудностей в ранней диагностике и различной клинической прогрессии от острого панкреатита (ОП) до ХП. Однако современная литература указывает на рост заболеваемости и распространенности ХП. Популяционное исследование, проведенное в клинике Мейо, выявило увеличение заболеваемости с 2,94 на 100 000 населения в 1977–1986 годах до 4,35 на 100 000 населения в 1997–2006 годах, а показатель распространенности составил 41,76 на 100 000 населения в округе Олмстед, штат Миннесота [131]. Ретроспективное исследование с 1996 по 2003 год в Китае показало, что распространенность ХП выросла с 3,08 до 13,52 на 100 000 населения [120]. В двух регионах Индии распространенность тропического ХП составила 20–125 на 100 000 населения [14, 76]. Несмотря на относительно низкую распространенность ХП, это заболевание обходится системе здравоохранения США более чем в 150 миллионов долларов в год [83].

В то время как ОП одинаково поражает как мужчин, так и женщин, ХП чаще встречается у мужчин [85]. Также было показано, что его распространенность в 2–3 раза выше у афроамериканцев [67].

Клинические проявления включают боль в эпигастриальной области с иррадиацией в спину, усиливающуюся после еды и сопровождающуюся тошнотой и рвотой. По мере прогрессирования заболевания продолжающаяся потеря экзокринной функции ПЖ может привести к «выгоранию» ПЖ, что сопровождается уменьшением или полным исчезновением боли [59]. Однако этот вопрос остается весьма спорным. Вследствие экзокринной дисфункции ПЖ могут возникать нарушение всасывания жира и стеаторея [74]. Также может развиваться эндокринная

недостаточность ПЖ, приводящая к нарушению толерантности к глюкозе и, в конечном счете, к сахарному диабету [72]. Сахарный диабет, возникающий вторично по отношению к заболеваниям экзокринной ткани ПЖ, классифицируется как сахарный диабет типа 3с (СД3с) [8]. Подобно сахарному диабету 1-го типа, СД3с является инсулинозависимым, но отличается вовлечением альфа-клеток, что нарушает выработку глюкагона, увеличивая риск гипогликемии [9]. Кроме того, при СД3с редко развивается диабетический кетоацидоз ввиду отсутствия полной потери функции бета-клеток [41].

Было установлено, что ХП ассоциируется с почти 50% смертностью в течение 20–25 лет после установления диагноза [7, 61] из-за инфекций, мальнутриции и осложнений рецидивирующего панкреатита. Кроме того, ХП является наиболее сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, повышая этот риск не менее чем в 13,3 раза [85]. Кроме того, у пациентов с ХП и сахарным диабетом риск развития рака ПЖ в 33 раза выше [8].

Учитывая рост заболеваемости и распространенности ХП, потенциальные осложнения и высокую смертность, обязательным является понимание врачами факторов риска, патогенеза заболевания и лечения. Важен тот факт, что лучшее понимание механизма, лежащего в основе ХП, необходимо для разработки вариантов лечения для предотвращения прогрессирования ХП и развития СД3с и рака ПЖ.

## Рецидивирующий ОП и ХП

В 1946 году H. W. Comfort et al. [29] впервые предложили теорию, согласно которой рецидивирующий острый панкреатит (РОП) может приводить к ХП, на основании гистологических данных об эпизодах ОП у пациентов с ХП. Однако Марсельские критерии и пересмотренные Марсельские критерии 1980-х годов указывают, что ОП и ХП являются двумя различными заболеваниями [96].

Текущие литературные данные имеют тенденцию возвращаться к первоначальному предположению, что РОП может привести к ХП. В двух исследованиях сообщалось о прогрессировании от ОП до ХП

с частотой от 4 до 24% [60, 78]. D. Yadav et al. сообщили о прогрессировании от ОП до ХП у 12,8% пациентов и обнаружили, что РОП являлся самым сильным прогностическим фактором для последующего диагноза ХП. В этом исследовании злоупотребление алкоголем и курение являлись ведущим независимым предиктором для РОП [130]. Кроме того, эпизоды ОП периодически возникают у пациентов с наследственным панкреатитом (НП), что в конечном счете приводит к ХП [30].

Теория некроза-фиброза поддерживает предположение о РОП как причине ХП [100]. Воспаление и некроз вследствие повторяющихся эпизодов ОП приводят к образованию рубцов и выраженному фиброзу с обструкцией протоков [29, 58]. Кроме того, гипотеза о сигнальном приступе ОП предполагает, что первый эпизод ОП (сигнальный приступ) «сенситизирует» ПЖ, и каждый последующий эпизод панкреатита способствует увеличению воспаления и фиброза, что приводит к потере структуры и функции желез [93].

### **Факторы окружающей среды, связанные с рецидивирующим панкреатитом и ХП**

Факторы риска ХП включают факторы окружающей среды, такие как алкоголь и курение, генетику и заболевания, сопровождающиеся обструкцией протоков. У некоторых пациентов этиология ХП остаётся невыясненной.

#### **Алкоголь**

Алкоголь считается основной причиной ХП. В США злоупотребление алкоголем является этиологическим фактором заболевания почти в 50% случаев ХП [120]. После эпизода ОП, связанного с алкоголем, риск прогрессирования ОП до ХП составлял приблизительно 14% при полном воздержании или случайном употреблении алкоголя, 23% при сниженном, но ежедневном употреблении, и 41% без изменений в употреблении алкоголя [101]. D. Yadav et al. [130] обнаружили порог в пять или более порций в сутки для повышенного риска развития ХП. Более того, многочисленные метаанализы показали, что увеличение потребления алкоголя экспоненциально повышает риск развития ХП [32, 52, 90].

Тем не менее, недавнее исследование показало, что умеренное употребление алкоголя (менее 2 порций в сутки) защищает от рецидивирующего ОП и ХП [94]. Это открытие было подтверждено на животных моделях, в которых прием этанола ингибировал активацию ядерного фактора-κВ, провоспалительного фактора транскрипции в ПЖ и усиливал защитную реакцию эндоплазматического ретикула [69, 70, 81, 82, 133].

Интересно, что только у 3% лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается ХП, что позволяет предположить, что другие факторы риска могут играть ключевую роль в прогрессировании заболевания в дополнение к эффектам алкоголя [129]. Животные модели дают основание полагать, что этанол увеличивает риск панкреатита при наличии второго фактора риска [82], такого как курение [94].

Генетика также была определена в качестве фактора риска у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

D. C. Whitcomb et al. [123, 124] обнаружили связь между генетическими вариантами *CLDN2* у пациентов с алкоголизмом. *CLDN2* является X-связанным геном, который кодирует белок claudin-2; этот белок повышенно экспрессируется ацинарными клетками ПЖ во время стрессовых состояний и может способствовать воспалению при ХП [108].

#### **Курение**

Курение и употребление алкоголя часто сочетаются и могут способствовать развитию ХП синергически. Исследование 108 курильщиков с алкогольным ХП показало, что курение ускоряет прогрессирование заболевания ПЖ в зависимости от его интенсивности и вне зависимости от уровня потребления алкоголя [124].

Было также установлено, что курение является независимым фактором риска развития ХП. Метаанализ, проведенный в 2010 году, показал, что объединенные оценки риска для курения составили 2,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,6) после корректировки на употребление алкоголя. Курение повышало риск ХП в зависимости от дозы, причем вдвое увеличивался риск при курении менее одной пачки в сутки, и более чем в 3 раза увеличивался риск при курении одной или нескольких пачек в сутки [9]. Для бросивших курить оценка относительного риска снизилась до 1,4 (95% ДИ 1,1–1,9) [9].

Кроме того, курение не только повышает риск развития ХП, но также увеличивает риск развития рака ПЖ с относительным риском 15,6 (95% ДИ 7,48–28,7) для курящих по сравнению с некурящими [102]. Следовательно, прекращение курения может оказаться важным, поскольку оно может снизить риск возникновения ХП и рака ПЖ.

#### **Генетические факторы**

Наследственный панкреатит (НП) связан с РОП и ХП. Диагноз НП устанавливается с помощью генетического тестирования, но может быть подтвержден историей болезни и семейной историей. Первые НП был описан у шести членов семьи из трёх поколений в 1952 году [30]. Все члены семьи имели раннее начало панкреатита, диагностированного до третьего десятилетия жизни, и хронический рецидивирующий панкреатит. Наличие в анамнезе РОП в детском возрасте и семейного анамнеза рецидивирующего панкреатита/ХП у двух родственников первой степени родства или у трех родственников второй степени родства должно вызывать подозрение на возможный НП [50].

Со времени первого сообщения появилось больше литературных данных с описанием множества генов, вовлеченных в развитие заболевания. Первый генетический дефект был обнаружен в 1996 году. Мутация гена *PRSS1*, который кодирует трипсин, вызывает НП [122]. Обычно трипсин превращает неактивные панкреатические зимогены в активные пищеварительные ферменты в двенадцатиперстной кишке. Однако преждевременное превращение трипсиногена в трипсин приводит к активации панкреатических зимогенов в ткани ПЖ; в конечном счете происходит повреждение паренхимы ПЖ и ее фиброз, приводящий к РОП/ХП. Наследование происходит

по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрессией [84].

ХП также был связан с мутациями потери функции. Гены *SPINK1* и *CTRC* кодируют два разных белка, которые ингибируют трипсин. Таким образом, потеря функции *SPINK1* и *CTRC* может привести к самоперевариванию ПЖ и панкреатиту [89, 92].

Мутации трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) также связаны с ХП. *CFTR* имеет решающее значение для секреторной функции протоковых клеток ПЖ, способствуя оттоку пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку, предотвращая панкреатит [49]. Было показано, что мутации *CFTR* связаны с ХП без легочных проявлений муковисцидоза [95]. Интересно, что недавние исследования показали, что злоупотребление алкоголем ингибирует функцию *CFTR* [71].

#### **Анатомические и обструктивные изменения**

Обструкция протоков, вторичная по отношению к воспалительным стриктурам или злокачественным новообразованиям, может привести к хроническому обструктивному панкреатиту. *Pancreas divisum* может привести к РОП и последующему ХП [121]. Более высокая частота *pancreas divisum* наблюдалась у пациентов с мутацией *CFTR* [17], что позволяет предположить, что эта аномалия может действовать синергически с генетическими факторами.

#### **Другие факторы при рецидивирующем панкреатите и ХП**

Несмотря на множество различных этиологических факторов ХП, у 10–30% пациентов не идентифицируется причинный фактор в бимодальном распределении [6, 63, 100]. Возможные механизмы раннего и позднего идиопатического ХП включают недиагностированные генетические дефекты и скрытое потребление алкоголя. Форма идиопатического раннего ХП — это тропический панкреатит, также известный как фиброкалькулезный панкреатический диабет. Он встречается в тропических регионах мира, с более высокой распространенностью в Южной Индии — 20–125 на 100 000 населения [14, 76].

#### **Патогенез и потенциал развития терапии**

ХП возникает в результате длительного хронического воспаления и фиброза ПЖ. Понимание этих процессов на клеточном и молекулярном уровне важно для создания будущих методов лечения в надежде предотвратить прогрессирование РОП и ОП.

Во время эпизодов ОП клетки паренхимы (ацинарные и протоковые) продуцируют провоспалительные цитокины, которые рекрутируют воспалительные клетки и приводят к дальнейшему повреждению и потенциальному некрозу тканей. Распространение острого воспалительного ответа может привести к хроническому воспалению при отсутствии соответствующего разрешения [19, 42, 43, 46, 82, 135]. На молекулярном уровне в моделях ХП было обнаружено, что звездчатые клетки ПЖ (ЗКПЖ) имеют определенное значение [10, 11, 115, 116]. ЗКПЖ обычно присутствуют в «спокойном» состоянии в экзокринной части ПЖ, окружающей ацинарные и протоковые структуры, и обеспечивая структуру базальной мембраны

и организацию эпителия ПЖ [80]. Тем не менее, при ХП они участвуют в патогенезе заболевания после превращения в активированное или «миофибробластическое» состояние [80]. В этом миофибробластическом состоянии ЗКПЖ продуцируют коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, которые приводят к фиброзу; кроме того, они секретируют цитокины, способствующие в дальнейшем воспалительному процессу [10, 12].

Фактор роста опухоли бета (ФНО-β) является цитокином, который играет ключевую роль в развитии фиброза посредством активации ЗКПЖ [10, 110, 114, 116]. Кроме того, на моделях животных показано, что механизм прогрессирования заболевания обусловлен взаимодействием между ЗКПЖ и ключевой воспалительной клеткой, альтернативно активированным макрофагом [127]. Альтернативно активированные макрофаги секретируют ФНО-β, который поддерживает ЗКПЖ в миофибробластическом состоянии, тем самым способствуя воспалению и фиброзу. В свою очередь, ФНО-β-стимулированные ЗКПЖ продуцируют ключевые цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-13, которые способствуют альтернативно активированному состоянию макрофагов. Данная прямая связь является основой для воспаления и фиброза.

Недавняя работа показала, что курение путем взаимодействия с ЗКПЖ способствует фиброзу ПЖ через ИЛ-22-путь [128]. Эти результаты ещё раз показывают значение взаимодействия между воспалительными и звездчатыми клетками ПЖ в патогенезе ХП.

Изложенные выше аспекты патогенеза указывают на то, что методы лечения, которые направлены на острое воспаление и предотвращение повторных эпизодов панкреатита, а также методы, тормозящие активность ЗКПЖ и их взаимодействие с иммунной системой, будут играть центральную роль в профилактике и лечении ХП.

#### **Диагностика ХП**

Диагноз ХП основывается на сочетании анализа истории болезни, факторов риска, результатов визуализации, эндоскопии и оценки функции ПЖ.

#### **Анализ крови**

При ОП активность амилазы и липазы крови повышена, тогда как при ХП сывороточные показатели этих ферментов обычно нормальные или слегка повышены из-за потери функциональной экзокринной ткани ПЖ вследствие фиброза ПЖ [98]. Количество лейкоцитов и уровень электролитов, как правило, без особенностей, если только не произошло снижение потребления, имеют место рвота или недостаточность пищеварения. Может быть повышен уровень билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что свидетельствует о компрессии внутриванкреатической части желчного протока отеком, фиброзом или раком ПЖ [74].

Циркулирующие в крови специфические биомаркеры, связанные с ХП, не установлены. Два недавних исследования показали повышение уровня ФНО-β. В других исследованиях сообщалось об увеличении содержания в крови матриксной

металлопротеиназы-9 (ММР-9) [73], фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [73] и растворимого фракталикина [132]. Интересно, что уровень ИЛ-22 также был повышен у курящих пациентов с ХП [128]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для выявления, проверки и валидации новых клинических биомаркеров активности заболевания и облегчения ранней диагностики ХП.

### Визуализация

Визуализация может играть ключевую роль в диагностике ХП. Различные методы визуализации, включая трансабдоминальное ультразвуковое исследование, эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), могут использоваться для выявления морфологических изменений в ПЖ. Кальцификаты ПЖ являются патогномоничными для тяжелого течения ХП, они локализируются преимущественно в протоковой системе [98]. Тем не менее, диагностика ХП только на основании визуализации является сложной задачей, учитывая, что морфологические изменения могут не появиться при визуализации до более поздних стадий заболевания. Это представляет проблему в диагностике ранней стадии.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и КТ могут применяться для выявления поздних стадий заболевания. Хотя ультразвуковое исследование относительно недорогое и не сопряжено с лучевой нагрузкой, его возможность визуализировать ПЖ является низкой по сравнению с другими методами. Множество гиперэхогенных очагов, отражающих наличие кальцификации, является классическим результатом, полученным при ультразвуковом исследовании. Они наблюдаются только у 40% пациентов [4]. Было показано, что в диагностике прогрессирующего ХП КТ обладает чувствительностью в диапазоне от 74% до 90% и специфичностью 80–90% [68]. Результаты КТ включают расширение протоков ПЖ, атрофию паренхимы и кальцификацию ПЖ [68]. Считается, что КТ является лучшим начальным тестом для диагностики ХП из-за высокой чувствительности и специфичности, а также способности потенциально идентифицировать другие причины боли в животе [31].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и МРТ также используются для диагностики ХП и имеют преимущество, заключающееся в отсутствии лучевой нагрузки. Кроме того, МРТ имеет преимущество в возможности диагностики как паренхиматозных, так и протоковых изменений [15]. МРТ/МРХПГ можно сочетать со стимуляцией внутривенным введением секретина для диагностики раннего ХП, при этом чувствительность – 77% и специфичность – 83% [31, 105].

ЭУЗИ – важный метод визуализации для выявления ранних морфологических изменений при ХП. Он может обнаруживать незначительные изменения паренхимы и протоков, невидимые при КТ-сканировании, и может использоваться в случаях, когда КТ и МРТ не выявляют изменений [75, 76]. Выделяют 9 критериев, используемых при диагностике ХП

с помощью ЭУЗИ: 4 паренхиматозных признака, в т. ч. гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, дольчатая структура и кисты, и 5 протоковых признаков, в т. ч. дилатация магистральных протоков, неравномерность просвета протоков, гиперэхогенные стенки, видимые боковые ветви и камни [31]. В настоящее время нет точного количества критериев, необходимых для диагностики ХП, но чувствительность и специфичность возрастают с увеличением их числа [125]. Одно исследование показало чувствительность и специфичность 83% и 80% соответственно при выявлении не менее трех критериев [27], а другое исследование продемонстрировало чувствительность и специфичность 84% и 100% соответственно при выявлении не менее четырех критериев ЭУЗИ [3]. ЭУЗИ с количественной оценкой эластографии также может использоваться для определения степени фиброза и помогает уточнить степень ХП. J. Iglesias et al., а также другие авторы [51, 54, 56] обнаружили, что порог степени деформации 2,25 имеет диагностическую чувствительность и специфичность 91% для ХП, и имеет хорошую корреляцию с критериями ЭУЗИ.

Одним из самых больших ограничений в использовании ЭУЗИ является низкая согласованность заключений различных исследователей. Исследования показывают хорошую согласованность по двум признакам: дилатация протоков ( $\kappa=0,6$ ) и дольчатость структуры ( $\kappa=0,51$ ), но низкую согласованность по остальным семи признакам ( $\kappa<0,4$ ) [119].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) считалась «золотым стандартом» для выявления ранних изменений протоков ПЖ. Однако эта процедура является инвазивной, дорогостоящей и занимает много времени. Кроме того, ЭРХПГ может оценивать только изменения протоков. Более того, учитывая возможности МРХПГ и ЭУЗИ, ЭРХПГ играет меньшую роль в диагностике ХП. В самых последних рекомендациях Американского общества желудочно-кишечной эндоскопии (ASGE) в 2006 году рекомендовано резервировать применение ЭРХПГ для пациентов, у которых диагноз не уточнен, несмотря на оценку функции ПЖ, КТ/МРТ или ЭУЗИ [1]. Кембриджские критерии используются для диагностики ХП с помощью ЭРХПГ, которая даёт возможность выделить нормальный или неоднозначный характер изменений для легкого, умеренного или тяжелого ХП на основании изменений главного протока и боковых ветвей [13]. В исследованиях, оценивающих точность результатов ЭРХПГ, проводилось сравнение с данными гистопатологии у пациентов с ХП, и обнаружено, что для пациентов в группе ранней стадии заболевания (нормальная, сомнительная, легкая степень изменений протоков на основе Кембриджских критериев) результаты ЭРХПГ коррелировали с данными гистопатологии у 67% пациентов и в 77% случаев при умеренной и тяжелой степени заболевания [113].

В настоящее время существует общее мнение, что ЭУЗИ представляет собой наиболее чувствительный метод визуализации, основанный на последующей возможности гистопатологического исследования

биоптатов [18, 64, 111]. Тем не менее, роль ЭУЗИ в выявлении пациентов с некальцифицирующим ХП противоречива. Одно исследование показало, что ЭУЗИ имеет хорошую информативность в диагностике раннего некальцифицирующего ХП с чувствительностью и специфичностью 90,5% и 85,7%, соответственно [111]. Однако в другом исследовании, в котором обследовались пациенты с болью в животе и некальцифицирующим ХП, требующим полной панкреатэктомии и аутотрансплантации островков, была обнаружена чувствительность 61% [106]. Ещё одно противоречие заключается в том, что как результаты ЭУЗИ для ХП, так и гистопатологические особенности ХП неспецифичны. Аналогичные ХП данные могут быть получены при возрасте пациента старше 60 лет [18, 86], влиянии этанола и некоторых факторов образа жизни [26, 48, 134]. ЭУЗИ обнаруживает изменения ПЖ у пациентов без клинических проявлений ХП в возрасте старше 60 лет [86], и неясно, имеют ли эти данные клиническое значение [18].

Таким образом, применение ЭУЗИ для диагностики имеет некоторые ограничения и должно интерпретироваться в клиническом контексте. Кроме того, для улучшения диагностики и лечения необходимы дальнейшие достижения в методах визуализации.

### Оценка функции ПЖ

Роль оценки функции ПЖ ограничена по сравнению с простотой и информативностью методов визуализации, как обсуждалось ранее. Тем не менее, функциональное тестирование можно провести в случаях неоднозначных результатов визуализации [28].

Конечная стадия ХП развивается тогда, когда теряется более 90% экзокринной функции ПЖ, что в конечном счете приводит к экзокринной недостаточности ПЖ и стеаторее [35]. Количественное определение фекального жира, собранного за 72 часа, может использоваться для диагностики стеатореи, хотя она неспецифична для ХП и может наблюдаться при заболеваниях тонкой кишки, таких как целиакия, болезнь Крона, и при синдроме избыточного бактериального роста [20].

Более специфические фекальные тесты на экзокринную недостаточность ПЖ включают фекальный химотрипсин и эластазу-1. Оба фермента вырабатываются ПЖ и остаются неизменными в желудочно-кишечном тракте. Эластаза-1 более специфична, чем химотрипсин, с чувствительностью, приближающейся к 100% при тяжелой недостаточности, а специфичность составляет 93% [44, 118]. Хотя этот тест информативен при тяжелом ХП, но при раннем или легком ХП фекальный эластазный тест менее чувствителен [5].

Экзокринная недостаточность ПЖ также может быть диагностирована с помощью серологии путем определения показателя трипсиногена (иммунореактивного трипсина) крови. Трипсиноген отражает ацинарную массу ПЖ, и было обнаружено, что уровни трипсиногена в сыворотке крови ниже 20 нг/мл обладают высокой чувствительностью при тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ [55].

Также для оценки экзокринной функции ПЖ были разработаны дыхательные тесты. Пациенты

принимают внутрь субстраты, помеченные  $^{13}\text{C}$ , с тестовым завтраком; субстрат затем гидролизуются в двенадцатиперстной кишке пропорционально экзокринной функции ПЖ. Гидролизованые продукты абсорбируются, метаболизируются и в конечном счете достигают легочного эндотелия, где маркер высвобождается и измеряется в выдыхаемом воздухе [62]. Существует много дыхательных тестов, которые могут оценивать функцию ПЖ, но наиболее чувствительный тест (триглицеридный) отражает активность липазы, поскольку было показано, что это первый фермент, активность которого снижается при панкреатической недостаточности [22]. Существует множество различных субстратов для оценки активности липазы, все из которых основаны на приеме тестового завтрака с высоким содержанием триглицеридов. Наиболее исследованным является смешанный триглицеридный дыхательный тест, который имеет чувствительность 89% и специфичность 81% для диагностики панкреатической недостаточности [109]. Наряду с высокой чувствительностью при поздних стадиях заболевания C. Loser et al. [66] показали чувствительность 46% при начальной стадии, что выше по сравнению с секретин-церулеиновым тестом.

Прямое тестирование функции ПЖ путем измерения экзокринной секреции имеет более высокую чувствительность при ХП по сравнению с методами, описанными выше. Прямые функциональные тесты ПЖ включают стимуляцию клеток панкреатических протоков и ацинарных клеток с помощью секретогогов. Хотя эти методы являются более инвазивными и трудоемкими по сравнению с косвенными методами, они более точные для диагностики раннего ХП [62]. Существует много различных методов прямого тестирования функции ПЖ. Тест Лунда считается наиболее физиологичным, но он больше не используется в клинических условиях, поскольку его чувствительность была низкой по сравнению с гормонально-стимулированными тестами с секретинном или холецистокинином [45].

И ацинарные, и протоковые клетки ПЖ скомпрометированы при тяжелом ХП, но в настоящее время тестирование функции протоковых клеток с помощью стимуляции секретинном преобладает (применяется чаще) над тестированием функции ацинарных клеток с помощью стимуляции холецистокинином [65]. В ретроспективном исследовании, проведенном в 2013 году, G. Ketwaroo et al. [57] обследовали пациентов с подозрением на ХП, но с нормальными результатами визуализации; им проводился секретинный тест, при этом чувствительность и специфичность составили 82% и 86% соответственно. Кроме того, было установлено, что отрицательный прогностический уровень составляет 97% [57]. Таким образом, у пациентов с подозрением на ранний ХП с отрицательным результатом визуализации для подтверждения диагноза ХП секретинный тест может быть полезен.

В настоящее время отсутствуют клинически подтвержденные маркеры фиброза и воспаления в панкреатическом секрете, хотя предварительные

исследования показали, что он может использоваться для различных исследований, оценивающих воспаление и фиброз [47]. В ближайшем будущем может стать возможным исследование панкреатического секрета для выявления биомаркеров, которые характеризуют подгруппы пациентов и реакцию на конкретные терапевтические вмешательства.

### Лечение ХП

Боль в животе является наиболее выраженным симптомом у пациентов с ХП. Таким образом, большинство методов лечения направлены на облегчение абдоминальной боли. Появляется все больше доказательств того, что к боли приводят прогрессирующее развитие фиброза и последующая потеря нормальной ткани ПЖ, нарушение свободного оттока секрета, наряду с хроническим воспалением, вовлекающим интрапанкреатические нервы [34, 107].

Традиционное лечение боли начинается с изменения образа жизни. Прекращение злоупотребления алкоголем и курения могут предотвратить прогрессирование заболевания и облегчить боль [33, 39].

Анальгетики являются основой лечения. Рекомендации ВОЗ могут использоваться в качестве руководства для облегчения боли, начиная с нестероидных противовоспалительных препаратов и переходя к сильным опиоидам [112]. Трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин и нортриптилин, могут использоваться для уменьшения нейропатической боли с умеренной эффективностью [38]. Было показано, что прегабалин облегчает боль при ХП [21, 79].

Заместительная терапия панкреатическими ферментами (заместительная ферментная терапия — ЗФТ) также может использоваться для облегчения боли, хотя данные остаются спорными. При исследованиях, давших положительные результаты, использовались панкреатические ферменты без оболочки, которые недоступны [53, 97], а преимущества могут быть связаны с эффектом плацебо. Метаанализ, проведенный в 1997 году, не выявил значительных преимуществ ЗФТ для облегчения боли [24]. Тем не менее, ЗФТ не имеет побочных эффектов и показана пациентам с экзокринной недостаточностью ПЖ и стеатореей [104].

Антиоксидантная терапия является еще одним вариантом для лечения боли. J. M. Braganza et al. предположили, что одним из механизмов патогенеза ХП является окислительный стресс, приводящий к повреждению протоковых и ацинарных клеток [23]. Современные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня антиоксидантов у пациентов с ХП может быть связано с уменьшением потребления и всасывания, вторичным по отношению к боли и мальабсорбции, соответственно [2]. Недавний метаанализ показал уменьшение боли при применении антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, бета-каротина, альфа-токоферола и метионина [2].

Кроме того, недавнее исследование В. U. Wu et al. [126] обнаружило, что применение симвастина и аторвастатина было связано с общим снижением риска ОП. Дальнейший анализ подгрупп выявил

снижение риска у пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголем; это предполагает возможность использования симвастина для предотвращения рецидивирующего панкреатита и, следовательно, ХП. В настоящее время проводится клиническое исследование для проверки этой возможности под названием «Симвастин для уменьшения выраженности панкреатита у пациентов с рецидивирующим ОП или ХП» (ClinicalTrials.gov).

Если медикаментозная терапия остается неэффективной, могут быть использованы более инвазивные методы обезболивания. Эндоскопическая декомпрессионная терапия с помощью сфинктеротомии и установки стентов может проводиться у пациентов с обструкцией протоков камнями или протоковым стенозом [36, 37]. В 2002 году T. Rosch et al. в многоцентровом долгосрочном исследовании показали, что у двух третей пациентов после эндоскопического вмешательства наблюдалось долговременное облегчение боли на период от 2 до 12 лет [88]. В недавнем метаанализе показано, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия также может использоваться для облегчения боли, вторичной по отношению к обструкции протоков конкрементами [40]. Кроме того, можно использовать блокаду чревного сплетения под контролем ЭУЗИ со стероидами или алкоголем [75], хотя только у 10% пациентов было достигнуто облегчение боли в течение более 24 недель [91].

Существуют хирургические методы при отсутствии эффекта медикаментозной и минимально инвазивной терапии [16]. Эти методы включают декомпрессию и дренирование или резекцию ПЖ.

Хирургическая декомпрессия показана пациентам с рефрактерной болью и расширением протоков ПЖ. В 2011 году D. L. Cahen et al. обнаружили, что хирургическая декомпрессия эффективна для обезболивания в 80% по сравнению с 38% при эндоскопической декомпрессии [25], хотя при хирургическом лечении заболеваемость и смертность действительно увеличиваются.

Резекция ПЖ показана пациентам, у которых обнаружен рак ПЖ или воспалительная масса, вызывающая обструктивный ХП, и у пациентов с поражением малых протоков, в случаях, когда процедура декомпрессии не будет эффективна [39]. Однако могут возникнуть побочные эффекты, включая эндокринную и экзокринную недостаточность. Для устранения эндокринной недостаточности были разработаны новые методы лечения, такие как аутопересадка островков [39]. Одно исследование показало успех в профилактике сахарного диабета у 10 из 14 пациентов, получивших более 300 000 островков [117]. С экзокринной недостаточностью можно справиться с помощью ЗФТ и витаминных добавок.

### Осложнения ХП

ХП может привести к осложнениям, таким как экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ. Экзокринная недостаточность может возникать при запущенном заболевании, которое клинически проявляется потерей массы тела, нарушением всасывания и стеатореей. ЗФТ и витаминные добавки являются

основой лечения. Кроме того, в сутки должно потребляться достаточное количество калорий, чтобы обеспечить увеличение массы тела [87]. Если симптомы сохраняются, можно использовать триглицериды со средней длиной цепи, так как они непосредственно поглощаются слизистой оболочкой кишечника даже в отсутствие панкреатической липазы или желчных солей [87].

Эндокринная недостаточность также может возникать вторично вследствие разрушения островковых клеток, что в конечном счете может привести к СДЗс. Он, как правило, лечится аналогично сахарному диабету 2-го типа с первоначальным применением метформина, но большинство пациентов с СДЗс в конечном счете будут инсулинозависимыми [41, 33]. Кроме того, пациенты с СДЗс более подвержены гипогликемическим эпизодам, поскольку секреция глюкагона нарушена [41]. Следовательно, пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах гипогликемии и подготовлены к лечению острых гипогликемических эпизодов.

При прогрессировании фиброза могут образовываться псевдокисты. 39% псевдокист у пациентов с ХП спонтанно рассасываются [103]. Псевдокисты при достаточно большом размере могут вызывать сильную боль, инфекцию, сдавление сосудов, кровотечение или стеноз желчных путей. Все эти данные являются показаниями для эндоскопического дренинга. Хирургическое вмешательство показано в случаях, когда эндоскопическое дренирование неэффективно или при наличии больших множественных кист [33].

### Заключение

В этом обзоре изложены современные методы диагностики и лечения, а также проблемы, с которыми мы сталкиваемся при ХП. Общая цель в данной

области должна быть направлена на выявление патогенеза заболевания и механизмов его прогрессирования. Подход должен быть междисциплинарным и включать следующие варианты сбора информации:

1. Изучение генетических факторов и факторов образа жизни, связанных с прогрессированием заболевания, особенно при «идиопатическом» ХП.

2. Определение и поиск новых биомаркеров и методов визуализации для облегчения ранней диагностики и персонализированного лечения рецидивирующего панкреатита и ХП с учетом специфических факторов иммунной системы и улучшения оценки фиброза ПЖ, повышения эффективности лечения отдельных групп пациентов.

3. Разработка новых, точных и удобных тестов для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ и мониторинга ответа на лечение.

4. Распространение методических материалов для использования врачами с целью консультирования пациентов в отношении изменений образа жизни, необходимых для улучшения результатов лечения.

5. Определение механизмов СД Зс и его отличия от других форм сахарного диабета.

6. Определение риска и распространенности СД Зс, а также оптимальных стратегий его лечения.

7. Изучение новых методов лечения боли, связанной с ХП, включая фармакологическую и нефармакологическую терапию, такую как когнитивно-поведенческие подходы.

8. Разработка терапии на основе механизмов патогенеза заболевания для профилактики и лечения ХП.

9. Проведение клинических исследований и оценка новых методов лечения.

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

### Литература:

- Adler D. G., Lichtenstein D., Baron T. H et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2006. Vol. 63. P. 933–937.
- Ahmed Ali U., Jens S., Busch O. R. et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. (8):CD008945.
- Albashir S., Bronner M. P., Parsi M. A., Walsh R. M., Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2498–2503.
- Alpern M. B., Sandler M. A., Kellman G. M. et al. Chronic pancreatitis: ultrasonic features. *Radiology.* 1985. Vol. 155. P. 215–219.
- Amann S. T., Bishop M., Curington C., Toskes P. P. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1996. Vol. 13. P. 226–230.
- Ammann R. W. Alcohol and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects (chapter 16). In: Burns G. P., Bank S., eds. *Disorders of the pancreas: current issues in diagnosis and management.* Philadelphia: McGraw Hill. Vol. 1992. P. 253–271.
- Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology.* 1984. Vol. 86. P. 820–828.
- Andersen D. K., Andren-Sandberg A., Duell E. J. et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas.* 2013. Vol. 42. P. 1227–1237.
- Andriulli A., Botteri E., Almasio P. L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P. For the ad hoc committee of the Italian Association for the study of the pancreas. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 1205–1210.
- Apte M. V., Haber P. S., Darby S. J. et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut.* 1999. Vol. 44. P. 534–541.
- Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G. et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 780–794.

12. Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 344.
13. Axon A. T., Classen M., Cotton P. B. et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut.* 1984. Vol. 25. P. 1107–1112.
14. Balaji L. N., Tandon R. K., Tandon B. N. et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. *Int. J. Pancreatol.* 1994. Vol. 15. P. 29–34.
15. Balci N. C., Alkaade S., Magas L., Momtahan A. J., Burton F. R. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008. Vol. 27. P. 125–131.
16. Bellin M. D., Freeman M. L., Gelrud A. et al. Total pancreatectomy and islet auto transplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol.* 2014. Vol. 14. P. 27–35.
17. Bertin C., Pelletier A. L., Vullierme M. P. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 311–317.
18. Bhutani M. S., Arantes V. N., Verma D. et al. Histopathologic correlation of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis in human autopsies. *Pancreas.* 2009. Vol. 38. P. 820–824.
19. Blinman T. A., Gukovsky I., Mouria M. et al. Activation of pancreatic acinar cells on isolation from tissue: cytokine upregulation via p38 MAP kinase. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000. Vol. 279. P. C1993–C2003.
20. Bo-linn G. W., Fordtran J. S. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology.* 1984. Vol. 87. P. 319–322.
21. Bouwense S. A., Olesen S. S., Drewes A. M. et al. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. e42096.
22. Braden B. (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 955–959.
23. Braganza J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic 'detoxification'? *Lancet.* 1983. Vol. 2. P. 1000–1002.
24. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P. A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. P. 2032–2035.
25. Cahen D. L., Gouma D. J., Laramée P. et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. P. 1690–1695.
26. Chantarojanasiri T., Hirooka Y., Ratanachu-Ek T., Kawashima H., Ohno E., Goto H. Evolution of pancreas in aging: degenerative variation or early changes of disease? *J. Med. Ultrason.* 2001. Vol. 2015. P. 177–183.
27. Chong A. K., Hawes R. H., Hoffman B. J., Adams D. B., Lewin D. N., Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 65. P. 808–814.
28. Chowdhury R. S., Forsmark C. E. Review article: pancreatic function testing. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. P. 733–750.
29. Comfort H. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. H. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1946. Vol. 6. P. 239–285.
30. Comfort M. W., Steinberg A. G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology.* 1952. Vol. 21. P. 54–63.
31. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014. Vol. 43. P. 1143–1162.
32. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction.* 1999. Vol. 94. P. 1551–1573.
33. De-Madaria E., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P. 18–28.
34. Demir I. E., Friess H., Ceyhan G. O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12. P. 649–659.
35. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288. P. 813–815.
36. Dumonceau J. M., Deviere J., Le M. O. et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest. Endosc.* 1996. Vol. 43. P. 547–555.
37. Gabbrielli A., Pandolfi M., Mutignani M. et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 61. P. 576–581.
38. Gilron I., Bailey J. M., Tu D., Holden R. R., Jackson A. C., Houlden R. L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 1252–1261.
39. Goulden M. R. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br. J. Pain.* 2013. Vol. 7. P. 8–22.
40. Guda N. M., Partington S., Freeman M. L. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP.* 2005. Vol. 6. P. 6–12.
41. Gudipaty L., Rickels M. R. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. 2015
42. Gukovsky I., Gukovskaya A. S., Blinman T. A., Zaninovic V., Pandol S. J. Early NF-kappaB activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. G1402–G1414.

43. Gukovsky I., Li N., Todoric J., Gukovskaya A., Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1199–1209.
44. Gullo L., Ventrucchi M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44. P. 210–213.
45. Gyr K., Agrawal N. M., Felsenfeld O., Font R. G. Comparative study of secretin and Lundh tests. *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20. P. 506–512.
46. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31. P. 395–399.
47. Hart P. A., Topazian M., Raimondo M. et al. Endoscopic pancreas fluid collection: methods and relevance for clinical care and translational science. *Am. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111. P. 1258–1266.
48. Hastier P., Buckley M. J., Francois E. et al. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 49. P. 705–709.
49. Hegyi P., Pandol S., Venglovecz V., Rakonczay Z. The acinar ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 544–552.
50. Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. P. 252–261.
51. Iglesias-Garcia J., Domnguez-Munoz J. E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2013. Vol. 45. P. 781–788.
52. Irving H. M., Samokhvalov A. V., Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009. Vol. 10. P. 387–392.
53. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1983. Vol. 28. P. 97, e102.
54. Itoh Y., Itoh A., Kawashima H. et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49. P. 1183–1192.
55. Jacobson D. G., Curington C., Connery K., Toskes P. P. Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *N Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310. P. 1307–1309.
56. Janssen J., Schlorer E., Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 65. P. 971–978.
57. Ketwaroo G., Brown A., Young B. et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 1360–1366.
58. Kloppel G., Maillet B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterol.* 1991. Vol. 38. P. 408–412.
59. Kloppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows. Arch. A Pathol. Anat. Histo-pathol.* 1992. Vol. 420. P. 1–4.
60. Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 2797–2805. quiz 2806.
61. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993. Vol. 54. P. 148–155.
62. Laterza L., Scaldaferrri F., Bruno G. et al. Pancreatic function assessment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 65–71.
63. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107. P. 1481–1487.
64. LeBlanc J. K., Chen J. H., Al-Haddad M. et al. Endoscopic ultrasound and histology in chronic pancreatitis: how are they associated? *Pancreas*. 2014. Vol. 43. P. 440–444.
65. Lieb J. G. II, Draganov P. V. Pancreatic function testing: here to stay for the 21<sup>st</sup> century. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 3149–3158.
66. Loser C., Brauer C., Aygen S., Hennemann O., Folsch U. R. Comparative clinical evaluation of the 13C mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. P. 327–334.
67. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Grover H. et al. Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 790–794.
68. Luetmer P. H., Stephens D. H., Ward E. M. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology*. 1989. Vol. 171. P. 353–357.
69. Lugea A., Tischler D., Nguyen J. et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 987–997.
70. Lugea A., Waldron R. T., Pandol S. J. Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: role of the unfolded protein response. *Pancreatol.* 2015. Vol. 15. P. S1–S5.
71. Maleth J., Balazs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. P. 27–439.
72. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1324–1332.
73. Manjari K. S., Jyothy A., Vidyasagar A., Prabhakar B., Nallari P., Venkateshwari A. Matrix metalloproteinase-9, transforming growth factor-p1, and tumor necrosis factor-a plasma levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 32. P. 103–107.
74. Mergener K., Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 1379–1385.

75. Michaels A. J., Draganov P. V. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 3575–3580.
76. Mohan V., Farooq S., Deepa M. Prevalence of fibrocalculus pancreatic diabetes in Chennai in South India. *JOP.* 2008. Vol. 9. P. 489–492.
77. Morris-stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W. G., Puntis M. C., Roberts S. A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP.* 2009. Vol. 10. P. 280–283.
78. Nojgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J. R., Holst C., Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 1195–1200.
79. Olesen S. S., Bouwense S. A., Wilder-Smith O. H., Van Goor H., Drewes A. M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141. P. 536–543.
80. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 50–59.
81. Pandol S. J., Gorelick F. S., Lugea A. Environmental and genetic stressors and the unfolded protein response in exocrine pancreatic function – a hypothesis. *Front. Physiol.* 2011. Vol. 2. P. 8.
82. Pandol S. J., Periskic S., Gukovsky I. et al. Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. *Gastroenterology.* 1999. Vol. 117. P. 706–716.
83. Peery A. F., Crockett S. D., Barritt A. S. et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. P. 1731–1741.
84. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1994. Vol. 23. P. 743–752.
85. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Vol. Aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. P. 349–358.
86. Rajan E., Clain J. E., Levy M. J. et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 61. P. 401–406.
87. Rasmussen H. H., Irtun O., Olesen S. S., Drewes A. M., Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. P. 7267–7275.
88. Rösch T., Daniel S., Scholz M. et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002. Vol. 34. P. 765–771.
89. Rosendahl J., Witt H., Szmola R. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 78–82.
90. Samokhvalov A. V., Rehm J., Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine.* 2015. Vol. 2. P. 1996–2002.
91. Santosh D., Lakhtakia S., Gupta R. et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. P. 979–984.
92. Schneider A., Barmada M. M., Slivka A., Martin J. A., Whitcomb D. C. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39. P. 903–904.
93. Schneider A., Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. P. 347–363.
94. Setiawan V. W., Pandol S. J., Porcel J. et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas.* 2016. Vol. 45. P. 819–825.
95. Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 645–652.
96. Singer M. V., Gyr K., Sarles H. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology.* Report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis in Marseille. France. March 28–30, 1984. Vol. 1985. P. 683–685.
97. Slaff J., Jacobson D., Tillman C. R., Curington C., Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology.* 1984. Vol. 87. P. 44–52.
98. Steer M. L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 1482–1490.
99. Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2013. Vol. 23. P. 735–747.
100. Stevens T., Conwell D. L., Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P. 2256–2270.
101. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. P. S15–S17.
102. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 1253–1260.
103. Talar-Wojnarowska R., Wozniak B., Pazurek M., Malecka-Panas E. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2010. Vol. 57. P. 631–634.
104. Taylor J. R., Gardner T. B., Waljee A. K., DiMagno M. J., Schoenfeld P. S. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. P. 57–72.
105. Tirkes T., Fogel E. L., Sherman S. et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early

- chronic pancreatitis. *Abdom. Radiol.* 2017. Vol. 42. P. 544–551.
106. Trikudanathan G., Vega-Peralta J., Malli A. et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound (EUS) for non-calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology. *Am. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111. P. 568–574.
  107. Uc A., Andersen D. K., Bellin M. D. et al. Chronic pancreatitis in the 21<sup>st</sup> century — research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas.* 2016. Vol. 45. P. 1365–1375.
  108. Van den Bossche J., Laoui D., Morias Y. et al. Claudin-1, claudin-2 and claudin-11 genes differentially associate with distinct types of anti-inflammatory macrophages in vitro and with parasite- and tumour-elicited macrophages in vivo. *Scand. J. Immunol.* 2012. Vol. 75. P. 588–598.
  109. van Dijk-van Aalst K., Van Den Driessche M., van Der Schoor S. et al. 13C mixed triglyceride breath test: a noninvasive method to assess lipase activity in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001. Vol. 32. P. 579–585.
  110. Van Laetham J. L., Deviere J., Resibois A. et al. Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1995. Vol. 108. P. 1873–1881.
  111. Varadarajulu S., Eltoun I., Tamhane A., Eloubeidi M. A. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 66. P. 501–509.
  112. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A., De Conno F., Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer.* 1987. Vol. 59. P. 850–856.
  113. Vitale G. C., Davis B. R., Zavaleta C., Vitale M., Fullerton J. K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and histopathology correlation for chronic pancreatitis. *Am. Surg.* 2009. Vol. 75. P. 649–653.
  114. Vogelmann R., Ruf D., Wagner M. et al. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-P1 transgenic mouse model. *Am. J. Phys.* 2001. Vol. 280. P. G164–G172.
  115. Vonlaufen A., Phillips P. A., Xu Z. et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut.* 2011. Vol. 60. P. 238–246.
  116. Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B. et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133. P. 1293–1303.
  117. Wahoff D. C., Papalouis B. E., Najarian J. S. et al. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann. Surg.* 1995. Vol. 222. P. 562–575.
  118. Walkowiak J., Herzig K. H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002. Vol. 110. P. e7.
  119. Wallace M. B., Hawes R. H., Durkalski V. et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 53. P. 294–299.
  120. Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas.* 2009. Vol. 38. P. 248–254.
  121. Warshaw A. L., Richter J. M., Schapiro R. H. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum. *Ann. Surg.* 1983. Vol. 198. P. 443–452.
  122. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 141–145.
  123. Whitcomb D. C., Larusch J., Krasinskas A. M. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. P. 1349–1354.
  124. Whitcomb D. C., Preston R. A., Aston C. E. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology.* 1996. Vol. 110. P. 1975–1980.
  125. Wiersema M. J., Wiersema L. M. Endosonography of the pancreas: normal variation versus changes of early chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 1995. Vol. 5. P. 487–496.
  126. Wu B. U., Pandol S. J., Liu I. L. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 133–138.
  127. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H. et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 7158.
  128. Xue J., Zhao Q., Sharma V. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cigarette smoke induce production of interleukin-22 to promote pancreatic fibrosis in models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 151. P. 1206–1217.
  129. Yadav D., Eigenbrodt M. L., Briggs M. J., Williams D. K., Wiseman E. J. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas.* 2007. Vol. 34. P. 390–398.
  130. Yadav D., O'Connell M., Papachristou G. I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 1096–1103.
  131. Yadav D., Timmons L., Benson J. T., Dierkhising R. A., Chari S. T. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. P. 2192–2199.
  132. Yasuda M., Ito T., Oono T. et al. Fractalkine and TGF-P1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 6488–6495.
  133. Yuan J., Lugea A., Zheng L. et al. Protein kinase D1 mediates NF-kappaB activation induced by cholecystokinin and cholinergic signaling in pancreatic acinar cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. Vol. 295. P. G1190–G1201.

134. Yusoff I. F., Sahai A. V. A prospective, quantitative assessment of the effect of ethanol and other variables on the endosonographic appearance of the pancreas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. P. 405–409.

УДК 616.37-002.2-036-084/-085  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.01

### RU Хронический панкреатит: текущий статус и проблемы профилактики и лечения

**D. Lew, E. Afghani, S. Pandol**

Медицинский центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Калифорния, США

Статья опубликована в журнале *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит, наследственный панкреатит, муковисцидоз, алкоголь, курение

В статье представлены результаты современных эпидемиологических исследований, подчеркивающих рост распространенности острого и хронического панкреатита (ХП) во многих странах мира, а также высокую вероятность развития вторичного сахарного диабета, рака поджелудочной железы. Перечислены факторы риска возникновения ХП: алкоголь, курение, генетическая предрасположенность, анатомические и обструктивные нарушения; рассмотрены патогенетические механизмы развития ХП в исходе острого панкреатита. Уделено большое внимание лабораторно-инструментальной диагностике ХП, преимуществам и недостаткам трансабдоминального ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Сделан акцент на использовании эндоскопического ультразвукового исследования, проведении диагностических тестов для оценки экзокринной функции поджелудочной железы (фекальная эластаза-1, трипсиноген, триглицеридный дыхательный тест, холецистокининовый тест). Отмечена роль коррекции модифицируемых факторов и отказа от вредных привычек в лечении ХП. Изложены современные схемы фармакотерапии ХП с применением анальгетиков (начиная с нестероидных противовоспалительных средств), трициклических антидепрессантов, прегабалина, заместительной ферментной терапии, симвастина. Рассмотрены хирургические способы купирования болевого синдрома при ХП (эндоскопическая декомпрессия, ударно-волновая литотрипсия, резекция). Описаны терапевтические способы предотвращения осложнений ХП, подчеркнута целесообразность проведения длительной заместительной ферментной терапии. Перечислены проблемные аспекты панкреатологии, которые необходимо изучить в ближайшее время, чтобы улучшить исходы и прогноз у больных ХП.

135. Zaninovic V., Gukovskaya A. S., Gukovsky I., Mouria M., Pandol S. J. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000. Vol. 279. P. G666-G676.

УДК 616.37-002.2-036-084/-085  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.01

### UA Хронічний панкреатит: поточний статус і проблеми профілактики та лікування

**D. Lew, E. Afghani, S. Pandol**

Медичний центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Каліфорнія, США

Стаття опублікована у журналі *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, гострий рецидивний панкреатит, спадковий панкреатит, муковісцидоз, алкоголь, куріння

У статті представлені результати сучасних епідеміологічних досліджень, що підкреслюють зростання поширеності гострого та хронічного панкреатиту (ХП) у багатьох країнах світу, а також високу ймовірність розвитку вторинного цукрового діабету, раку підшлункової залози. Перераховано фактори ризику виникнення ХП: алкоголь, куріння, генетична схильність, анатомічні і обструктивні порушення; розглянуто патогенетичні механізми розвитку ХП внаслідок гострого панкреатиту. Значну увагу приділено лабораторно-інструментальній діагностиці ХП, пріоритетам і недолікам трансабдомінального ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Зроблено акцент на використанні ендоскопічного ультразвукового дослідження, проведенні діагностичних тестів для оцінки екзокринної функції підшлункової залози (фекальна еластаза-1, трипсиноген, триглицеридний дихальний тест, холецистокиніновий тест). Відзначено роль корекції модифікуючих факторів і відмови від шкідливих звичок у лікуванні ХП. Викладено сучасні схеми фармакотерапії ХП із застосуванням анальгетиків (починаючи з нестероїдних протизапальних засобів), трициклических антидепресантів, прегабалину, замісної ферментної терапії, симвастатину. Розглянуто хірургічні способи купірування болевого синдрому при ХП (ендоскопічна декомпресія, ударно-хвильова літотрипсія, резекція). Описано терапевтичні засоби запобігання ускладнень ХП, підкреслено доцільність проведення тривалої замісної ферментної терапії. Перераховано проблемні аспекти панкреатології, які необхідно вивчити найближчим часом, щоб поліпшити результати і прогноз у хворих на ХП.

EN **Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment**

**D. Lew, E. Afghani, S. Pandol**

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

*Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

**Key words:** chronic pancreatitis, acute recurrent pancreatitis, hereditary pancreatitis, cystic fibrosis, alcohol, smoking

This article presents the results of modern epidemiological studies that emphasize the increasing prevalence of acute and chronic pancreatitis (CP) in many countries, as well as the high likelihood of developing secondary diabetes mellitus, pancreatic cancer. The risk factors for CP occurrence are listed, such as: alcohol, smoking, genetic predisposition, anatomical and obstructive disorders; pathogenetic mechanisms of CP development in the out-

come of acute pancreatitis are considered. Attention is paid to laboratory instrumental diagnosis of CP, the advantages and disadvantages of transabdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. The emphasis is made on the use of endoscopic ultrasound, diagnostic tests to evaluate exocrine pancreatic function (fecal elastase-1, trypsinogen, triglyceride breath test, cholecystokinin test). The role of correction of modifiable factors and the rejection of bad habits in the treatment of CP is noted. Modern pharmacotherapy regimens for CP with analgesics (starting with non-steroidal anti-inflammatory drugs), tricyclic antidepressants, pregabalin, enzyme replacement therapy, simvastatin are described. Surgical techniques for pain relief in CP (endoscopic decompression, shock wave lithotripsy, resection) are considered. The therapeutic techniques for preventing CP complications are described, and the expediency of conducting prolonged enzyme replacement therapy is emphasized. The problematic aspects of pancreatology are listed that need to be studied in future in order to improve outcomes and prognosis in patients with CP.

# Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>, Э. В. Бережная<sup>1</sup>, В. С. Рахметова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

<sup>3</sup>Национальный научный медицинский центр, Астана, Республика Казахстан

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение

Факты в тысячу раз важнее слов.  
И. П. Павлов [1]

К 2020 году достигнут определенный прогресс в изучении патогенеза, динамики развития и возможностей лечения хронического панкреатита (ХП). Эти достижения касаются понимания генетической основы заболевания, связи между ХП и раком поджелудочной железы (ПЖ), определения основ аутоиммунного панкреатита, осознания наличия этапа раннего ХП в цепочке прогрессирования заболевания, роли звездчатых клеток ПЖ и успехов в повышении эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) [44].

## Наследственная предрасположенность

Начнем с генетики. Еще в 1996 году D. Whitcomb et al. обнаружили мутацию гена катионического трипсиногена (*PRSS1*, p.R122H), ответственную за развитие наследственного панкреатита [63, 65]. Позже описаны мутации гена ингибитора Казала I типа (*SPINK1*, p.N29I), также известного как панкреатический

секреторный ингибитор трипсина (*PSTI*) [13, 68], гена химотрипсина С (*CTRC*) [31, 39, 47], трансмембранного гена кистозного фиброза (*CFTR*) [7, 42]. Эти мутации различными патогенетическими путями приводят к активации ферментов в паренхиме ПЖ, снижению эффективности механизмов ее самозащиты и т. д. Статистически более высокий уровень мутаций различных генов зарегистрирован у пациентов с идиопатическим и/или алкогольным ХП (табл. 1).

Это мутации генов, кодирующие карбоксипептидазу А1 (*CPA1*) [67], белок, чувствительный к кальциевому рецептору (*CASR*) [9], карбоксилэфирную липазу (*CEL*) [14, 73] и белок плотного соединения клавинов-2 (*CLDN2*) [30, 64]. Тем не менее, не всегда понятно, с помощью каких молекулярных механизмов эти генетические аномалии вызывают панкреатит. Достижением современной панкреатологии является открытие все новых и новых мутаций, predisposing к развитию ХП (табл. 1). Причем

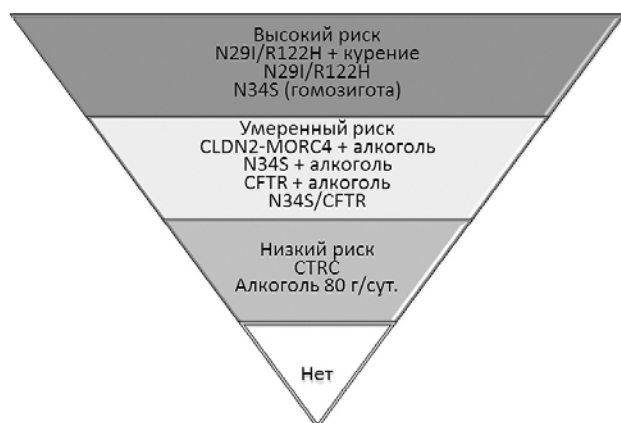
**Таблица 1**

Генные мутации, ассоциированные с ХП (по T. Shimosegawa, 2019 [44])

Молекула	Ген	Мутация	Механизм	Панкреатит
TRY (трипсин)	<i>PRSS1</i>	p.R122H, p.N29I	Трипсин-зависимый	Наследственный (аутосомно-доминантный)
		p.A16V, p.D22G, p.K23R		Семейный/идиопатический
		p.D100H, p.G208A	Стресс эндоплазматического ретикулума	Идиопатический
	<i>PRSS2</i>	p.G191R		Идиопатический/ алкогольный
PSTI	<i>SPINK1</i>	p.N34S c.IVS3+2T>C	Трипсин-зависимый	Наследственный/семейный/ идиопатический
CTRC	<i>CTRC</i>	p.R254W, p.K247_R254del трипсин		Идиопатический

Молекула	Ген	Мутация	Механизм	Панкреатит
CFTR	CFTR	ΔF508, p.R117H, poly T, p.Q493X, p.R560T, p.R553X, p.N1303K, p.I336K, p.R75Q, p.Q1352H, p.L1156F	Канальцевая дисфункция	Идиопатический
Другие	CPA1 CLDN2- MORC4 CEL CASR	p.V251M	Стресс эндоплазматического ретикулула	Идиопатический
		Rs7057398, rs12688220	Неизвестно	Алкогольный
		CEL-HYB	Стресс эндоплазматического ретикулула	Семейный/идиопатический/ алкогольный
		p.L173P	Нарушение чувствительности к кальцию	Семейный

доказано, что многие из этих мутаций реализуются только при взаимодействии с внешними факторами (злоупотребление алкоголем [24], курение [23, 27]) (рис. 1). Таким образом открывается возможность профилактики развития и прогрессирования ХП [44].



**Рис. 1.** Взаимодействие генетических и внешних факторов при ХП (по T. Shimosegawa [44]).

### ХП и рак ПЖ

К 2020 году получены новые сведения о связи ХП с аденокарциномой ПЖ. Тот факт, что ХП является фактором риска развития рака ПЖ, стал ясен благодаря эпидемиологическим исследованиям, наиболее убедительным среди которых стала работа A. V. Lowenfels et al. [29]. В рамках этого многоцентрового когортного исследования ученые наблюдали за больными ХП (n=1552) на протяжении 5 лет; авторы показали, что риск развития рака ПЖ в 16,5 раза выше у пациентов с ХП по сравнению с контрольной группой [29].

В японском многоцентровом исследовании, проведенном Комитетом по исследованию трудноизлечимых заболеваний ПЖ (RCIPD), анализировали риск развития рака ПЖ у больных ХП; он оказался в 11,8 раза выше, чем в общей популяции [52]. Совокупный риск рака ПЖ составил 2,6%, 5,6%, 8,8% и 12,2% через 10, 15, 20 и 25 лет после установления диагноза ХП, соответственно [52]. Весьма интересен тот факт, что суммарная вероятность неопластического поражения ПЖ у пациентов

с кальцификацией ПЖ достоверно превышала таковую у больных без признаков кальцификации. Риск развития рака ПЖ у пациентов, употреблявших алкоголь в ходе исследования, значительно превосходил аналогичный показатель у больных, воздержавшихся от приема спиртных напитков в это время. Вероятность возникновения опухолей ПЖ достоверно снизилась у пациентов, которым проводилось оперативное лечение ХП, в отличие от больных, не подвергавшихся хирургическому вмешательству по поводу ХП [52]. Результаты исследования показали, что частота развития рака у пациентов, страдающих ХП, носителей мутации p.N34S, составила 18,8%, тогда как у больных, не имевших подобной мутации, она оказалась равна всего 2,3%. Примечателен еще один факт: мутацию *SPINK1* p.N34S чаще обнаруживали у больных раком ПЖ, который развился на фоне ХП, по сравнению с пациентами, у которых неопластическое поражение ПЖ протекало без сопутствующего ХП (37,5% vs 1,9%, соответственно). Не зафиксировав достоверной взаимосвязи между типом генной мутации и частотой возникновения рака ПЖ, исследователи пришли к выводу, что воспаление самой ткани ПЖ может являться важным фактором канцерогенеза железы [52].

### Аутоиммунный панкреатит

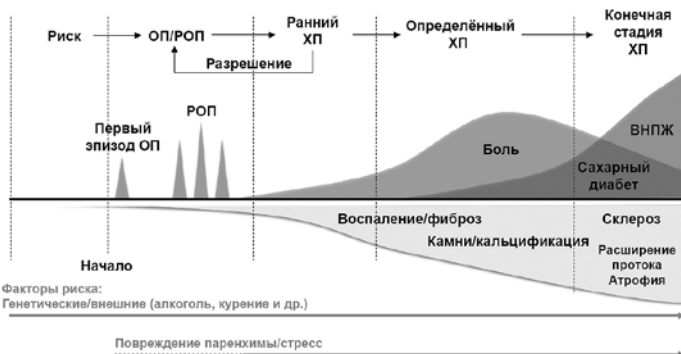
В последние годы в Европе активно изучаются особенности возникновения и течения аутоиммунного панкреатита (ранее приоритет в этой области принадлежал Японии, Корею, Китаю). M. Vujasinovic et al. (2018) провели в Швеции одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие пациенты с гистологически подтвержденным или очень вероятным аутоиммунным панкреатитом [58]. На протяжении 2004–2018 годов в Каролинской университетской больнице обследовали 71 пациента с аутоиммунным панкреатитом (87% из них имели 1-й тип заболевания, 49% участников являлись лицами мужского пола, средний возраст обследованных составил 49 лет). В указанной когорте больных гистологическое подтверждение диагноза получено в 28% случаев, при этом у 35% пациентов диагностирована желтуха, у 22% участников – острый панкреатит (ОП), у 84% больных – поражение других органов, 39% обследованных отмечали наличие таких неспецифических симптомов, как снижение массы

тела или боль в животе. Рентгенологически отмечали очаговое (76%) и диффузное (27%) увеличение железы, признаки ОП (27%), явления ХП (10%). Большинство пациентов (81%) принимали различные препараты: кортизон (79%), азатиоприн (12%), другие иммунодепрессанты (8%). Части больных выполнено стентирование желчных путей (36%), другим проведены оперативные вмешательства (16%). ВНПЖ развилась у 47% пациентов, в 76% случаев она носила тяжелый характер (фекальная эластаза (ФЭ)-1 <100 мкг/г); сахарный диабет (СД) развился у 21% больных, из них 73% пациентов нуждались в приеме инсулина.

Несколько позже проанализировали функциональное состояние почек у этих же больных [55]. Оказалось, что пациентам с аутоиммунным панкреатитом 1-го типа (27,4%), преимущественно мужчинам, свойственно поражение почек. В случаях ранней диагностики и лечения кортикостероидами оно преимущественно носило легкий характер. Учитывая полученные данные, всем пациентам с аутоиммунным панкреатитом 1-го типа следует проводить регулярный лабораторный контроль почечной функции [55]. Авторы указанного исследования пришли к выводу, что аутоиммунный панкреатит является заболеванием сложным как для диагностики, так и для терапии. Назначение кортикостероидов позволяет добиться клинической ремиссии заболевания у подавляющего большинства пациентов (>90%). Естественное течение заболевания, как правило, сопровождается развитием ВНПЖ и СД. Только у четверти больных при проведении компьютерной томографии обнаруживают характерную форму ПЖ в виде сардельки (что свидетельствует о ее диффузном увеличении), приблизительно в трех четвертях случаев фиксируют наличие очаговой массы, которая может быть ошибочно диагностирована как злокачественная опухоль ПЖ.

### Ранний ХП

Концептуальная модель ХП разработана на основании анализа течения ХП, наличия латентного периода без клинических проявлений; она предусматривает воздействие факторов риска, фазу ОП с последующей трансформацией в ХП, аденокарциному ПЖ (рис. 2) [60]. В этой цепочке использован термин «ранний ХП», соответствующий латентному периоду ХП.



**Рис. 2.** Концептуальная модель ХП (по Т. Shimosegawa, 2019 [44]).

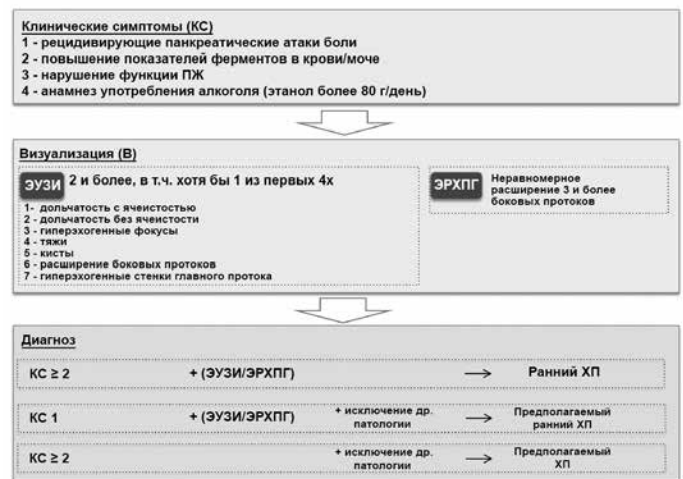
ХП развивается на базе факторов риска (генетических и внешних) и прогрессирует от субклинической до конечной (поздней) стадии под влиянием патологических ответов на повреждение паренхимы/стресса ПЖ. Ранний ХП – период между ОП/рецидивирующим ОП (РОП) и определенным ХП и является состоянием, которое может быть подвергнуто обратному развитию.

Недавно опубликован Международный консенсус по раннему ХП [62].

Первый вопрос данного Консенсуса посвящен дефиниции этого термина: «Что такое ранний ХП?»

Утверждение: термин «ранний ХП» описывает начальную стадию определенного ХП. *Оценка качества рекомендации низкая; рекомендация условная, согласие условное.*

В этом согласительном документе 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 (рис. 3).



**Рис. 3.** Диагностические критерии раннего ХП (по Т. Shimosegawa, 2019 [44]).

**Примечания.** ЭУЗИ — эндоскопическая сонография. ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

В связи с этим ответ на вопрос: «Можно ли диагностировать ранний ХП с учетом комбинации признаков?» сформулирован следующим образом: «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 перечислены критерии диагностики раннего ХП, соответствующие модифицированным критериям Японского общества панкреатологов [21]:

#### А. Клинические/функциональные критерии:

- рецидивирующая абдоминальная боль в верхней части живота (≥2 атак);
- патологические показатели ферментов в сыворотке крови/моче;
- снижение экзокринной функции ПЖ;

- длительное злоупотребление алкоголем (более 80 г/сут).

В. **Визуализация** — эндоскопическая сонография (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 по результатам эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Клинические симптомы не надежны в диагностике ХП. Ведущая роль в диагностике раннего ХП отводится визуализации ПЖ и, прежде всего, эндоскопической сонографии, тогда как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считаются недостаточно информативными [22].

Повышают риск прогрессирования изменений ПЖ от раннего до определенного ХП злоупотребление спиртными напитками 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 ЗФТ. Оптимальным было бы назначение антифибротических средств (см. ниже).

### **Фиброгенез ПЖ**

Проблема фиброгенеза ПЖ тесно связана с проблемой раннего ХП, т. к. именно фиброгенез лежит в основе прогрессирования заболевания. Фиброгенез представляет собой развитие или новообразование фиброзной ткани. В здоровой ПЖ фиброгенез — это хорошо контролируемый регулируемый процесс, который необходим для сбалансированного обмена (синтез — деградация) внеклеточного матрикса (ВКМ) в паренхиме, поддерживающего нормальную структуру ПЖ. Однако при патологии этот процесс разлажен, нарушается баланс между развитием и разрушением фиброзной ткани, что приводит к избыточному накоплению белков ВКМ в органе. В конечном счете все это ведет к патологическому фиброзу [49].

Ключевыми клетками в процессе фиброгенеза в настоящее время признаны панкреатические звездчатые клетки (ПЗК). ПЗК представляют собой резидентные клетки ПЖ, расположенные вокруг базолатеральной части ацинацитов, кровеносных сосудов и малых протоков ПЖ, а также вокруг и внутри островков Лангерганса [70]. При повреждении ПЖ ПЗК подвергаются процессу активации, в результате которого они переходят из состояния покоя в миофибробластоподобный фенотип, характеризующийся потерей липидных капель, содержащих витамин А, экспрессией активационного маркера альфа-актина гладких мышц, повышенной пролиферацией, миграцией и синтезом ВКМ [2]. Роль ПЗК в патологическом фиброгенезе ПЖ изучена, главным образом, в отношении трех патологических состояний: ОП,

ХП и рака ПЖ. В то время как последние два заболевания характеризуются усилением фиброгенеза в ПЖ, ОП у большинства пациентов разрешается. Как описано ниже, ПЗК играют значительную роль не только в процессе патологического фиброгенеза при ХП и раке ПЖ, но также в процессе регенерации/восстановления ПЖ после ОП [49].

Поскольку регулирование ПЗК может использоваться в лечении фиброза при ХП, мы изучили возможность воздействия на этот процесс несколько глубже. Тормозить активность ПЗК могут, как полагают, препараты, обладающие антифибротическим действием: камостат мезилат [32], ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [25], антагонисты рецепторов ангиотензина II [69], антиоксиданты — витамины А, Е, полифенол [16, 71], ингибитор циклооксигеназы-2 — рофекоксиб [37], ингибитор ТФР-бета [33], РРАГ-гамма лиганд — препарат триглитазон [43, 54].

С точки зрения молекулярных механизмов патогенеза ХП и важности дисбаланса между протеазами и антипротеазами следует, на наш взгляд, особое внимание обращать на пероральное введение камостата мезилата, синтетического ингибитора трипсина с низкой молекулярной массой. Использование этого препарата на ранней стадии ХП может быть особенно эффективным в предотвращении прогрессирования заболевания с учетом его противовоспалительных, антиоксидантных и антифиброзных механизмов действия [21].

### **ВНПЖ**

Обратимся к ряду публикаций, характеризующих патогенез, диагностику и клинические проявления ВНПЖ. Изменения в составе кишечной микробиоты связаны с рядом воспалительных, метаболических и злокачественных заболеваний. F. Frost et al. изучали взаимосвязь между ВНПЖ и кишечной микробиотой [15]. Проведено секвенирование гена рибосомальной РНК 16S в образцах стула 1795 добровольцев без отягощенного анамнеза в отношении патологии ПЖ. Выполняли также фекальный эластазный тест и количественную визуализацию секрета ПЖ, стимулированной секретинном.

Различия в уровнях эластазы оказались связаны со значительно ( $p < 0.0001$ ) большими изменениями микробиоты, чем с возрастом, индексом массы тела, полом, курением, употреблением алкоголя и диетическими факторами. Значительные изменения в численности 30 таксонов, такие как увеличение количества *Prevotella* ( $p < 0.0001$ ) и уменьшение *Bacteroides* ( $p < 0.0001$ ), указывают на переход от энтеротипа 1 к энтеротипу 2. Изменения в секреции ПЖ, полученные при секретинном тесте, также оказались ассоциированы с изменениями микробного разнообразия ( $p < 0.0002$ ), хотя и в меньшей степени. Таким образом, снижение функции как ацинарных, так и протоковых клеток ПЖ взаимосвязано с изменением состава кишечной микробиоты.

Интересные данные представили W. Huang et al. в систематическом обзоре и метаанализе, посвященном ВНПЖ после ОП [19]. Эпидемиология ВНПЖ после ОП четко не определена. Проанализированы

результаты функциональных тестов у 370 пациентов с ОП при поступлении в стационар и у 1795 больных во время пребывания в стационаре и в течение месяца после выписки (39 исследований). Общая распространенность ВНПЖ во время поступления составила 62% (95% доверительный интервал (ДИ) 39–82%), во время стационарного лечения она достоверно снизилась до 35% (95% ДИ 27–43%). Частота ВНПЖ при тяжелом течении ОП в два раза превышала таковой показатель при легком течении заболевания. Наиболее высокой оказалась частота ВНПЖ при панкреонекрозе алкогольной этиологии. Распространенность ВНПЖ снижалась по мере выздоровления, но сохранялась у трети пациентов. Статистически значимая разница между ВНПЖ и впервые возникшим преддиабетом/СД не зафиксирована (разница риска 0,8; 95% ДИ 0,7–1,1;  $p=0,33$ ). Авторы сделали вывод, что распространенность ВНПЖ во время госпитализации и наблюдения по поводу ОП является значительной, необходимо оценивать внешнесекреторную функцию ПЖ и назначать ЗФТ с началом энтерального питания.

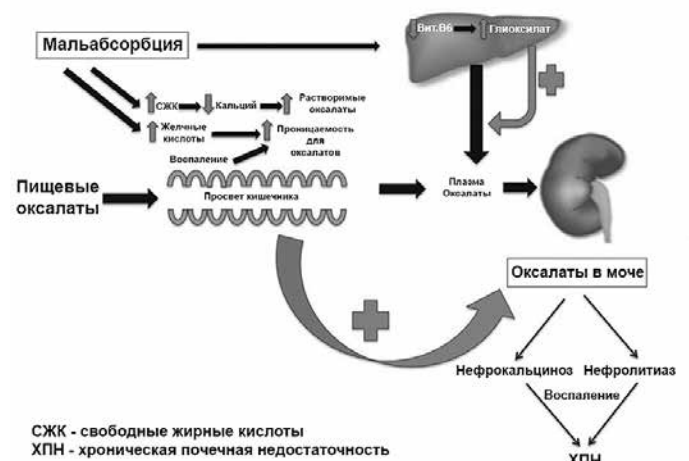
Исследование M. Shobassy et al. [45] посвящено результатам ЭУЗИ при снижении уровня ФЭ-1 (популярного скринингового теста для оценки ВНПЖ в клинической практике). Обследовано 40 пациентов; у большинства (82,5%) из них при проведении ЭУЗИ установили один или несколько новых диагнозов: ХП ( $n=29$ ; 72,5%), стеатоз ПЖ ( $n=9$ ; 22,5%), солидное образование или киста ПЖ ( $n=9$ ; 22,5%). В 4 случаях эти солидные или кистозные образования имели опухолевую природу. Все пациенты с солидной панкреатической массой также имели сопутствующий ХП. Таким образом, ХП является наиболее распространенной причиной снижения уровня ФЭ-1. ЭУЗИ информативно в определении причины ВНПЖ у большинства пациентов с низким результатом фекального эластазного теста и может обнаружить неоплазию ПЖ.

M. Tahtacı et al. в одноцентровом исследовании изучали частоту ВНПЖ при стеатозе ПЖ [48]. В трайле приняли участие 43 пациента со стеатозом ПЖ (группа 1), диагностированным при помощи магнитно-резонансной томографии, и 48 больных без стеатоза ПЖ (группа 2). Анализируя уровни ФЭ-1, исследователи зафиксировали значимое снижение этого показателя у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой ( $319,76 \pm 45,7$  мкг/г vs  $549,31 \pm 69,4$  мкг/г, соответственно;  $p=0,003$ ). Доля пациентов с ВНПЖ в 1-й группе превосходила аналогичный показатель во 2-й группе (35,5% vs 12%;  $p=0,042$ ). Достоверные межгрупповые различия с точки зрения степени тяжести ( $p=0,052$ ) или анатомического распределения стеатоза на основе данных магнитно-резонансной томографии ( $p=0,198$ ) не зафиксированы. Таким образом, стеатоз ПЖ более чем в трети случаев приводит к ВНПЖ.

По причине высокой заболеваемости ожирением растет количество различных бариатрических операций. Послеоперационная ВНПЖ является актуальной клинической проблемой [59]. Симптомы ВНПЖ часто пересекаются с последствиями

шунтирования желудка, что делает своевременную диагностику чрезвычайно сложной. Стеаторея, снижение массы тела, нарушение процессов пищеварения и всасывания являются патогномичными для обеих клинических ситуаций. Изменение топографии органов пищеварения после шунтирования также затрудняет диагностику. Вероятность ВНПЖ должна рассматриваться у всех пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство, при наличии жалоб и/или мальабсорбции необходимо проводить функциональные тесты (в частности ФЭ-1 тест). ЗФТ должна являться частью алгоритма лечения пациентов с подтвержденной ВНПЖ. Показано, что частота ВНПЖ после проведения различных бариатрических вмешательств составляет 9,1% [57].

Одним из малоизвестных проявлений ВНПЖ является гипероксалатурия. D. De Martines et al. описали 2 случая почечной недостаточности, связанной с гипероксалатурией вследствие ВНПЖ [11]. Патология физиология гипероксалатурии при ВНПЖ представлена на рис. 4. Оксалат поступает в организм с пищей и освобождается в печени из гликоксилата. При ВНПЖ увеличивается количество свободных жирных кислот в кишечнике. Они связывают кальций, который оставляет оксалаты свободными (в норме оксалаты комплексируются с кальцием и выводятся с калом). Свободный оксалат легко поглощается энтероцитами. С другой стороны, свободные желчные кислоты увеличивают кишечную проницаемость, что еще больше облегчает абсорбцию оксалатов и их поступление в кровь, а затем в мочу. Наконец, воспаление, которое нередко развивается при сопутствующей патологии кишечника, также увеличивает проницаемость. Эти механизмы повышения уровня оксалатов в сыворотке крови могут приводить к отложению оксалатов в почках и формированию оксалатной нефропатии.



**Рис. 4.** Механизм гипероксалатурии при ВНПЖ (по D. G. L. de Martines et al., 2019 [11]).

J. Barkin et al. опубликовали обзор, посвященный состоянию костной ткани при ХП [4]. Риск патологических переломов при ХП повышен в 1,7–2,5 раза.

Авторы выделили причины остеопатии при ХП:

- мальдигестия кальция и витамина D;
- строгая диета с ограничением жира, связанная с ситофобией и стеатореей;
- хроническое воспаление;
- курение;
- злоупотребление алкоголем, ведущее к мальабсорбции;
- СД;
- недостаточная инсоляция (образ жизни);
- малоподвижный образ жизни;
- другие факторы (женский пол, возраст старше 50 лет, дефицит витамина D).

Для предотвращения остеопатии и переломов больным ХП следует рекомендовать:

- прекратить курить и употреблять спиртные напитки;
- поддерживать диету, богатую кальцием и витамином D;
- принимать пищевые добавки с витамином D;
- увеличить двигательную активность и инсоляцию;
- контролировать минеральную плотность костной ткани (денситометрия) каждые 2 года;
- при снижении минеральной плотности костей обратиться к специалисту за лечением;
- своевременно назначать ЗФТ в адекватных дозах при выявлении ВНПЖ.

Представляет несомненный интерес систематический обзор, раскрывающий взаимосвязь ВНПЖ и кардиоваскулярных заболеваний [34]. В обзор включены результаты 8 рандомизированных исследований; зафиксирована высокая частота ВНПЖ при недостаточности кровообращения, а также связанное с этим нарушение нутритивных маркеров (витамин D, селен, фосфор, цинк, фолиевая кислота и преальбумин). Исследование, анализировавшее сердечно-сосудистые события у пациентов с ХП, показало возрастание заболеваемости острым коронарным синдромом в 2,5 раза в этой когорте больных. В другом исследовании у пациентов с алкогольным ХП и сопутствующим СД типа 3с зафиксировано статистически значимое увеличение количества атеросклеротических бляшек в сонной артерии по сравнению с больными, страдавшими СД другой этиологии. Более ранние исследования продемонстрировали значимую корреляцию между клиническими симптомами ХП и хронической коронарной недостаточностью. Кроме того, у больных ХП отмечено возрастание частоты артериального атеросклероза по сравнению с представителями контрольной группы, имевшими такие факторы риска развития атеросклероза (АГ, курение, дислипидемия). В одном недавно опубликованном исследовании показана значимая взаимосвязь между ВНПЖ и риском сердечно-сосудистых событий у больных ХП. Авторы предположили, что хроническое гипоксическое повреждение ткани ПЖ, вызванное длительной гипоперфузией, может привести к развитию ВНПЖ у больных хронической недостаточностью кровообращения. С другой стороны, ХП и ВНПЖ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий [34].

В последние годы появились публикации о дефиците цинка при ХП. Так, M. Vujasinovic et al. обследовали 150 пациентов с ХП (ретроспективное когортное исследование) [56]. Дефицит цинка (<11 мкмоль/л) имел место у 39 (26,0%) больных, 22 женщины и 17 мужчин. В группе пациентов с дефицитом цинка 76,7% участников имели ВНПЖ (ФЭ-1 <200 мкг/г). Пожилой возраст оказался взаимосвязан с низким уровнем цинка в сыворотке крови. Наиболее высокая распространенность дефицита цинка отмечена у больных в возрасте 60–69 лет (ОШ 3,8, 95% ДИ 1,08–13,4;  $p=0,04$ ) и пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет (ОШ 6,26, 95% ДИ 1,94–20,2;  $p>0,002$ ) по сравнению с пациентами моложе 40 лет. Курение и значения индекса пачко-лет также оказались взаимосвязаны с низким уровнем цинка. Риск дефицита цинка у лиц, курящих в настоящее время, и курильщиков со стажем  $\geq 20$  пачко-лет почти в 3 раза превышал таковой у никогда не куривших пациентов. Пол, индекс массы тела, этиология ХП, наличие СД, уровень гликозилированного гемоглобина, минеральная плотность костей, потребление алкоголя и наличие ВНПЖ не были связаны с низким уровнем цинка.

#### Лечение ВНПЖ

Терапия ВНПЖ основана на диетических рекомендациях и проведении ЗФТ. Ингибирование желудочной секреции может быть необходимо для повышения эффективности ЗФТ. Терапия направлена на облегчение симптомов, связанных с нарушением пищеварения, и обеспечение нормального трофологического статуса на протяжении всей жизни. Питание должно быть полноценным: не следует ограничивать жир, но целесообразно избегать высокого содержания клетчатки (см. ниже). Рекомендуют частое дробное питание небольшими порциями, так как у пациентов с пониженной панкреатической секрецией малые объемы пищи легче усваиваются, чем большие. Специальные пищевые добавки необходимы пациентам, которые не могут достичь нормального нутритивного статуса, несмотря на полноценный рацион (например, больные раком ПЖ) [6].

E. Ribichini et al. опубликовали обзор, посвященный изучению роли пищевых волокон в возникновении патологии ПЖ [38]. Необходимость потребления пищевых волокон в лечении пациентов с заболеваниями ПЖ остается спорной. При ОП диета, обогащенная пребиотиками, способствует снижению риска панкреонекроза, сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению частоты синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Этот защитный эффект, по-видимому, связан со стабилизацией проницаемости кишечного барьера и снижением частоты инфицирования. С другой стороны, у пациентов с ВНПЖ диета с высоким содержанием пищевых волокон приводит к увеличению массы кала и экскреции фекального жира из-за ингибирования волокнами ферментов ПЖ. Механизм, с помощью которого пищевые волокна снижают активность ферментов ПЖ, до сих пор неясен. Вероятно, ферменты абсорбируются на поверхности волокон или попадают в гелеобразный пектин и, возможно, инактивируются

антиферментными веществами, присутствующими в некоторых продуктах питания. Основным эффектом антиферментных веществ заключается в том, что они действуют как ингибиторы панкреатической липазы и, следовательно, препятствуют всасыванию макро- и микроэлементов (рис. 5).



**Рис. 5.** Взаимодействие диеты с высоким содержанием пищевых волокон и ферментов ПЖ при ХП (по E. Ribichini et. al., 2015 [38]).

Различные природные вещества, содержащиеся в растениях и овощах, проверили на активность ингибиторов липазы [5]. В зависимости от химической структуры их можно сгруппировать в семь классов: сапонины, полифенолы, терпены, гликозиды, алкалоиды, каротиноиды и полисахариды [40]. В частности, основными ингибиторами липазы являются зеленый чай с эпигаллокатехин-3-галлатом, женьшень с сапонином, экстракты арахиса (*Arachis hypogaea*), алкалоиды с цеином, теofilлин и теобромин, гликозид в *Glycyrrhiza ois*, фракция сальпинарной кислоты, терпеновая сальбина, терпеновая сальбиновая фракция, а также экстракты сои [41]. Некоторые антиферментные вещества, такие как фитиновая кислота, лектины, дубильные вещества, сапонины, действуют также как ингибиторы амилазы и ингибиторы протеаз (табл. 2) [35, 72].

**Таблица 2**

Основные вещества, действующие как ингибиторы панкреатических ферментов и их источников (по E. Ribichini et. al., 2015 [38])

Антиферментные вещества	Продукты
Сапонины	Соевые бобы
Фитаты	Зерновые (рис шлифованный, пшеничные отруби), масличные, бобовые
Лектины	Бобовые, масличные (соевые бобы)
Ингибиторы трипсина	Соя, бобовые (фасоль, горох)
Танины	Бобовые (фасоль, горох), крупы (сорго, просо)
Полифенолы	Экстракты цитрусовых, виноградные косточки, чай (улун), скорлупа арахиса, яблоки

«Краеугольным камнем» терапии ВНПЖ является ЗФТ. Она показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции [28].

ЗФТ должна максимально соответствовать физиологической секреции ПЖ. С этой целью необходимо назначать ферментные препараты в форме кишечнорастворимых микросфер или минимикросфер размером менее 2 мм, доза которых на основной прием пищи должна составлять, по крайней мере, 40 000–50 000 Ph U (Ph Eur U или USP) и половинную дозу на промежуточный прием пищи. Микротаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научные доказательства этого ограничены. Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивания с химусом; 2) эвакуации из желудка с химусом; 3) смешивания с дуоденальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрого высвобождения ферментов (растворение энтеросолюбильной оболочки) в двенадцатиперстной кишке. Суточная доза ферментных препаратов должна распределяться между приемами пищи (наиболее эффективен прием в начале приема пищи) [28].

Всеми качествами, необходимыми для ферментного препарата, обладает Креон: высокая активность ферментов, минимикросферическая форма выпуска, надежная кислотоустойчивая оболочка, которая быстро растворяется в дуоденальном просвете, обширная доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности препарата (уровень А–В), одобрение FDA. Совершенно обосновано применение Креона; в течение многих лет этот препарат является «золотым стандартом» ЗФТ.

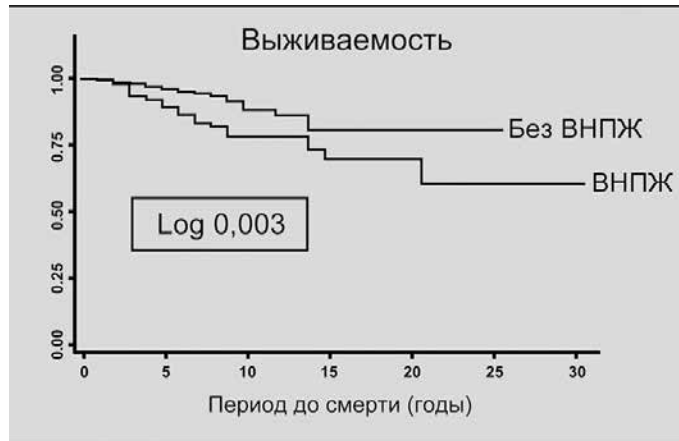
### **ЗФТ и качество, продолжительность жизни больных ХП с ВНПЖ**

ВНПЖ, безусловно, приводит к снижению качества жизни, повышению летальности (рис. 6) и уменьшению продолжительности жизни [26].



**Рис. 6.** Летальность при ХП (по U. C. Bang et al., 2014 [3]).

По данным исследования N. Vallejo-Senra, продолжительность жизни больных ХП без ВНПЖ достоверно больше, чем с ВНПЖ (рис. 7).



**Рис. 7.** Продолжительность жизни больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [53]).

Показательные результаты получены в проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения, выполненном D. Iglesia-Garcia et al. (2017) [10]. Авторы наблюдали 430 больных ХП в течение  $(8,6 \pm 4,6)$  года. Смертность в этой когорте за указанный период времени составила 17,2% в год, тогда как в общей популяции она была значительно ниже — 4,29% в год ( $p < 0,05$ ). При анализе смертности в зависимости от уровня активности внешнесекреторной секреции ПЖ оказалось, что наличие ВНПЖ при ХП ассоциировано с возрастанием всех показателей смертности (табл. 3).

**Таблица 3**

Показатели смертности больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по D. Iglesia-Garcia et al., 2017 [10])

	ХП с ВНПЖ	ХП без ВНПЖ	P
Смертность	17,4%	6,1%	<0,05
Уровень смертности	34,3% в ГОД	12,3% в ГОД	<0,05
Возраст смерти	57	63	<0,05

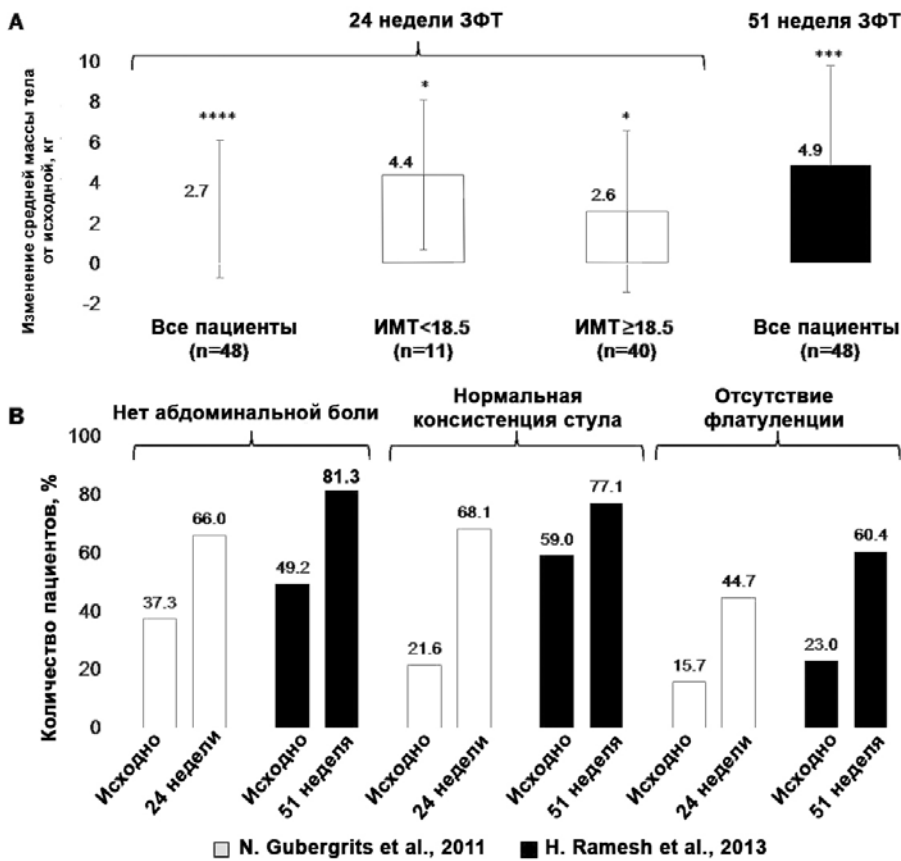
Многофакторный анализ доказал наличие взаимосвязи между возрастанием смертности и наличием ВНПЖ (отношение рисков 2,59; 95% ДИ 1,42–4,71;  $p < 0,003$ ). Нутритивные показатели пациентов с ВНПЖ значительно уступали таковым у больных без ВНПЖ ( $p < 0,001$ ); значения нутритивных показателей у выживших пациентов достоверно превышали соответствующие показатели у умерших больных ( $p < 0,001$ ) [10]. Исходя из данных исследований, можно предположить, что компенсация ВНПЖ у пациентов с ХП может позволить снизить риск сердечно-сосудистых событий и смертности от данных событий почти в 3 раза.

Ряд рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтверждает, что ЗФТ с использованием препаратов панкреатина

и панкреатипазы в микросферах и минимикросферах в энтеросолюбильной оболочке (Креон) повышает коэффициент абсорбции жира и коэффициент абсорбции азота у пациентов с ХП в краткосрочной перспективе [40, 50, 51, 61].

В исследовании, проведенном в США, 27 пациентов получали плацебо в течение 2 недель, а затем их рандомизировали для проведения ЗФТ (40 000 USP/основной прием пищи, 20 000 USP/промежуточный прием пищи, минимикросферы; USP — единицы Фармакопеи США) или в группу плацебо, на протяжении 2 недель [40]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жира значительно возросла у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с плацебо ( $p = 0,0185$ ). ЗФТ способствовала снижению экскреции жира и частоты стула, улучшению консистенции стула. Эти результаты согласуются с данными, полученными в перекрестном исследовании, в котором оценивали две дозы ферментных препаратов. Пациентов рандомизировали для приема низких (10 000 USP/основной прием пищи, 5000 USP/промежуточный прием пищи) или высоких (40 000 USP/основной прием пищи, 20 000 USP/промежуточный прием пищи, микросферы) доз ферментных препаратов [51]. На протяжении 18–22-дневной ЗФТ значительно увеличивалась абсорбция жиров и белков по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ). Кроме того, ЗФТ способствовала достоверному повышению массы тела (+0,38 кг и +0,50 кг при назначении низких и высоких доз ЗФТ, соответственно) и индекса массы тела (+0,13 кг/м<sup>2</sup> и +0,16 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) по сравнению с плацебо (в обоих случаях  $p < 0,020$ ). ЗФТ ассоциировалась со статистически значимым возрастанием концентрации липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо, тогда как уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и уровни жирорастворимых витаминов (А, Е и К) оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Долгосрочное влияние ЗФТ на нутритивный статус, массу тела пациентов с ХП оценивалось в нескольких открытых исследованиях с длительностью наблюдения около 1 года [17, 36]. Обычно им предшествовали короткие рандомизированные фазы, в которых изучалось воздействие ЗФТ на абсорбцию жира и белка. В одном из таких исследований, проведенном в 27 клинических центрах Европы и США, первоначально оценивали эффективность 7-дневной ЗФТ (минимикросферический препарат — Креон, 72 000 USP/основной прием пищи, 36 000 USP/промежуточный прием пищи, средняя суточная доза 288 000 USP) методом рандомизации [61], а затем проводили открытую фазу исследования в течение 6 месяцев с изменением дозы ЗФТ (по усмотрению исследователя: индивидуальная доза — 24 000 USP, капсулы, средняя суточная доза 186 960 USP, минимикросферы) [17]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жиров и белков оказалась выше у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [61]. В конце 24-й недели открытой фазы зафиксировали клинически и статистически значимое увеличение массы тела —  $(2,73 \pm 3,35)$  кг;  $p < 0,0001$  (рис. 8А) [17].



**Рис. 8.** Результаты долгосрочных исследований ЗФТ при ХП (по N. Gubergrits et al., 2011 [17]) и H. Ramesh et al., 2013 [36]). А — изменение средних значений массы тела в динамике лечения; В — частота клинических проявлений ВНПЖ у больных ХП после лечения (статистический анализ динамики клинических симптомов не проводился).

**Примечания:**

- \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем;
- \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным показателем;
- \*\*\*\* —  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным показателем.

В те же сроки достигнуто значительное уменьшение частоты стула ( $-1,0 \pm 1,3$ ;  $p < 0,001$ ), а также снижение выраженности клинических симптомов и улучшение глобального клинического впечатления [17]. Однако клинически значимого изменения качества жизни (краткий вариант опросника SF-36) в конце 24-недельного периода лечения не наблюдалось [17].

В Индии проведено однонедельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [50], за которым следовала 51-недельная открытая фаза [36]. ЗФТ минимикросферическим препаратом (80 000 USP/основной прием пищи, 40 000 USP/промежуточный прием пищи) способствовала значительному улучшению абсорбции жира и белка, а также уменьшению средней частоты стула, массы стула, количества жира и азота стула [36, 50]. Кроме того, после года лечения достигнуто значительное увеличение массы тела —  $(4,9 \pm 4,9)$  кг,  $p = 0,001$  и индекса массы тела —  $(1,9 \pm 1,9)$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,001$  (рис. 8А) [36]. Возрастание массы тела  $\geq 7\%$  имело место у 61,7% пациентов. Средние значения индекса массы тела увеличились с исходных 19,2 кг/м<sup>2</sup> до 20,9 кг/м<sup>2</sup> в конце открытой фазы исследования.

В обоих исследованиях с длительной открытой фазой, описанных выше, ЗФТ ассоциировалась с уменьшением симптомов, связанных с ВНПЖ, таких как абдоминальная боль, нарушение консистенции стула и метеоризм (рис. 8В) [17, 36]. В 24-недельном исследовании не зафиксировано клинически значимого изменения качества жизни (опросник SF-36) к концу лечения [17]. Однако в 51-недельном исследовании ЗФТ улучшила качество жизни; возросли 7 из 8 показателей SF-36 и два суммарных показателя (включая значительное увеличение показателей общего здоровья, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования, психического и физического здоровья) [36].

Таким образом, клинические исследования показали, что ЗФТ уменьшает мальабсорбцию, обусловленную ВНПЖ, и способствует значительному увеличению массы тела пациентов с ХП [17, 36, 40, 50, 51, 61]. Однако влияние ЗФТ на продолжительность жизни пациентов оценивалось только в исследовании D. de la Iglesia-Garcia et al. (2017) [10], а также в контексте проведения операций на ПЖ при ХП [66]. В соответствии с данными ретроспективного обсервационного исследования, отсутствие назначения ЗФТ после

проведения оперативного вмешательства являлось сильным и независимым фактором риска повышения смертности в долгосрочном периоде после выписки из стационара [66].

Доказано, что с помощью ЗФТ можно устранить симптомы, связанные с ВНПЖ: абдоминальную боль, метеоризм, стеаторею, а также улучшить качество жизни пациентов с ХП [8, 9, 36]. Таким образом, проведенные до настоящего времени исследования подтверждают эффективность ЗФТ в повышении качества жизни, увеличении ее продолжительности, а также нивелировании симптомов, ассоциированных с ВНПЖ (мальнутриции, снижении массы и повышенного риска смертности у пациентов с ХП) [26].

Перспективный подход к лечению ВНПЖ: в будущем планируется использование стволовых клеток. Эта технология позволяет продуцировать экзокринные клетки из полипотентных стволовых клеток человека [18]. Данный подход требует, чтобы ферменты ПЖ, вырабатываемые трансплантированной тканью, секретировались в верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Недавнее исследование показало, что трансплантация экзокринных клеток ПЖ в подслизистую оболочку желудка может решить эту проблему [12, 20].

**Перспективы**

Мы надеемся, что скоро наступит день, когда прогноз для пациентов с ХП значительно улучшится после решения следующих важных аспектов. Необходимо более информативные методы диагностики раннего ХП, способные обеспечить раннее начало терапии. Целесообразно широкое применение

камостата мезилата, особенно на ранней стадии ХП. Своевременная диагностика и лечение ХП могут предотвратить у ряда пациентов развитие такого фатального заболевания, как аденокарцинома ПЖ. Важно продолжить изучение возможности лечения ВППЖ с применением технологии трансплантации стволовых клеток.

**Литература:**

1. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. Авт. композиции Я. С. Циммерман. ГЭОТАР-Медиа. 2015: 256.
2. Apte M., Pirola R., Wilson J. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31. P. 416–423.
3. Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L. et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146(4). P. 989–994.
4. Barkin J. A., Barkin J. S. Chronic pancreatitis and bone disease. *J. Clin. Densitom.* 2019. Vol. S1094–6950(19). P. 30125–30128.
5. Birari R., Bhutani K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources. P. Unexplored potential. *Drug Discov.* 2007. Vol. 12. P. 879–889.
6. Brennan G. T., Saif M. W. Pancreatic enzyme replacement therapy: a concise review. *JOP.* 2019. Vol. 20, No 5. P. 121–125.
7. Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G., Knowles M. R. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 653–658.
8. Czako L., Takacs T., Hegyi P. et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17, No 10. P. 597–603.
9. D'Haese J. G., Ceyhan G. O., Demir I. E. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas.* 2014. Vol. 43, No 6. P. 834–841.
10. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J. et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
11. de Martines D., Gianotten S., Wetzels J., van der Meijden W. Secondary hyperoxaluria due to pancreatic insufficiency. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2019. Vol. 77, No 8. P. 287–292.
12. Dominguez-Munoz J. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 35, No 5. P. 455–459.
13. Felderbauer P., Hoffmann P., Einwachter H., Bulut K., Ansorge N. et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol.* 2003. Vol. 3. P. 34.
14. Fjeld K., Weiss F. U., Lasher D., Rosendahl J., Chen J. M., Johansson B. B. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47. P. 518–522.
15. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., Kühn J. et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No 4. P. 1010–1015.
16. Gómez J., Molero X., Vaquero E., Alonso A., Salas A. et al. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, No 1. P. G162–G169.
17. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G. A. et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33, No 10. P. 1152–1161.
18. Hohwieler M., Illing A., Hermann P. et al. Human pluripotent stem cell derived acinar/ductal organoids generate human pancreas upon orthotopic transplantation and allow disease modelling. *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 473–486.
19. Huang W., Iglesia-García D., Baston-Rey I., Calviño-Suarez C., Lariño-Noia J. et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2019. Vol. 64. P. 1985–2005.
20. Ito K., Matsuura K., Mihara Y. et al. Delivery of pancreatic digestive enzymes into the gastrointestinal tract by pancreatic exocrine tissue transplant. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 5922.
21. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J. et al. Evidence based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51, No 2. P. 85–92.
22. Ito T., Kataoka K., Irisawa A., Hirota M., Miyakawa H. et al. Prospective follow-up study of the patients with early CP or possible CP (The final report of the RCIPT chaired by Shimosegawa T). *The RCIPT Report.* 2015. P. 145e9.
23. Kleeff J., Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M. M. et al. Chronic pancreatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. Vol. 3. P. 17060.
24. Kume K., Masamune A., Ariga H., Shimosegawa T. Alcohol consumption and the risk for developing pancreatitis: a case-control study in Japan. *Pancreas.* 2015. Vol. 44. P. 53–58.
25. Kuno A., Yamada T., Masuda K., Ogawa K., Sogawa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor

- attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124, No 4. P. 1010–1019.
26. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
  27. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T., Ogawa M., Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas*. 2000. Vol. 21. P. 109–114.
  28. Löhr J. M., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
  29. Lowenfels A., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
  30. Masamune A., Nakano E., Hamada S., Kakuta Y., Kume K., Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 1345–1346.
  31. Masamune A., Nakano E., Kume K., Kakuta Y., Ariga H., Shimosegawa T. Identification of novel missense CTRC variants in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 653–654.
  32. Motoo Y. Antiproteases in the treatment of chronic pancreatitis. *JOP*. 2007. Vol. 9, No 4. P. 533–537.
  33. Nagashio Y., Ueno H., Imamura M., Asami H., Watanabe S. et al. Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84, No 12. P. 1610–1618.
  34. Nikolic S., Dugic A., Steiner C., Tsolakis A., Löfman I. et al. Chronic pancreatitis and the heart disease. P. Still terra incognita? *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 44. P. 6561–6570.
  35. Pei Y., Ai T., Deng Z., Wu D., Liang H. et al. Impact of plant extract on the gastrointestinal fate of nutraceutical-loaded nano emulsions: Phytic acid inhibits lipid digestion but enhances curcumin bio accessibility. *Food Funct.* 2019. Vol. 10. P. 3344–3355.
  36. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13, No 2. P. 133–139.
  37. Reding T., Bimmler D., Perren A., Sun L., Fortunato F. et al. A selective COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis. *Gut*. 2006. Vol. 55, No 8. P. 1165–1173.
  38. Ribichini E., Stigliano S., Rossi S., Zaccari P., Sacchi M., Bruno G. et al. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 2219.
  39. Rosendahl J., Witt H., Szmola R., Bhatia E., Ozsvári B. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 78–82.
  40. Safdi M., Bekal P. K., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006. Vol. 33, No 2. P. 156–162.
  41. Satouchi K., Matsushita S. Purification and properties of a lipase inhibiting protein from soy bean cotyledons. *Agric. Biol. Chem.* 1976. Vol. 40. P. 889–897.
  42. Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 645–652.
  43. Shimizu K., Shiratori K., Kobayashi M., Kawamata H. Troglitazone inhibits the progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPARgamma-independent mechanism. *Pancreas*. 2004. Vol. 29, No 1. P. 67–74.
  44. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2019. Vol. 248. P. 225–238.
  45. Shobassy M., Husainat N., Tabash A., Patel K., El-Serag H. et al. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019. P. 5.
  46. Singh G., Suresh S., Bayineni V., Kadeppagari R. Lipase inhibitors from plants and their medical applications. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7. P. 1–5.
  47. Szmola R., Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104. P. 11227–11232.
  48. Tahtacı M., Algin O., Karakan T., Yürekli Ö., Alışık M. et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Türk. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 29. P. 588–594.
  49. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford. P. Willey Blackwell. 2018. P. 1173.
  50. Thorat V., Reddy N., Bhatia S. et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 5. P. 426–436.
  51. Toskes P. et al. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011. Vol. 40, No 3. P. 376–382.
  52. Ueda J., Tanaka M., Ohtsuka T., Tokunaga S., Shimosegawa T. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013. Vol. 153. P. 357–364.

53. Vallejo-Senra N., De la Inglesia-Garcia D., Lopez-Lopez A. et al. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP). 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 3S1. P. S80.
54. van Westerloo D., Florquin S., de Boer A., Daalhuisen J., de Vos A. et al. Therapeutic effects of troglitazone in experimental chronic pancreatitis in mice. *Am J. Pathol.* 2005. Vol. 166, No 3. P. 721–728.
55. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., Valente R., von Horn H. et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 5. P. 600–607.
56. Vujasinovic M., Kunst G., Breznikar B., Rozej B., Tepes B. Is pancreatic exocrine insufficiency a cause of malabsorption in patients after bariatric surgery? *JOP*. 2016. Vol. 17. P. 241–244.
57. Vujasinovic M., Pozzi Mucelli R., Valente R., Verbeke C., Haas S. L., Löhr J. Kidney involvement in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 18, No 2. P. E258.
58. Vujasinovic M., Valente R., Maier P., von Beckerath V., Haas S. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 8. P. 900–904.
59. Vujasinovic M., Valente R., Thorel A., Rutkowski W., Haas S. et al. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 1241.
60. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P. et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.
61. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105(10). P. 2276–2286.
62. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T. et al. 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, Pancreas. Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 516–527.
63. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 141–145.
64. Whitcomb D. C., La Rusch J., Krasinskas A. M., Klei L., Smith J. P. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. P. 1349–1354.
65. Whitcomb D. C., Preston R. A., Aston C. E., Sossenheimer M. J., Barua P. S. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 1975–1980.
66. Winny M., Paroglou V., Bektas H. et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery*. 2014. Vol. 155, No 2. P. 271–279.
67. Witt H., Beer S., Rosendahl J., Chen J. M., Chandak G. R. et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45. P. 1216–1220.
68. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. P. 213–216.
69. Yamada T., Kuno A., Masuda K., Ogawa K., Sogawa M. et al. Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 307, No 1. P. 17–23.
70. Zha M., Xu W., Jones P. et al. Isolation and characterization of human islet stellate cells. *Exp. Cell Res.* 2016. Vol. 314. P. 61–66.
71. Zhang Y., Cui L., Fang F. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in Rats X. 42<sup>nd</sup> European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2010. Vol. 10. P. 273.
72. Zheng Q., Koike K., Han L., Okuda H., Nikaido T. New biologically active triterpenoid saponins from *Scabiosa tschiliensis*. *J. Nat. Prod.* 2004. Vol. 67. P. 604–613.
73. Zou W. B., Boulling A., Masamune A., Issarapu P., Mason E. et al. No association between CEL-HYB hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1558–1560.

УДК 616.37-002.2:001.891.3:2020»

doi: 10.33149/vkrp.2020.02.02

## **RU Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>, Э. В. Бережная<sup>1</sup>, В. С. Рахметова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

<sup>3</sup>Национальный научный медицинский центр, Астана, Республика Казахстан

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение

В статье раскрыты достижения современной панкреатологии в области патогенеза, динамики развития и лечения хронического панкреатита (ХП). Рассмотрены данные генетических исследований, описывающих самые разнообразные генетические мутации, предрасполагающие к возникновению ХП. Проанализированы генетические мутации, способствующие развитию не только ХП, но и рака поджелудочной железы (ПЖ). Перечислены факторы риска развития аутоиммунного панкреатита, описаны особенности сопутствующего

поражения почек. Представлена концептуальная модель ХП, предусматривающая фазу раннего ХП. Приведены положения Международного консенсуса по раннему ХП, перечислены критерии диагностики этой стадии ХП как с использованием клинических/функциональных критериев, так и визуализирующих методов исследований. Рассмотрены патофизиологические особенности фиброгенеза в ПЖ. Проанализированы результаты исследований, описывающие особенности возникновения внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), целесообразность определения фекальной эластазы-1 в качестве скрининга ВНПЖ. Рассмотрены особенности возникновения ВНПЖ при остеопении, кардиоваскулярных заболеваниях. Описаны нюансы проведения заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при стеатозе ПЖ, ожирении, а также ее влияния на качество и продолжительность жизни больных ХП с ВНПЖ. Перечислены преимущества применения минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке и возможность купирования клинических проявлений ВНПЖ, увеличения массы тела, улучшения качества жизни и ее продолжительности при проведении ЗФТ. Рассмотрены оптимальные дозы ферментных препаратов при назначении ЗФТ, приведены результаты рандомизированных исследований, доказывающих эффективность минимикросферических препаратов.

УДК 616.37-002.2:001.891.3«2020»

doi: 10.33149/vkr.2020.02.02

## UA Доказова панкреатологія: що ми знаємо про хронічний панкреатит до 2020 року?

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>, Е. В. Бережна<sup>1</sup>, В. С. Рахметова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

<sup>3</sup>Національний науковий медичний центр, Астана, Республіка Казахстан

**Ключові слова:** підшлункова залоза, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, діагностика, лікування

У статті розкрито досягнення сучасної панкреатології у сфері патогенезу, динаміки розвитку та лікування хронічного панкреатиту (ХП). Розглянуто дані генетичних досліджень, що описують різноманітні генетичні мутації, які призводять до виникнення ХП. Проаналізовано генетичні мутації, які сприяють розвитку не тільки ХП, а також раку підшлункової залози (ПЗ). Перераховано фактори ризику розвитку аутоімунного панкреатиту, описані особливості супутнього ураження нирок. Представлена концептуальна модель ХП, що передбачає фазу раннього ХП. Наведені положення Міжнародного консенсусу з раннього ХП, перераховані критерії діагностики цієї стадії ХП як з використанням клінічних/функціональних критеріїв, так і за допомогою візуалізуючих методів досліджень. Розглянуто патофізіологічні особливості фіброгенезу у ПЗ. Проаналізовано резуль-

тати досліджень, що описують особливості виникнення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ), доцільність визначення фекальної еластази-1 як скринінгу ЗНПЗ. Розглянуто особливості виникнення ЗНПЗ при остеопенії, кардіоваскулярних захворюваннях. Описано нюанси проведення замісної ферментної терапії (ЗФТ) при стеатозі ПЗ, ожирінні, а також впливу ЗФТ на якість і тривалість життя хворих на ХП з ЗНПЗ. Перераховані переваги застосування мінімікросфер у ентеросолюбильній оболонці і можливість нівелювання клінічних проявів ЗНПЗ, збільшення маси тіла, поліпшення якості життя та її тривалості при проведенні ЗФТ. Розглянуто оптимальні дози ферментних препаратів, наведено результати рандомізованих досліджень, які доводять ефективність мінімікросферичних препаратів.

## EN Evidence-based pancreatology: what do we know about chronic pancreatitis by 2020?

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, G. M. Lukashevich<sup>2</sup>, P. G. Fomenko<sup>2</sup>, E. V. Berezhnaya<sup>1</sup>, V. S. Rakhmetova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>National Scientific Medical Center, Astana, Republic of Kazakhstan

**Key words:** pancreas, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics, treatment

The article reveals the achievements of modern pancreatology in the field of pathogenesis, dynamics of development and treatment of chronic pancreatitis (CP). Data of genetic studies describing the most diverse genetic mutations predisposing to the appearance of CP are considered. Genetic mutations causing not only CP, but also pancreatic cancer are analyzed. Risk factors of autoimmune pancreatitis development are mentioned; features of accompanying kidney affection are described. CP conceptual model including the phase of early CP is presented. The provisions of the International Consensus on Early CP are given, the criteria for diagnosing this stage of CP using both clinical/functional criteria and visualizing research methods are listed. Pathophysiological features of pancreatic fibrogenesis are considered. The results of studies describing the peculiarities of the appearance of exocrine pancreatic insufficiency (EPI), the feasibility of determining fecal elastase-1 as a screening of EPI are analyzed. Peculiarities of EPI occurrence in osteopenia, cardiovascular disease are considered. The nuances of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in the pancreatic steatosis, obesity are described, as well as its impact on the quality of life of patients with CP and EPI. Advantages of using the enteric-coated minimicrospheres and possibility of controlling the clinical manifestations of EPI, increasing body weight, improving quality of life and its duration of PERT are listed. Optimal doses of enzyme preparations during PERT are considered, results of randomized studies proving the efficacy of minimicrospherical preparations are given.

# Профилактика осложнений панкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы

А. П. Кошель<sup>1,2</sup>, С. С. Клоков<sup>2,3</sup>, Ю. Ю. Ракина<sup>4</sup>, Е. С. Дроздов<sup>5</sup>, Е. Б. Миронова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича, Томск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

<sup>4</sup>Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

<sup>5</sup>Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатоэнтероанастомоз, качество жизни

**Введение.** В Российской Федерации за период с 2007 по 2017 год заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) выросла с 9,88 до 12,79 на 100 000 населения [2].

Данные литературы показывают, что на сегодняшний день РПЖ составляет 0,7% всех злокачественных опухолей пищеварительной системы и занимает в разных странах 7–10-е место среди онкологических процессов различной локализации. При этом заболевание несколько чаще диагностируют у мужчин, чем у женщин (в соотношении 1,2–1,3:1), преимущественно в возрасте от 60 до 80 лет [5].

В Российской Федерации РПЖ составляет 3,0% среди всех онкологических заболеваний [2]. Если в 2007 году было диагностировано 7127 случаев первичного РПЖ, то в 2017 году – уже 9120, или почти 30% роста [2].

Особенности топографии поджелудочной железы (ПЖ) и отсутствие клинически значимых симптомов на ранней стадии болезни обуславливают большой процент «запущенных случаев» (IV стадия – 59,8%) и, как следствие, низкий процент радикальных вмешательств [2, 7], среди которых наиболее распространенными являются операция Whipple и ее модификации, расширенная субтотальная или тотальная панкреатодуоденэктомия, дистальная резекция ПЖ. Другие варианты операций (органосохраняющие), выполняющиеся по функциональным соображениям, относятся к разряду сравнительно редких вмешательств, т. к. их онкологическая адекватность, по мнению ряда авторов [4], крайне сомнительна. Другим аргументом противников функциональных операций при РПЖ служит прогноз пятилетней выживаемости, который при этом заболевании составляет от 0 до 6% [8, 9].

Таким образом, в настоящее время отсутствует единое мнение о целесообразности выполнения

радикальных реконструктивно-пластических операций у пациентов с РПЖ.

**Цель исследования:** изучение влияния реконструктивно-пластических технологий хирургического лечения РПЖ на продолжительность жизни больных и ее качество.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 32 больных РПЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0-1</sub> в возрасте от 37 до 72 лет ((61,5±10,0) лет). Пациенты находились на лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 годы. Мужчин было 18 (56,25%), средний возраст – (58,6±9,1) года. Женщин – 14 (43,75%), средний возраст – (64,6±10,1) года (табл. 1). Соотношение мужчин/женщин – 1,05.

**Таблица 1**

Распределение больных в зависимости от пола и возраста

Пол	Количество больных, абс. (%)	Возраст (лет)				
		30–40	41–50	51–60	61–70	>71
Женщины	14 (43,7%)	0	1	3	8	2
Мужчины	18 (56,3%)	1	3	8	5	1
Итого	32 (100%)	1	4	11	13	3

Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (AJCC, принята в 2010 году). У большинства больных была выявлена IIА–В (T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) стадия заболевания – 27 пациентов (84,4%), реже диагностировались III (T<sub>4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) стадия – 4 пациента (12,5%)

и у одного пациента (3,1%) была диагностирована IB ( $T_1N_0M_0$ ) стадия процесса (табл. 2).

**Таблица 2**

Распределение больных в зависимости от стадии процесса

Пол	n	Стадии процесса		
		IB ( $T_1N_0M_0$ )	IIA-B ( $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ )	III ( $T_4N_{0-1}M_0$ )
Женщины	14	0	13	1
Мужчины	18	1	14	3
Итого	32	1	27	4

Опухоли располагались чаще в головке ПЖ — 24 случая (75%), реже в области тела — 6 случаев (18,8%) и хвоста — 2 (6,2%).

У 21 пациента (65,6%) были выявлены лимфогенные метастазы (табл. 3).

Таким образом, 74,1% пациентов со II стадией заболевания имели метастатическое поражение лимфатических узлов. При III стадии все пациенты имели метастазы в лимфатических узлах.

Основным способом оперативного лечения (32% случаев) была панкреатодуоденальная резекция (ПДР) (табл. 4).

До операции все пациенты проходили комплексное стационарное обследование, включающее общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

При опросе выявляли жалобы на наличие или отсутствие пожелтения кожных покровов и склер, боли характерной локализации, потемнение мочи, изменение цвета каловых масс, потерю массы тела, общую слабость.

В нашей клинике под руководством проф. Г. К. Жерлова были разработаны и применяются способы ПДР с формированием арефлюксного панкреатоеюноанастомоза.

**Таблица 3**

Распределение больных в зависимости от наличия метастатического поражения

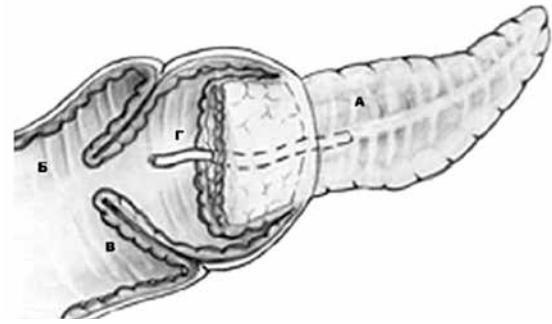
Пол	n	Стадии РПЖ/МТС л/у( $N_0-N_1$ ), а.ч.					
		I ( $T_{1s-2}N_0M_0$ )		II ( $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ )		III ( $T_4N_{0-1}M_0$ )	
		$N_0$	$N_1$	$N_0$	$N_1$	$N_0$	$N_1$
Женщины	14	0	0	5	8	0	1
Мужчины	18	1	0	2	12	0	3
Итого	32	1	0	7	20	0	4

**Таблица 4**

Распределение больных в зависимости от вида операции

Операция	Количество больных, n=32	
	Абс.	(%)
Пилоросохраняющая ПДР	20	62,5
Гастропанкреатодуоденальная резекция	6	18,8
Проксимальная резекция ПЖ	5	15,6
Дистальная субтотальная резекция ПЖ	1	3,1
Итого	32	100

Методика формирования панкреатоеюноанастомоза была описана нами ранее [1]. На рис. 1 представлена принципиальная схема арефлюксного панкреатоеюноанастомоза.



**Рис. 1.** Схема арефлюксного панкреатоеюноанастомоза по методике Г. К. Жерлова. А — ПЖ; Б — тощая кишка; В — инвагинационный клапан; Г — «потерянный» дренаж в культе вирсунгова протока.

По окончании хирургического этапа лечения больные получали химиотерапию в адьювантном режиме с применением 5-фторурацила и гемцитабина.

В ближайшие и отдаленные сроки после операции все пациенты проходили комплексное стационарное обследование, которое включало клинические, лабораторные и инструментальные методики, направленные на оценку морфофункционального состояния сформированного арефлюксного механизма и качества жизни.

Для статистического анализа фактического материала использовался пакет обработки данных Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартное отклонение. Для критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали  $U$  критерий Манна — Уитни.

Качественные признаки сравнивали с помощью  $\chi^2$ -теста или точного критерия Фишера. Статистически значимым различием считали уровень  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В раннем послеоперационном периоде из 32 радикально оперированных больных умерло двое, таким образом госпитальная летальность составила 6,25%. Причиной смерти у одного больного был некроз  $S_{2-3}$  печени и развившаяся на этом фоне полиорганная недостаточность, второй пациент скончался на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности на вторые сутки после операции.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода у 30 выживших пациентов чаще всего встречалась гипотония желудка (после пилоросохраняющих операций) и его культя, которая зафиксирована у 10 (33,3%) больных. Послеоперационный панкреатит (клинически и по данным лабораторных исследований — легкая форма) выявлен у двух больных (6,7%), левосторонний экссудативный плеврит — у 4 (13,3%).

Таким образом, ранние послеоперационные осложнения возникли у 12 пациентов, что составило 40% (у четырех пациентов имело место сочетание двух осложнений).

Средний послеоперационный койко-день составил  $(17,1 \pm 4,6)$  сут.

В течение первого года после операции умерло 14 больных, что составило 46,7%. Более 3 лет после операции живы 5 больных (15,6%), из них 1 пациент в I стадии ( $T_1N_0M_0$ ) и 4 — ПА стадии ( $T_3N_0M_0$ ), без метастатического поражения лимфатических узлов. Медиана выживаемости составила  $(19,5 \pm 2,4)$  мес.

При сравнении полученных результатов выживаемости с выживаемостью больных, оперированных в нашей клинике ранее по «стандартной» методике гастропанкреатодуоденальной резекции, мы не выявили достоверных отличий. Медиана выживаемости при этих операциях составила  $(18,2 \pm 3,7)$  мес, более 3 лет прожили 28,3% пациентов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что формирование арелюксного панкреатоеюноанастомоза при РПЖ не оказало влияния на онкологическую радикальность и, как следствие, продолжительность жизни больных.

Поскольку одной из задач, которая стоит перед хирургом при выполнении реконструктивно-пластической операции, является сохранение приемлемого уровня качества жизни пациента, проводя обследование больных в ближайшие и отдаленные сроки после операции, особое внимание обращали именно на субъективное восприятие пациентом своего самочувствия, что собственно и определяется термином «качество жизни».

С этой целью использовали специфический опросник «Гастроинтестинальный индекс качества жизни» (GastroIntestinal Quality of Life Index — GIQLI) [3].

Исследование качества жизни было проведено у 29 пациентов в сроки от 30 сут до 3 лет после операции (основная группа). При этом пациенты с достоверными признаками прогрессирования процесса из дальнейшего исследования исключались.

Полученные данные сравнивали с результатами изучения качества жизни 16 больных, которым были сформированы прямые панкреатодигестивные соустья по поводу хронического псевдотуморозного панкреатита (9) и панкреатолитиаза (7). Эти пациенты составили группу сравнения.

По результатам исследования были получены следующие данные.

В сроки до 30 сут после операции качество жизни закономерно снижается в обеих группах и, в первую очередь, за счет психического (шкала № 2) и физического (шкала № 3) состояния, что, на наш взгляд, обусловлено операционной и психологической (больные, оперированные по поводу рака) травмой, сопровождающейся болью, ограничением мобильности и т. д. Средний балл GIQLI составил в первой группе  $70,5 \pm 7,2$ , а во второй —  $79,4 \pm 3,7$ . Имеющаяся разница статистически не достоверна и обусловлена, на наш взгляд, в большей степени психологическим состоянием у пациентов, оперированных по поводу рака.

Спустя 1,5–3 мес после операции у пациентов основной группы отмечается значимое повышение уровня качества жизни. При этом средний балл GIQLI после операции по поводу РПЖ составил  $93,5 \pm 5,2$ , а у больных с панкреатодигестивными анастомозами —  $104,3 \pm 7,1$  ( $p > 0,01$ ).

В сроки до 1 года общий уровень качества жизни у пациентов и после ПДР, и после формирования панкреатодигестивных анастомозов увеличился и составил соответственно  $(102,7 \pm 6,2)$  балла и  $(107,2 \pm 7,8)$  балла. При этом также не выявлено достоверных различий среди пациентов, которым выполняли ПДР и панкреатодигестивные анастомозы ( $p > 0,01$ ).

Спустя три года после операции показатели качества жизни у пациентов после резекции ПЖ, при отсутствии признаков прогрессирования процесса, имели тенденцию к увеличению, как и в группе сравнения. Так, у пациентов после ПДР индекс качества жизни составил  $(110,3 \pm 6,1)$  балла, а в группе сравнения —  $(125,1 \pm 5,4)$  балла. В отличие от ранних и ближайших сроков после операции отмечались достоверные различия по шкалам психического и социального функционирования. В группе пациентов, которым была выполнена операция по поводу РПЖ, показатели качества жизни по этим шкалам были ниже, чем у пациентов, оперированных по поводу доброкачественного процесса.

При изучении клинической картины у пациентов после операции на ПЖ было отмечено, что среди причин, влияющих на качество жизни в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, на первом месте были симптомы внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ. Пациенты предъявляли жалобы на диспепсические расстройства (тяжесть и боль в эпигастрии при погрешности в диете, тошнота, нарушения стула (стеаторея)), а также симптомы инсулиновой недостаточности, что подтверждалось данными лабораторных исследований (гипо- и гипергликемия).

Однако ни в одном наблюдении не было выявлено клинических признаков, характерных для рефлюкса

кишечного содержимого в панкреатический проток и желчное дерево.

Наличие признаков стеатореи служило показанием для назначения ферментных препаратов. Наиболее оптимальным препаратом в данной ситуации считаем Креон. Подбор дозы осуществлялся индивидуально, исходя из клинической картины и данных копрограммы. В ранние сроки после операции назначали Креон в дозе 25 000 ЕД в каждый прием пищи (до 6 капсул в сутки), через 2–3 недели дозу препарата постепенно уменьшали и в дальнейшем чаще всего использовали следующую схему: 10 000 ЕД в утренний и вечерний прием пищи и 25 000 ЕД в обед длительно или «по требованию».

Дозировка и кратность введения инсулина подбирались, исходя из данных гликемической кривой.

#### Литература:

1. Жерлов Г. К., Корнев А. Н., Кошель А. П., Аутлев К. М., Фурсова О. Н. К методике формирования панкреатоюноанастомоза при панкреатодуоденальной резекции. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2003. № 3. С. 31–35.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Крылов Н. Н. Способы изучения качества жизни после операций по поводу язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 1995. № 3. С. 126–127.
4. Патютко Ю. И., Котельников М. Г., Абгарян А. Г. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной

**Заключение.** Изучение качества жизни пациентов в различные сроки после операции с формированием арелфлюксного панкреатоюноанастомоза показало, что формируемое соустье, обладая арелфлюксными свойствами, предупреждает заброс желудочного и/или кишечного содержимого в панкреатический проток, предупреждая развитие послеоперационного панкреатита в ранние сроки, а в отдаленном послеоперационном периоде — рефлюкс-панкреатита, обеспечивая приемлемый уровень качества жизни оперированных больных.

Применение органосохраняющих и органомоделирующих технологий в лечении операбельного РПЖ не влияет на выживаемость, но обеспечивает приемлемый уровень качества жизни пациентов в ближайшие и отдаленные сроки после операции.

зоны. *Практическая онкология*. 2004. Т. 5, № 2. С. 94–107.

5. Циммерман Я. С. Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии. *Клин. мед.* 2015. № 93(10). С. 5–13.
6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
7. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 2008. Vol. 58. P. 71–96.
8. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010. Vol. 60. P. 277–300.
9. Shen Ch. M., Niu G. C., Cui W., Li Q. Improvement of surgical and survival outcomes of patients with pancreatic cancer who underwent pancreaticoduodenectomy: A Chinese experience. *Pancreatology*. Vol. 12, No 3. P. 206–210.

УДК 616.37-006.6-089.168.1-06:[616.34/.38-089.87]-084  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.03

#### RU Профилактика осложнений панкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы

А. П. Кошель<sup>1,2</sup>, С. С. Клоков<sup>2,3</sup>, Ю. Ю. Ракина<sup>4</sup>,  
Е. С. Дроздов<sup>5</sup>, Е. Б. Миронова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича, Томск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

<sup>4</sup>Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

<sup>5</sup>Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, панкреатоэнтероанастомоз, качество жизни

**Введение.** На протяжении последних нескольких десятилетий во всем мире резко возросла заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ). Несмотря на высокую распространенность этой онкологической патологии, в настоящее время нет единого мнения о целесообразности выполнения радикальных реконструктивно-пластических операций при злокачественных опухолях поджелудочной железы (ПЖ).

**Цель исследования:** изучение влияния реконструктивно-пластических технологий хирургического лечения РПЖ на продолжительность и качество жизни больных.

**Материалы и методы.** Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения РПЖ. Радикальные оперативные вмешательства проведены у 32 больных, в т. ч. у 18 (56,25%) мужчин, средний возраст (58,6±9,1) года и 14 женщин (43,75%), средний возраст (64,6±10,1) года. Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция выполнена у 20 больных (62,5%), гастропанкреатодуоденальная резекция — у 6 пациентов (18,8%), проксимальная резекция — у 5 больных (15,6%), дистальная резекция ПЖ — в одном случае (3,1%). Пациентам формировали арелфлюксный панкреатоюноанастомоз по методу клиники.

**Результаты.** Госпитальная летальность составила 6,25%. После выполнения операции 3-летний рубеж пережили 15,6% больных, медиана выживаемости составила (19,5±2,4) мес. Оценка качества жизни и анализ функционирования сформированного панкреато-еюноанастомоза, проведенные в ближайшие и отдаленные сроки после оперативного вмешательства, убедительно продемонстрировали, что наличие арефлюксного клапана надежно предупреждает развитие панкреатита культи ПЖ, обеспечивая высокий уровень качества жизни больных.

**Заключение.** Применение органосохраняющих и органомоделирующих технологий в лечении операбельного РПЖ не влияет на выживаемость, но обеспечивает приемлемый уровень качества жизни пациентов в ближайшие и отдаленные сроки после операции.

УДК 616.37-006.6-089.168.1-06:[616.34/.38-089.87]-084  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.03

## UA Профілактика ускладнень панкреатодуоденальної резекції при раку підшлункової залози

**А. П. Кошель<sup>1,2</sup>, С. С. Клоков<sup>2,3</sup>, Ю. Ю. Ракіна<sup>4</sup>,  
Є. С. Дроздов<sup>5</sup>, О. Б. Міронова<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Міська клінічна лікарня № 3 ім. Б. І. Альперовича, Томськ, Росія

<sup>2</sup>Сибірський державний медичний університет, Томськ, Росія

<sup>3</sup>Медичний центр ім. Г. К. Жерлова, Сєверськ, Росія

<sup>4</sup>Сибірський федеральний науково-клінічний центр Федерального медико-біологічного агентства, Сєверськ, Росія

<sup>5</sup>Томський обласний онкологічний диспансер, Томськ, Росія

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція, панкреатоентероанастомоз, якість життя

**Вступ.** Упродовж останніх декількох десятиліть в усьому світі різко зросла захворюваність на рак підшлункової залози (РПЖ). Незважаючи на високу поширеність цієї онкологічної патології, наразі немає єдиної думки щодо доцільності виконання радикальних реконструктивно-пластичних операцій при злоякісних пухлинах підшлункової залози (ПЗ).

**Мета дослідження:** вивчити вплив реконструктивно-пластичних технологій хірургічного лікування РПЖ на тривалість і якість життя хворих.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування РПЖ. Радикальні оперативні втручання проведені у 32 хворих, у т. ч. у 14 (56,25%) чоловіків, середній вік (58,6±9,1) роки і 18 жінок (43,75%), середній вік (64,6±10,1) роки. Пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція виконана у 20 хворих (62,5%), гастропанкреатодуоденальна резекція — у 6 пацієнтів (18,8%), проксимальна резекція — у 5 хворих (15,6%), дистальна резекція ПЗ — в одному випадку (3,1%). Пацієнтам формували арефлюксний панкреато-еюноанастомоз за методом клініки.

**Результати.** Госпітальна летальність становила 6,25%. Після виконання операції 3-річний рубіж пережили 15,6%

хворих, медіана виживання становила (19,5±2,4) міс. Оцінка якості життя та аналіз функціонування сформованого панкреато-еюноанастомозу, проведені у найближчі та віддалені терміни після оперативного втручання, переконливо продемонстрували, що наявність арефлюксного клапана надійно попереджає розвиток панкреатиту кулки ПЖ, забезпечуючи високий рівень якості життя хворих.

**Висновок.** Застосування органозберігаючих і органомоделируючих технологій у лікуванні операбельного РПЖ не впливає на виживання, але забезпечує прийнятний рівень якості життя пацієнтів у найближчі і віддалені терміни після операції.

## EN Prevention of complications of pancreatoduodenal resection in pancreatic cancer

**A. P. Koshel<sup>1,2</sup>, S. S. Klokov<sup>2,3</sup>, Yu. Yu. Rakina<sup>4</sup>,  
E. S. Drozdov<sup>5</sup>, E. B. Mironova<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>City clinical hospital No 3 n. a. B. I. Alperovich, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Medical center n. a. G. K. Zherlov, Seversk, Russia

<sup>4</sup>Siberian Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Seversk, Russia

<sup>5</sup>Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatoduodenal resection, pancreatoenteroanastomosis, quality of life

**Introduction.** Over the past few decades, the incidence of pancreatic cancer has dramatically increased worldwide. Despite the high prevalence of this oncological pathology, there is currently no consensus on the expediency of performing radical reconstructive-plastic surgeries in case of malignant pancreatic tumors.

**Aim:** to study the influence of reconstructive-plastic techniques of surgical treatment of pancreatic cancer on the life expectancy of patients and its quality.

**Materials and methods.** Analysis of the short and long-term outcomes of surgical treatment of pancreatic cancer was conducted. In total, radical operative interventions were carried out in 32 patients, including 14 men (56.25%) and 18 women (43.75%), aged 37 to 72 (61.5±10,0) years. Pyloro-preserving pancreatoduodenal resection was performed in 20 (62.5%) patients, gastropancreatoduodenal resection — in 6 (18.8%) patients, proximal resection — in 5 (15.6%) patients, distal pancreatic resection — in 1 case (3.1%). Areflux pancreatojejunal anastomosis was formed in patients by the clinic technique.

**Results.** Hospital mortality was 6.25%. More than three years after surgery, 15.6% of patients are alive; the median survival rate is 19.5±2.4 months. An assessment of the quality of life and the function of the formed pancreatojejunostomy conducted in the immediate and remote periods showed that the presence of areflux valve reliably prevents the development of pancreatic stump, providing a high level of quality of life for patients.

**Conclusions.** The use of organ-preserving and organ-modulating techniques in the treatment of operable pancreatic cancer does not affect survival, but provides an acceptable level of quality of life for patients in the short and long-term perspective after surgery.

# Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, А. Е. Клочков<sup>2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** панкреатическая секреция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия, ферментные препараты, дифференцированное применение

*У хорошего доктора лекарство не в аптечке,  
а в его собственной голове*  
В. О. Ключевский [4]

Ферментные препараты (ФП) распространены в практике гастроэнтеролога, терапевта, педиатра, хирурга, что связано с их разносторонним действием и широким кругом показаний к использованию. Эти препараты нередко употребляются больными и здоровыми людьми без назначения врача. Т. е., с одной стороны, врач и пациент имеют большой, неуклонно увеличивающийся выбор ФП, а с другой — огромный спектр ФП, использующихся нерационально и, следовательно, не реализующих свои возможности. Вероятно, наступило время сложить из ФП логичный puzzle (мозаику) и составить красивый пейзаж из соответствующих друг другу особенностей, возможностей этих средств и показаний к ним. Если это удастся, то и врачу, и больному останется лишь с удовлетворением любоваться этим пейзажем и поддерживать стабильность нередко хрупкой мозаики.

Начнем с теории. Основная функция пищеварительных ферментов — обеспечение гидролиза пищевых субстратов, продукты которого всасываются и обеспечивают энергетические и пластические потребности организма [3]. В таблицах 1 и 2 представлены основные пищеварительные ферменты и их функции.

Основным субстратом энтерокиназы являются дипептиды, трипсиноген, химотрипсиноген; продуктами гидролиза — аминокислоты, трипсин, химотрипсин. Субстратом для мальтазы, изомальтазы, суказы, лактазы являются дисахариды, а результатом гидролиза — моносахариды [3].

Развитие синдромов мальдигестии (нарушение пищеварения) и мальабсорбции (нарушение всасывания) может быть связано не только с уменьшением продукции различных пищеварительных, прежде всего панкреатических, ферментов, но и с их

**Таблица 1**

Основные пищеварительные ферменты (по П. Я. Григорьеву, Э. П. Яковенко, 2001 [1])

Область переваривания	Источник фермента	Фермент
Рот	Слюнная железа	Амилаза слюны
Желудок	Железы желудка	Пепсин
Двенадцатиперстная кишка (ДПК), тощая кишка	Поджелудочная железа (ПЖ)	Трипсин, химотрипсин; α-амилаза; липаза
ДПК, тощая кишка	Кишечная стенка	Энтерокиназа; мальтаза, изомальтаза, суказра, лактаза

**Таблица 2**

Пищеварительные ферменты ПЖ (по Г. Ф. Коротко, 2017 [3])

Фермент	Форма секреции	Действие
α-амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов (крахмала, гликогена) до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот

Фермент	Форма секреции	Действие
Трипсин	Профермент (трипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка, преимущественно в зоне аргинина и лизина
Химотрипсин	Профермент (химотрипсиноген), активируется трипсином	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, глутамина, метионина
Эластаза	Прозластаза, активируется трипсином	Переваривает эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксипептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца наружные связи белков, включая ароматические (А) и основные (В) аминокислоты

инактивацией, разведением их концентрации в просвете кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, нарушением смешивания ферментов с химусом. Кроме того, уменьшение продукции панкреатических ферментов может быть связано с нарушением

регуляции функции ПЖ, в частности со снижением продукции панкреозимина и секретина [11–13] (табл. 3).

В связи с этим внешнесекреторную недостаточность ПЖ делят на первичную и вторичную [8]. При первичной панкреатической недостаточности снижение внутриполостного пищеварения обусловлено заболеваниями самой ПЖ, которая продуцирует меньше ферментов (хронический панкреатит (ХП), резекция ПЖ, ее крупные кисты и опухоли, муковисцидоз). При вторичной панкреатической недостаточности ПЖ способна продуцировать и продуцирует достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере по вышеперечисленным причинам. Вторичную панкреатическую недостаточность делят на гепатогенную (хологенную), гастрогенную, энтерогенную и сосудистую [3].

При гепатогенной (хологенной) недостаточности активация липазы в просвете кишки снижена из-за малого количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в ДПК (например, при гипомоторике желчного пузыря, при желчнокаменной болезни, после холецистэктомии, при холестатических заболеваниях печени). Нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее [3].

Гастрогенная панкреатическая недостаточность развивается при гипоацидных состояниях, после резекции желудка и формируется из-за недостаточной секретинной стимуляции ПЖ. Кроме того,

**Таблица 3**

Патофизиология синдромов мальдигестии и мальабсорбции при различных заболеваниях (по П. Я. Григорьеву, Э. П. Яковенко, 2001 [1])

Патофизиология	Болезни, синдромы
<i>Внутриполостное пищеварение</i>	
Снижение продукции панкреатических ферментов	ХП, рак ПЖ, муковисцидоз
Инактивация панкреатических ферментов в кишке	Гастринома, микробная контаминация тонкой кишки
Быстрый транзит кишечного содержимого; снижение концентрации ферментов в результате разведения	Постгастрорезекционный синдром, микробная контаминация тонкой кишки, постхолецистэктомический синдром, болезнь Менетрие
Нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом	Дуодено- и гастростаз, интестинальная псевдообструкция, синдром раздраженного кишечника
Нарушение продукции холецистокинина	Стриктурные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки
Дефицит желчных кислот в тонкой кишке	Билиарная обструкция и холестатические болезни печени, микробная контаминация тонкой кишки
<i>Пристеночное пищеварение</i>	
Дефицит дисахаридаз	Лактазная недостаточность (врожденная, приобретенная), болезнь Крона
Атрофия энтероцитов	Болезнь Крона, глютенная энтеропатия, саркоидоз, лимфома, энтерит
<i>Нарушение оттока лимфы из кишечника</i>	
Обструкция лимфатических протоков	Лимфома, туберкулез, карциноид, лимфангиоэктазия
<i>Сочетанные</i>	
Сахарный диабет, лямблиоз, гипертиреоз, амилоидоз, ВИЧ-инфекция	

недостаточная секреция желудка в течение некоторого времени компенсируется функциональным напряжением ПЖ, что постепенно приводит к ее истощению. Важно, что при низкой желудочной секреции ДПК и тощая кишка легко подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет рН в просвете кишки. Эти факторы также препятствуют реализации действия панкреатических ферментов, даже если они продуцируются в нормальном количестве [3].

Энтерогенная панкреатическая недостаточность в основном связана с бактериальной контаминацией. Важно, что в развитии этой недостаточности имеет значение не только повреждение слизистой оболочки тонкой кишки патогенной и условно патогенной микрофлорой, но и эндотоксинами, выделяемыми этой микрофлорой. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный

трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, нарушают метаболизм холестерина, желчных кислот. Попадая в кровоток, эндотоксины негативно влияют на гепатоциты и панкреатциты, т. е. способствуют в перспективе присоединению к энтерогенной еще и гепатогенной и первичной панкреатической недостаточности. Энтерогенная недостаточность также развивается при заболеваниях, связанных с патологией слизистой оболочки тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона и др.) [3].

Сосудистая панкреатическая недостаточность развивается при нарушениях микроциркуляции в органах брюшной полости, например при «брюшной жабе» [2].

Разобраться в этих вариантах мальдигестии и мальабсорбции помогут таблицы 4 и 5.

**Таблица 4**

Копрограмма при различных нарушениях пищеварения и всасывания (по Н. Г. Плетневой, В. И. Лещенко, 1998 [6])

Патологические процессы	Стеркобин	Билирубин	Реакция, рН	Мышечные волокна		Соединительная ткань	Нейтральный жир	Жирные кислоты	Соли жирных кислот (мыла)	Клетчатка		Крахмал		Элементы воспаления (эритроциты, лейкоциты, эпителий)		
				Неизмененные	Измененные					Перевариваемая	Неперевариваемая	Внутриклеточный	Внеклеточный			
Нормальное пищеварение	+	-	7,8-8,0	±	+	-	-	-	±	±	+	(или +++)	-	-	-	
Нарушение желудочной секреции (анацидное состояние, ахилия)	+	-	9,0-10,0	+++ (пласты)	+	+++ (пласты)	-	-	+	+++ (пласты)	++	+++	-	(или ±)	-	
Нарушение внешней секреции ПЖ	+	-	6,0-8,0	+	+++	+	+++	- (или +)	- (или +)	++	++	++	+++	+	-	
Нарушение желчеотделения (полная ахолия)	-	-	≈6,0	+	++	-	+	+++	-	++	++	++	++	+	-	
Нарушение пищеварения в тонкой кишке	+	- (или +)	≈7,5	±	++	-	- (или жировой детрит)	- (или жировой детрит)	+++	±	+	±	++	±	± (слизь)	
Нарушение пищеварения в толстой кишке: преобладание процессов брожения (преимущественное поражение илеоцекальной области)	+	-	5,0-6,0	±	+	-	-	+	(или ±)	+	(или ±)	+++	+	+++	± (или +++)	± (слизь)

Патологические процессы	Стеркобин	Билирубин	Реакция, pH	Мышечные волокна		Соединительная ткань	Нейтральный жир	Жирные кислоты	Соли жирных кислот (мыла)	Клетчатка		Крахмал		Элементы воспаления (эритроциты, лейкоциты, эпителий)
				Неизмененные	Измененные					Перевариваемая	Неперевариваемая	Внутриклеточный	Внеклеточный	
преобладание процессов гниения (преимущественное поражение ободочной кишки)	+	-	9,0-10,0	+	+	-	-	-	+	+++	+	+	+	-

**Таблица 5**

Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ (по А. И. Парфенову, 2009 [5])

Симптомы, функциональные тесты, инструментальные методы	Уровень нарушения ассимиляции пищевых веществ			
	Полостное пищеварение	Мембранное пищеварение	Всасывание	Лимфатическая обструкция
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевыми интолерантностями	Систематическая, обильная, чаще водянистая	Преобладает кашицеобразный частый стул
Полифекалия	+++	±	+++	+++
Стеаторея	+++	±	+++	+++
Пищевые интолерантности	-	+++	-	-
Качественные нарушения трофики	±	±	+++	±
Энтеральная экссудация белка, гипопропротеинемические отеки	-	-	++	+++ Часто резистентные к терапии
Остеопороз, боли в костях	-	-	+++	-
Снижение уровня железа сыворотки крови	-	-	++	-
Снижение содержания фолиевой кислоты	-	-	++	-
Снижение содержания витамина В <sub>12</sub>	-	-	++	-
Гипохолестеринемия	-	-	+++	+++
Тест с D-ксилозой	Норма	Норма	Снижен	Норма
Тест с <sup>131</sup> I-триолеином	+++	±	+++	+++
Водородный тест с лактозой	Норма	Повышен при гиполактазии	Повышен	Норма
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия	Лимфостаз
Гистохимические исследования ферментов	Норма	Снижение синтеза ферментов	Снижение синтеза ферментов	Норма

Врачу следует знать, что ФП более эффективны при нарушениях внутриполостного пищеварения (при уменьшении продукции ферментов и при нарушении реализации их действия в просвете кишки), но менее эффективны при нарушениях пристеночного пищеварения, при сочетанных нарушениях пищеварения, а также при нарушениях оттока лимфы из кишечника. Если говорить о панкреатической

недостаточности, то ФП более эффективны при ее первичном варианте. При вторичной панкреатической недостаточности следует прежде всего влиять на причину, снижающую активность ферментов, и лишь затем сочетать это воздействие с назначением ФП [8].

Следует также четко представлять, что, назначая ФП, врач стремится не только уменьшить дигестивные проявления мальдигестии и мальабсорбции

(учащение стула, лиентерея, стеаторея, метеоризм, боли в животе), но и многочисленные проявления, обусловленные недостатком поступления пластических веществ, витаминов, электролитов (рис. 1, табл. 6).

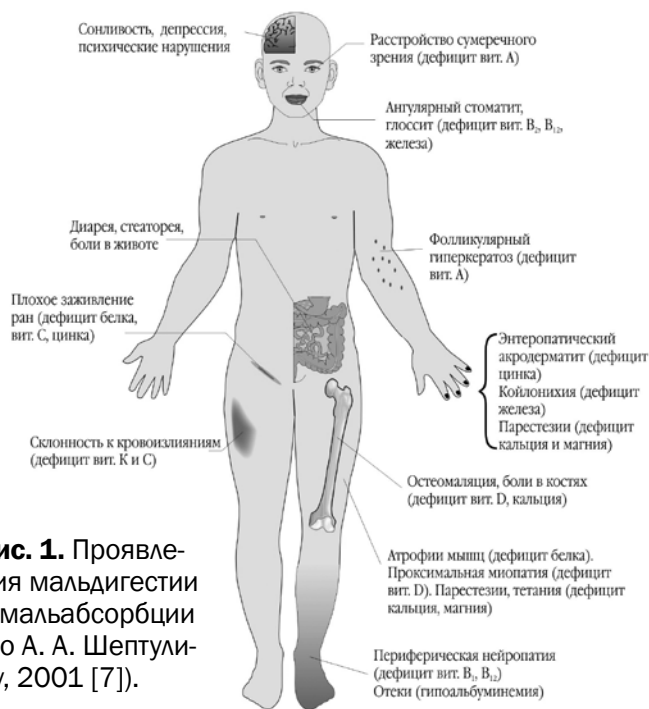
Ко всем ФП применяются следующие требования [8]:

- нетоксичность;
- устойчивость к действию хлористоводородной кислоты и пепсина;
- хорошая переносимость больными;
- отсутствие существенных побочных эффектов;
- оптимальное действие при pH≈6,0;
- быстрое высвобождение ферментной активности в тонкой кишке при pH≈6,0 с сохранением этой активности не менее чем в течение 2 часов;
- высокая активность ферментов;
- соответствие состава заявленному на этикетке;
- высокая серийная однородность препарата;
- отсутствие неприятного запаха и вкуса.

**Таблица 6**

Клиническая характеристика нарушений всасывания (по А. И. Парфенову, 2009 [5])

Орган, система	Клинические симптомы	Причины
Желудочно-кишечный тракт	Снижение массы тела, диарея, полифекалия, обезвоживание	Нарушение всасывания пищевых веществ; секреция воды и ионов; влияние не всосавшихся желчных и жирных кислот на слизистую оболочку толстой кишки
	Снижение массы тела	Нарушение всасывания пищевых веществ
	Метеоризм	Микробный метаболизм не всосавшихся углеводов
	Боли в животе	Расширение и спазмы кишки, поражение висцеральной и париетальной брюшины
Гемопоз	Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит железа, рибофлавина, никотиновой кислоты
	Анемия микроцитарная	Дефицит железа, пиридоксина
	Анемия макроцитарная	Дефицит витамина B <sub>12</sub> , фолиевой кислоты
Кровотечения	Кровотечения	Дефицит витамина К
	Опорно-двигательный аппарат	Остеопороз Остеоартроз Судороги
Желчевыводящие пути	Желчнокаменная болезнь	Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот
Почки	Мочекаменная болезнь	Оксалатурия
Эндокринная система	Аменорея, импотенция, инфантилизм, вторичный гипопитуитаризм и адrenaловая недостаточность	Выраженные нарушения всасывания
	Вторичный гиперпаратиреоз	Длительный дефицит кальция и витамина D
Кожа, ногти, волосы	Геморрагии	Дефицит витамина К
	Гиперпигментация пеллагроидного типа	Дефицит никотиновой кислоты
	Фолликулярный гиперкератоз	Дефицит витамина А, цинка, эссенциальных жирных кислот
	Отеки	Дефицит белка
Зрение	Ломкость и исчерченность ногтей, выпадение волос	Дефицит кальция, железа
	Ксерофтальмия, «куриная» слепота	Дефицит витаминов А и B <sub>1</sub>
Нервная система	Периферическая нейропатия	Дефицит витаминов B <sub>12</sub> и B <sub>1</sub>



**Рис. 1.** Проявления мальдигестии и мальабсорбции (по А. А. Шептулину, 2001 [7]).

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц, протекающих с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, спектр показаний к назначению ФП довольно широк. Эти показания делятся на несколько групп [11].

#### I. Заболевания ПЖ:

- ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ;
- состояния после резекции ПЖ;
- большие кисты, опухоли ПЖ, приводящие к уменьшению объема функционально активной паренхимы;
- обструкция протоков ПЖ (например, опухолью);
- сахарный диабет;
- синдром Золлингера— Эллисона;
- муковисцидоз;
- генетически обусловленный изолированный ферментный дефицит;
- врожденная гипоплазия ПЖ (синдромы Швахмана, Иогансона— Близзарда) или ее атрофия (синдром Кларка — Хэдвилда).

#### II. Заболевания желудка:

- хронический гастрит с пониженной желудочной секрецией или ахилией;
- состояния после резекции желудка;
- демпинг-синдром.

#### III. Заболевания тонкой и толстой кишок:

- целиакия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (назначение ФП после деконтаминации).

#### IV. Заболевания печени и желчных путей:

- холестатические болезни печени (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит);
- состояния после холецистэктомии;
- хронический холецистит с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря.

#### V. Билиарные дисфункции:

- дисфункция желчного пузыря и (или) сфинктера Одди.

#### VI. Другие показания:

- состояния после облучения;
- ферментная недостаточность у пожилых людей («стареющие» органы пищеварения);
- переедание;
- однообразное питание;
- длительный постельный режим;
- подготовка к ультразвуковому исследованию и др.

По вышеперечисленным показаниям применяются следующие группы ФП [8].

I. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин К).

II. Препараты панкреатина, основными ферментами которых являются липаза, амилаза, протеазы (Креон, Эрмиталь, Панкреазим, Креазим, Панкреатин 8000, Панзинорм и др.).

III. Комбинация панкреатина с дополнительными компонентами:

- с компонентами желчи, гемицеллюлазой (Фестал, Дигестал, Энзистал и др.);
- с диметиконом (Панкреофлэт);
- с симетиконом (Пепфиз, Энзимтал).

IV. Препараты на основе растительных (фунгальных) ферментов (Дигест 365, Энзимтал, Пепфиз, Ораза, Солизим и др.).

V. Препараты-комбинации панкреатина с растительными (фунгальными) ферментами:

- Комбицин (панкреатин + экстракт рисового грибка).

VI. Препараты на основе лактазы (Мамалак, Лактостоп, Лактраза, Тилактаза).

Среди отечественных ФП стоит обратить внимание на препараты компании Лекхим, которая единственная в Украине имеет соответствующий европейский сертификат надлежащей производственной практики (GMP) на производство препаратов, содержащих панкреатические ферменты.

Панкреатин 8000 (таблетки с гастрорезистентной оболочкой):

- липаза 8000 Ед Ph Eur;
- амилаза 5600 Ед Ph Eur;
- протеазы 370 Ед Ph Eur.

Панкреазим 10 000 (таблетки с гастрорезистентной оболочкой):

- липаза 10 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 7500 Ед Ph Eur;
- протеазы 400 Ед Ph Eur.

Креазим 10 000 (капсулы с кишечнорастворимыми гранулами):

- липаза 10 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 8000 Ед Ph Eur;
- протеазы 600 Ед Ph Eur.

Креазим 20 000 (капсулы с кишечнорастворимыми гранулами):

- липаза 20 000 Ед Ph Eur;
- амилаза 16 000 Ед Ph Eur;
- протеазы 1200 Ед Ph Eur.

За последние несколько лет производство препарата Креазим модернизировано:

- используется субстанция Нордмарк (Германия);
- улучшена спецификация — по основным тестам спецификации полностью соответствует «золотому стандарту»;
- изменена технология получения гастрорезистентных гранул;
- используется новый сференизатор для производства самих гранул;
- размер гранул: 1,5–1,7 мм.

Выбор препарата для заместительной терапии определяется следующими факторами [14].

1. Состав препарата.
2. Форма выпуска (минимикросферы, микро-сферы, микро-таблетки; двухоболочечные — наличие у каждой минимикросферы, микро-таблетки энтеросолюбильной гастрорезистентной оболочки и оболочки-контейнера, вмещающей частицы панкреатина).

3. Размер минимикросфер, микросфер, микро-таблеток — менее 2 мм.
4. Количество частиц панкреатина в капсуле (чем их больше, тем больше площадь соприкосновения химуса с панкреатином).
5. Уровень рН, состояние моторики ДПК.
6. Адекватность дозы и продолжительность приема.

Основой большинства ФП являются амилаза, протеазы, липаза животного происхождения, содержащиеся в панкреатине из ПЖ свиней. Липаза гидролизует нейтральный жир, амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген), но не участвует в переваривании растительных оболочек. Протеазы, основным из которых является трипсин, расщепляют белки.

Активность ФП оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной федерацией фармацевтики, — Ед FIP (Federation International Pharmaceutical Unit), или в единицах Европейской Фармакопеи — Ед Ph Eur (Pharmacopoea of Europe). Причем эти единицы идентичны, и в них оценивают также активность протеаз и амилазы. Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до 40 и выше Ед FIP [8].

Ниже приводим соотношения активности ферментов при оценке их в Ед FIP, Ед Ph Eur, Ед BP (British Pharmacopoea) и Ед USP (United States Pharmacopoea) [11]:

амилаза 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 4,15 Ед USP;

липаза 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 1 Ед USP;

протеазы 1 Ед Ph Eur = 1 Ед FIP = 1 Ед BP = 62,50 Ед USP.

Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо создать в ДПК содержание ферментов, составляющее 10–20% от выделяющихся при максимальной стимуляции ПЖ у здоровых лиц. Соответствующая доза составляет 8–10 г панкреатина (100–150 тыс. Ед FIP липазы) в сутки. При абсолютной недостаточности ПЖ больному необходимо получать более 25 г панкреатина (400 тыс. Ед FIP липазы) в сутки, однако максимальная суточная доза не должна превышать 1–1,5 млн Ед FIP липазы [11].

При подборе препарата и его дозы для конкретного больного необходимо прежде всего оценить состояние внешней секреции ПЖ. Для этого проводят фекальный эластазный тест, дыхательные тесты (триглицеридный и др.).

Определяющим ферментом при подборе препарата для заместительной терапии является липаза. Это связано с тем, что при заболеваниях ПЖ раньше страдают продукция и секреция липазы, чем амилазы и протеазы; липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении ДПК из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов; гидролиз липазы при ее пассаже по кишке происходит раньше, чем амилазы и протеазы; при снижении рН в ДПК происходит преципитация желчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира; экстрапанкреатические источники липазы (например, слюнная и желудочная)

не могут компенсировать снижения активности панкреатической липазы [11].

Кроме активности липазы выбор препарата для заместительной терапии зависит от следующих факторов.

I. Уровень продукции других ферментов (оценка функционального состояния ПЖ) — принцип компенсации.

II. Содержание протеаз (трипсин, химотрипсин ускоряют инактивацию липазы).

III. Вариант нарушения стула (большие дозы липазы крепят, желчегонные компоненты слабят).

IV. Уровень желудочной секреции:

- при низкой секреции показаны Ораза, Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил, Пепсин К;
- при высокой секреции показаны препараты с кислотоустойчивой оболочкой (Креон, Креазим, Эрмиталь и др.), препараты, содержащие антацидные компоненты.

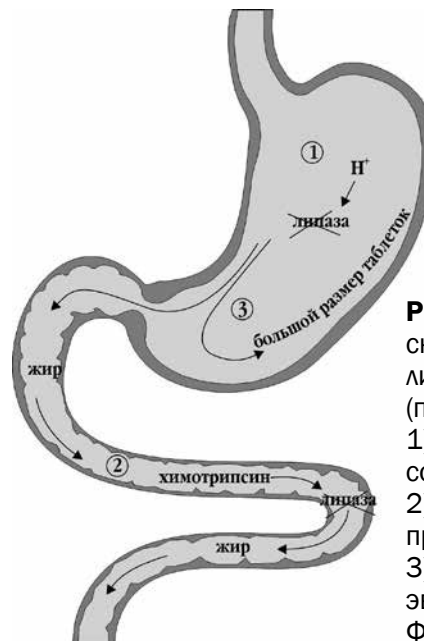
V. Выраженность метеоризма. При выраженном метеоризме следует назначать препараты, содержащие:

- симетикон, диметикон;
- целлюлазу, гемицеллюлазу;
- активированный уголь.

VI. Дисфункция желчного пузыря:

- при гипотонически-гипокинетической форме показаны препараты, содержащие желчные кислоты (Фестал).

Учитывая, что основное значение при подборе ФП имеет активность липазы в препарате, нужно помнить, что липаза — «нежный» фермент и необходимо позаботиться о сохранении ее активности в пищеварительном тракте. Основные факторы, снижающие активность липазы ФП при прохождении через желудок и тонкую кишку, показаны на рисунке 2.



**Рис. 2.** Факторы, снижающие активность липазы ФП (по P. Layer et al., 1993 [9]):  
1) инактивация липазы соляной кислотой;  
2) инактивация липазы протеазами;  
3) асинхронизм эвакуации из желудка ФП и химуса.

Основной фактор инактивации ферментов — кислая среда желудка. Следует учитывать, что при рН=4,0–4,5 происходит инактивация панкреатических ферментов. Так, при прохождении «незащищенных» ферментов через кислую среду желудка теряется более 80% активности липазы, более половины

активности трипсина. Активність амилази страждає менше [3]. Більше значительную інактивацію ліпази об'ясняють дією панкреатического і кишечного соков. Крім того, активність ліпази знижується при високому вмісті протезазу в препараті. Інактивація ферментів можлива не тільки в шлунку, але і при зниженні рН внаслідок мікробної контамінації тонкої кишки, при вираженій зниженні продукції бікарбонатів ПЖ і закисленні вмісту ДПК. В цій же ситуації відбувається осадження жовчних кислот, надаючи захисну дію в відношенні ліпази і трипсина. Препітитація солей жовчних кислот призводить до порушенню емульгації жирів, зменшенню мицелів жовчних і жирних кислот з зниженням їх всасування [3].

Способи збереження активності ферментів, входять в ФП, і перш за все ліпази [8]:

- кислотоустойчивая оболочка;
- паралельне призначення антисекреторних засобів (інгібіторів протонної помпи);
- ферменти рослинного і фунгального походження;
- збільшення співвідношення ліпаза/протезаза;
- співвідношення колипаза/ліпаза не менше 1;
- інгібування хімотрипсина.

Із всіх вищеперечислених можливостей захисту ферментів від інактивації найбільш ефективною вважається перша.

Чрезвычайно важна форма випуску ФП для замещающей терапії. Необхідно, щоб препарат був двохоболочечним (см. вище). При цьому капсула, що містить мікросфери, мікротаблетки, гранули, розчиняється в кислому середовищі і звільнює ці частинки вже в порожнині шлунка. Цим забезпечується хороше змішування з хімусом вже в шлунку. Принципиально малий розмір частинок панкреатина (менше 2 мм – Креон, Креазим, Эрмиталь і др.), т. к. необхідно їх безперешкодиної евакуації з шлунка разом з хімусом. Доказано, що при діаметрі частинок більше 2,5 мм вони затримуються в шлунку, т. е. відбувається асинхронізм хімуса і ФП [3]. Малий розмір частинок панкреатина, крім адекватного змішування ФП з хімусом, забезпечує велику площу контакту ферментів з їжею. Частинки повинні мати власну кислотоустойчивую оболочку для збереження активності ферментів в порожнині шлунка. В той же час ця оболочка повинна бути ентросольюбильной, т. е. розчиняється і звільнює ферменти при рН 5,5–6,0. Саме такий показник рН характерний для дуоденального просвіта, де ферменти повинні вступати в процес травлення. Важливим показником вважається



Рис. 3. Алгоритм проведения заместительной ферментной терапии (по J.-M Lohr, 2010 [10]).

швидкість звільнення ферментів з мікросфер при дуоденальному рН. Таким чином забезпечується фізіологічний шлях проходження ФП для замещающей терапії через шлунок з звільненням ферментів в ДПК, забезпечуючий їх оптимальний КПД і ефективність дії.

На рисунку 3 представлений алгоритм замещающей ферментної терапії.

Дози ФП, які необхідно призначати при панкреатическій недостаточності, визначені в Європейських рекомендаціях по діагностиці і ліченню ХП – 40–50 тисяч Ед FIP ліпази на основний прийом їжі і 20–25 тисяч Ед FIP ліпази на проміжний прийом їжі [14].

Опираючись на основи замещающей ферментної терапії, викладені вище, рекомендуємо користуватися рекомендаціями по диференційованому підходу до вибору ФП (табл. 7).

Таблица 7

Оптимальный подход к выбору ФП

ХП
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При легкой панкреатической недостаточности – Панкреатин 8000, Панзинорм 10 000, 20 000, Панкреазим, Креазим 10 000, Креон 10 000, Эрмиталь 10 000 по 1–2 капсуле или таблетке на прием (3–4 раза в сутки).</li> <li>• При умеренной и тяжелой недостаточности – Креон 25 000, Креазим 20 000, Эрмиталь 25 000, 36 000 в соответствии с рекомендациями НаРанЕу (40 000–50 000 ЕД FIP с основным приемом пищи и половинная доза с промежуточным приемом пищи)</li> </ul>

<p><b>Муковисцидоз и другие генетически детерминированные заболевания ПЖ, состояние после резекции ПЖ, большие кисты, диффузный стеатоз ПЖ</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доза ФП определяется тяжестью клинических проявлений панкреатической недостаточности, степенью снижения показателей триглицеридного дыхательного теста, наличием или отсутствием стеатореи</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креон 25 000, Креазим 20 000, Эрмиталь 36 000</li> </ul>	<p><b>Энтерит, целиакия, другие заболевания тонкой кишки, метеоризм</b></p>
<p><b>ХП в сочетании с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, с гиперацидностью</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20 000 по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки.</li> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Панзинорм 10 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, 36 000 — доза определяется в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности).</li> <li>• При выраженном метеоризме — препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал).</li> <li>• При микробной контаминации кишки — предварительная деконтаминация (Альфа Нормикс).</li> <li>• При целиакии — аглютенная диета + ФП</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ферменты, защищенные от агрессии желудочного содержимого, — минимикросферические, микроаблетированные, гранулированные двухоболочечные, таблетированные (Креон 10 000, Креазим 10 000, Эрмиталь 10 000, Панзинорм 10 000, Панкреазим, Панкреатин 8000) в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками (при дефиците бикарбонатов большие дозы ферментов).</li> <li>• Препараты, содержащие кислотоустойчивые (растительные или фунгальные) ферменты (Дигест 365, Солизим, Сомилаза), в сочетании с антисекреторными средствами и прокинетиками.</li> <li>• Препараты, содержащие антацидные компоненты (Пепфиз), в сочетании с прокинетиками</li> </ul>	<p><b>Нарушения пищеварения, связанные с синдромом избыточного бактериального роста, кишечным дисбиозом</b></p>
<p><b>Хронический гастрит с секреторной недостаточностью, постгастрорезекционные расстройства</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Деконтаминация (Альфа Нормикс), затем про-, пребиотики, затем Панкреатин 8000 по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки.</li> <li>• При выраженном метеоризме — препараты с диметиконом (Панкреофлэт), симетиконом (Пепфиз, Энзимтал), препараты с активированным углем (Энзимтал)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки.</li> <li>• Минимикросферические, микроаблетированные, гранулированные ферменты — Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, Панзинорм 10 000 (принимать, предварительно извлекая препарат из капсулы); доза зависит от показателей фекальной эластазы-1.</li> <li>• Препараты, содержащие желчные кислоты и желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал).</li> <li>• Препараты, содержащие пепсин, протеолитические ферменты (Абомин, Пепсин К, Пепсидил).</li> <li>• При синдроме избыточного бактериального роста — предварительная деконтаминация (Альфа Нормикс)</li> </ul>	<p><b>Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием диареи</b></p>
<p><b>Патология билиарной системы (гипомоторика желчного пузыря, гипертонус сфинктера Одди, его дисфункция после холецистэктомии), исключая билиарную гипертензию</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Холензим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки.</li> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмиталь 10 000, 25 000 — доза определяется в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности).</li> </ul> <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Деконтаминация (Альфа Нормикс), затем про-, пребиотики.</li> <li>• Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При билиарных дисфункциях, постхолецистэктомическом синдроме — Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 20 000.</li> <li>• После холецистэктомии — длительный сочетанный прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).</li> <li>• При гипотонии желчного пузыря — препараты, содержащие желчегонные вещества, компоненты желчи (Фестал, Дигестал, Энзистал, Панкурмен, Холензим)</li> </ul>	<p><b>Заболевания тонкой и толстой кишки, ПЖ с преобладанием запора</b></p>
<p><b>Холестатические заболевания печени</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетке 3–4 раза в сутки в сочетании с Дуспаталином и Дуфалаком.</li> <li>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие желчегонные и желчные кислоты (Фестал, Энзистал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие симетикон (Пепфиз, Энзимтал).</li> <li>• Препараты, содержащие антациды (Пепфиз).</li> <li>• При низкой желудочной секреции — Ораза</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Панзинорм 10 000, Эрмиталь 10 000, 25 000, 36 000 в сочетании с УДХК.</li> </ul>	

<b>Дисахаридазная (лактазная) недостаточность</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты, содержащие лактазу (Мамалак, Дигест 365, Тилактаза, Лактраза)</li> </ul>
<b>Передавание</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал, Холензим).</li> <li>• Панкреатин — таблетки с кишечнорастворимой оболочкой (липаза 1200 ЕД FIP, амилаза 1000 ЕД FIP, протеазы 80 ЕД FIP)</li> </ul>
<b>Ферментная недостаточность у пожилых людей — «стареющие» органы пищеварения (сосудистая панкреатическая недостаточность)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Панкреатин 8000, Панкреазим, Панзинорм 10 000, 20 000.</li> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от показателей фекальной эластазы-1.</li> <li>• При сочетании панкреатической недостаточности с запорами — Лактулоза.</li> <li>• Препараты, содержащие желчегонные компоненты (Фестал, Энзистал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал, Пепфиз)</li> </ul>
<b>Сахарный диабет</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности).</li> <li>• При диабетической энтеро-, колопатии — деконтаминация (Альфа Нормикс)</li> </ul>
<b>Желчнокаменная болезнь</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При снижении показателей фекального эластазного теста (билиарный ХП) — Панкреатин 8000, Панкреазим по 1–2 таблетки, Креон 10 000, Креазим 10 000, Эрмитель 10 000, Панзинорм 10 000 3–4 раза в сутки</li> </ul>
<b>Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденостаз при панкреатической недостаточности</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000, 36 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1.</li> <li>• Деконтаминация кишки (Альфа Нормикс), затем — про-, пребиотики.</li> <li>• Гастрокинетики, Гавискон, при желчном рефлюксе — УДХК</li> </ul>
<b>Воспалительные заболевания толстой кишки</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение основного заболевания.</li> <li>• При снижении показателей фекального эластазного теста — Креон 10 000, 25 000, Креазим 10 000, 20 000, Эрмитель 10 000, 25 000,</li> </ul>

<p>36 000, Панзинорм 10 000 в зависимости от уровня фекальной эластазы-1 (степени панкреатической недостаточности).</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Деконтаминация — Альфа Нормикс</li> </ul>
<b>Подготовка к ультразвуковому исследованию</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты, содержащие симетикон (Энзимтал), диметикон (Панкреофлэт).</li> <li>• Препараты, содержащие целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал и др.).</li> <li>• Препараты, содержащие активированный уголь (Энзимтал)</li> </ul>
<b>Длительный постельный режим (заболевания спинного мозга, нарушения мозгового кровообращения)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Препараты, содержащие желчегонные компоненты и гемицеллюлазу (Фестал, Энзистал).</li> <li>• Для регуляции стула — Лактулоза</li> </ul>

Как оценивать результаты заместительной терапии? Целесообразно использовать следующие критерии [14]:

- прекращение похудания или увеличение массы тела;
- уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация;
- уменьшение диспепсии;
- улучшение результатов копроскопии, дыхательных тестов и др.

Причины недостаточной эффективности заместительной терапии могут быть следующими [8]:

- неаккуратный прием препарата (не при каждом приеме пищи, не вначале еды);
- неправильный выбор препарата или его инактивация в желудке, ДПК;
- неправильный подбор/расчет необходимой ферментной активности.
- десинхронизация транзита препарата с химусом (при назначении таблетированного препарата);
- прием препарата с закончившимся сроком годности;
- некорректируемая ФП стеаторея (например, целиакия, лямблиоз).

Побочное действие ФП [8]:

1. Болезненные ощущения в ротовой полости.
2. Раздражение кожи в перианальной области.
3. Дискомфорт в животе, тошнота.
4. Иногда гиперурикозурия.
5. Панкреатин может образовывать комплексы с фолиевой кислотой, нарушая ее всасывание.
6. Фиброзирующая колопатия (при наличии эудрагита в оболочке препарата). Это осложнение возникает при длительном приеме очень больших доз ФП — более 50 000 Ед FIP липазы на 1 кг массы тела в сутки, т. е. у больных муковисцидозом или после резекции ПЖ.
7. Аллергические реакции (чаще у медперсонала и у больных, имеющих родственников с экзокринной недостаточностью ПЖ).

Общие противопоказания к назначению ФП [8]:

- острый панкреатит до начала энтерального питания;
- выраженное обострение ХП;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

Острый панкреатит и выраженное обострение ХП как противопоказание к назначению ФП требует пояснений. В этих случаях возможно усугубление гиперферментемии, интоксикации и боли. Дело в том, что ферменты могут всасываться в тонкой кишке. У здорового человека возникшая кратковременная гиперферментемия устраняется усилением катаболизма ферментов, ренальным и экстраренальным выделением из организма. При панкреатитах эта саморегуляция нарушена. Кроме того, при мальабсорбции нутриенты, достигшие терминального отрезка подвздошной кишки, тормозят стимулированную секрецию ПЖ. При приеме мощных ФП эти тормозные влияния могут снизиться, т. е. и этот механизм подавления гиперферментемии будет устранен [3].

Противопоказания к назначению препаратов, содержащих [8]:

- *желчные кислоты* (Фестал, Энзистал и др.):
  - тяжелые заболевания печени;
  - билиарная гипертензия;
  - дуоденогастральный рефлюкс;

- диарея;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.
- *никотинамид* (Энзимтал):
  - эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны;
  - тяжелые заболевания печени;
  - подагра;
  - осторожно при сахарном диабете.
- *активированный уголь* (Энзимтал):
  - эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Перспективой лечения нарушений пищеварения является генная инженерия. Проводятся эксперименты по внедрению в эпителий желчного пузыря аденовируса как носителя предварительно интегрированной в этот вирус человеческой панкреатической комплементарной ДНК-AdCMV.lip. В результате эпителий получает способность продуцировать человеческую липазу [11].

Перспективными также считают ФП в виде порошка, т. к. такая лекарственная форма способствует максимальному смешиванию ферментов с химусом с наибольшей площадью их соприкосновения. В эксперименте доказано, что прием ФП в виде порошка в сочетании с диетой, богатой жирами, эффективно повышает всасывание жира и уменьшает стеаторею [11].

#### Литература:

1. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания. *Леч. врач.* 2001. № 5–6. С. 48–50, 52.
2. Звенигородская Л. А. Атеросклероз и органы пищеварения. М.: Медпрактика-М, 2011. 312 с.
3. Коротько Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Краснодар: ЭДВИ, 2017. 115 с.
4. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я. С. Циммерман. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
5. Парфенов А. И. Энтерология. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 880 с.
6. Плетнева Н. Г., Лещенко В. И. Диагностические возможности копрограммы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998. № 6. С. 26–30.
7. Шептулин А. А. Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение. *Consilium medicum.* 2001. № 6. С. 267–269.
8. Brennan G. T., Saif M. W. Pancreatic enzyme replacement therapy: a concise review. *JOP.* 2019. Vol. 20, No 5. P. 121–125.
9. Layer P., Groger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency. *Digestion.* 1993. Vol. 54, Suppl. 2. P. 10–14.
10. Löhr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED, 2010. 91 p.
11. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds: H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban [et al.]. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
12. Pancreatitis: medical and surgical management / Eds: D. B. Adams [et al.]. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.
13. Pancreatology: a clinical casebook / Eds: T. B. Gardner, K. D. Smith. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.
14. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.]. *UEG Journal.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 1–47.

**RU Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы****Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беяева<sup>1</sup>, А. Е. Клочков<sup>2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина  
<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина**Ключевые слова:** панкреатическая секреция, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия, ферментные препараты, дифференцированное применение

В статье представлен обзор современных представлений о показаниях, особенностях различных ферментных препаратов (ФП). Ко всем ФП применяются следующие требования: нетоксичность, устойчивость к действию хлористоводородной кислоты и пепсина, хорошая переносимость пациентами, отсутствие существенных побочных эффектов, оптимальное действие при pH≈6,0, быстрое высвобождение ферментной активности в тонкой кишке при pH≈6,0 с сохранением этой активности в течение не менее чем 2 часов, высокая активность ферментов, соответствие состава заявленному на этикетке, высокая серийная однородность препарата, отсутствие неприятного запаха и вкуса.

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов и нозологических единиц, протекающих с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, спектр показаний к назначению ФП довольно широк: болезни поджелудочной железы, печени, желчного пузыря, подготовка к инструментальным исследованиям и др.

Авторы представили современный алгоритм («шаги») ферментной терапии. Разработан дифференцированный подход к выбору ФП в зависимости от патологии, которой страдает пациент, состава препаратов, особенностей их действия. Обращено внимание на возможные причины недостаточной эффективности заместительной терапии, общие противопоказания к назначению ФП (острый панкреатит, выраженное обострение хронического панкреатита, гиперчувствительность к компонентам препарата) и к назначению их отдельных компонентов (желчных кислот, никотинамида, активированного угля). Указаны осложнения заместительной ферментной терапии: болезненные ощущения в ротовой полости, раздражение кожи в перианальной области, дискомфорт в животе, тошнота, фиброзирующая колопатия, аллергические реакции, иногда гиперурикозурия, также панкреатин может образовывать комплексы с фолиевой кислотой, нарушая ее всасывание.

**UA Диференційований підхід до замісної терапії при зовнішньосекреторній недостаточності підшлункової залози****Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беяева<sup>1</sup>, О. Є. Клочков<sup>2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, П. Г. Фоменко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Багатопрфільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна  
<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Україна**Ключові слова:** панкреатична секреція, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія, ферментні препарати, диференційоване застосування

У статті представлений огляд сучасних уявлень про показання, особливості різних ферментних препаратів (ФП). До всіх ФП застосовують такі вимоги: нетоксичність, стійкість до дії хлористоводневої кислоти і пепсину, добра переносимість хворими, відсутність істотних побічних ефектів, оптимальна дія при pH≈6,0, швидке вивільнення ферментної активності у тонкій кишці при pH≈6,0 зі збереженням цієї активності протягом не менш ніж 2 годин, висока активність ферментів, відповідність складу, заявленому на етикетці, висока серійна однорідність препарату, відсутність неприємного запаху і смаку.

З огляду на різноманітність патогенетичних механізмів і нозологічних одиниць, що перебігають із синдромами мальдигестії та мальабсорбції, спектр показань до призначення ФП доволі широкий: хвороби підшлункової залози, печінки, жовчного міхура, підготовка до інструментальних досліджень та ін.

Автори представили сучасний алгоритм («кроки») ферментної терапії. Розроблено диференційований підхід до вибору ФП залежно від патології, на яку страждає пацієнт, складу препаратів, особливостей їхньої дії. Звернуто увагу на можливі причини недостатньої ефективності замісної терапії, загальні протипоказання до призначення ФП (гострий панкреатит, виражене загострення хронічного панкреатиту, гіперчутливість до компонентів препарату) та їхніх окремих компонентів (жовчних кислот, нікотинаміду, активованого вугілля). Указані ускладнення замісної ферментної терапії: болісні відчуття у ротовій порожнині, подразнення шкіри в періанальній області, дискомфорт у животі, нудота, фіброзуюча колопатія, алергічні реакції, іноді гіперурикозурія, також панкреатин може утворювати комплекси з фолієвою кислотою, порушуючи її всмоктування.

**EN Differentiated approach to replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency****N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, A. Ye. Klochkov<sup>2</sup>, G. M. Lukashevich<sup>2</sup>, P. G. Fomenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Multifield Clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine**Key words:** pancreatic secretion, exocrine pancreatic insufficiency, replacement therapy, enzyme preparations, differentiated use

The article is an overview of current ideas about indications and features of various enzyme preparations (EP). The following requirements are applied for all EP: nontoxicity, resistance to hydrochloric acid and pepsin, good tolerance by patients, no significant side effects, optimal effect at pH $\approx$ 6.0, rapid release of enzymatic activity in the small intestine at pH $\approx$ 6.0, while maintaining this activity no less than 2 hours, high enzyme activity, compliance with the composition stated on the label, high serial homogeneity of the preparation, no unpleasant odor and taste.

Considering the variety of pathogenetic mechanisms and nosological units that occur with maldigestion and malabsorption syndromes, the spectrum of indications for EP is rather wide: pancreatic, liver, gall bladder diseases, preparation for instrumental studies, etc.

The authors present a modern algorithm ("steps") of enzyme therapy. A differentiated approach to the choice of EP is developed depending on the pathology that the patient suffers from, EP composition, and features of its action. Attention is drawn to the possible reasons for the lack of effectiveness of replacement therapy, general contraindications to the prescription of EP (acute pancreatitis, severe exacerbation of chronic pancreatitis, hypersensitivity to the drug components) and their individual components (bile acids, nicotinamide, activated charcoal). Complications of enzyme replacement therapy are indicated, namely: pain in the oral cavity; skin irritation in the perianal region; abdominal discomfort; nausea; fibrosing colopathy; allergic reactions; sometimes hyperuricosuria; pancreatin shaping complexes with folic acid, disrupting its absorption.

# Неалкогольна жирова хвороба печінки у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолецистектомічним синдромом і реактивним панкреатитом.

## Клінічний випадок

**О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння, метформін, молодий вік, метаболічний синдром

### Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — проблема, що набуває все більшого значення і часто розглядається в літературі як ознака ураження печінки при метаболічному синдромі (МС). Наразі спостерігається тенденція до швидкого зростання і омолодження пацієнтів із даною патологією. В індустріально розвинутих країнах поширеність НАЖХП коливається від 30 до 45%. Хронічні неінфекційні захворювання формують основні питання у галузі охорони здоров'я ХХІ століття. Всесвітня організація охорони здоров'я дану проблему оцінює як «пандемію ХХІ століття», що стрімко охоплює високорозвинені країни, та прогнозує зростання на 50% до 2035 року [9]. Згідно з науковими даними, до 2030 року прогнозується збільшення поширеності НАЖХП на 21%, тоді як випадки неалкогольного стеатогепатиту зростуть на 63% [6]. Реєстрація частоти розвитку МС у осіб молодого віку підвищилася за останні півстоліття у 1,5–2 рази. НАЖХП — це поліетіологічне захворювання, що характеризується порушенням ліпідного метаболізму [2]. Зміни обміну жирів, які виникають при НАЖХП, запускають цілий ряд патологічних каскадних реакцій, що сприяють розвитку різних захворювань і породжують проблему коморбідності [3]. Згідно з ВООЗ, МС — це патологічний стан, який асоціюється з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Швидкі темпи збільшення частоти виникнення даного захворювання становлять глобальну проблему. Адже МС може бути предиктором виникнення та фактором ризику таких захворювань та

їх ускладнень, як цукровий діабет 2-го типу, НАЖХП, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда, інсульт [7]. Провідну роль у патогенезі виникнення НАЖХП відіграє МС [8]. Все частіше у літературі зустрічаються випадки діагностування НАЖХП у осіб молодого віку [5]. Даний феномен можна пов'язати з урбанізацією, гіподинамією, нерациональним харчуванням, надмірним вживанням продуктів харчування з високою калорійністю та зростанням стресових навантажень. НАЖХП є небезпечним захворюванням, яке може призвести до летальних наслідків. НАЖХП охоплює стеатоз, неалкогольний стеатогепатит, що в кінцевому підсумку може призвести до цирозу, гепатоцелюлярної карциноми та пов'язаних з ними ускладнень [4]. Тому дане питання потребує глибокого і всебічного опрацювання з метою покращення діагностики у пацієнтів молодого віку та забезпечення ефективних підходів до лікування НАЖХП [1].

**Мета роботи:** покращити діагностику та лікування пацієнтів молодого віку з НАЖХП на тлі ожиріння.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано випадок вперше виявленої НАЖХП у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолецистектомічним синдромом і реактивним панкреатитом. Системний аналіз, бібліосемантика та аналіз випадку захворювання конкретного пацієнта з НАЖХП. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації.

**Опис клінічного спостереження.** Пацієнтка С. амбулаторно звернулась за медичною допомогою на кафедру терапії ЛНМУ ім. Данила Галицького на

первинний огляд 21.08.2018 зі скаргами на невдоволеність власною масою тіла, естетичний дискомфорт та періодичне здуття живота, проноси. Хвора відзначає, що дані скарги з'явилися з 2011 року. Зі слів пацієнтки медичні препарати на постійній основі не приймає. Пацієнтка С. 29 років, гіперстенічної конституції, зріст 165 см, маса тіла 98 кг. Індекс маси тіла — 36,6 кг/м<sup>2</sup>. Об'єм талії — 105 см, об'єм стегон — 116 см, індекс співвідношення талія/стегно — 0,91. Характер відкладення жиру андронічний. Шкіра надлишкової вологості. Множинні стрії на животі. Надлишковий ріст волосся на підборідді, по білій лінії живота. Шкідливі звички заперечує. З анамнезу відомо, що наявні хронічні захворювання, а саме рефлюкс-гастрит, панкреатит. Сімейний анамнез обтяжений по серцево-судинним захворюванням, надмірній масі тіла. Артеріальний тиск — 120/75 мм рт ст., пульс — 78 уд./хв, тони серця ритмічні.

Лабораторні показники: загальний аналіз крові, сечі та електроліти крові в межах нормативних значень; біохімічний аналіз крові — підвищений рівень загального білірубину до 34,2 мм/л, прямого — до 10,2 мм/л.

Інструментальні: флюорографія органів грудної порожнини: легені, серце в нормі; електрокардіограма: без видимих патологічних змін.

Після першого візиту був встановлений попередній діагноз: Ожиріння II ступеня. Вторинна інсулінорезистентність. Гіперандрогенія, надниркова форма. Постхолецистектомічний синдром (2014). Реактивний панкреатит. Були рекомендовані додаткові лабораторні дослідження (ліпідний профіль крові, індекс НОМА, гормональні дослідження (пролактин, прогестерон, тиреотропний гормон, андростендіон, дегідроепіандростерону сульфат, кортизол), а також еластометрія печінки. Також був застосований опитувальник SF-36 оцінки якості життя. Пацієнтці були надані рекомендації щодо раціонального харчування, модифікації способу життя. Повторний огляд відбувся 28.08.2018. Аналізи, зроблені на момент огляду: панель щитовидної залози, ДГЕА-С — в межах нормативних значень. Глюкоза крові — 4,74 ммоль/л, інсулін — 26,1 мкОд/мл, HbA1c — 4,775, індекс НОМА — 5,5. Біохімічний аналіз крові — підвищені показники загального (26,9 мкмоль/л) та прямого білірубину (6,3 мкмоль/л), активність аланінамінотрансферази — 51 Од/л, аспартатамінотрансферази — 32 Од/л. Ультразвукове дослідження внутрішніх органів: права нирка: розміри — 103,0×47,0 мм; розташована типово; контур рівний, чіткий; паренхіма не потовщена, товщиною 19,0 мм; ехогенність звичайна; чашково-мискова система не розширена; ущільнена; ліва нирка: розміри — 111,0×46,0 мм; розташована типово; контур рівний, чіткий; паренхіма не потовщена, товщиною 19,0 мм; ехогенність звичайна; чашково-мискова система не розширена; ущільнена; сечовий міхур: форма симетрична; наповнений помірно; стінка 2,0 мм; не потовщена, рівномірна; об'ємні утворення в просвіті не візуалізуються. Селезінка: розміри: 129,0×42,0 мм, збільшена; контури чіткі, рівні; ехогенність звичайна; структура однорідна. Селезінкова вена 8 мм. Підшлункова залоза:

контур чіткий, рівний; ехогенність підвищена; структура однорідна; грубозерниста; розміри: голівка — 29,0 мм, тіло — 17,0 мм, хвіст — 27,0 мм; не збільшена; вірсунгова протока не розширена. Печінка: розміри: права частка — 141,0 мм, ліва частка — 59,0 мм; хвостата частина — 29,0 мм. Не виступає з-під краю реберної дуги; ехогенність підвищена; структура однорідна, грубозерниста; v. portae — 11,0 мм; d. choledochus — 2,0 мм; кровоплин у порталній вені гепатопетальний, швидкість 24 см/с. Еластографія: при проведенні еластометрії паренхіми печінки визначається при ЗХЕ жорсткість печінки F1–F2 за шкалою МетаВір, що відповідає фіброзу легкого ступеня. Жовчний міхур — операційно видалений, ложе без особливостей, просвіт холедоха гомогенний. Висновок інструментального обстеження внутрішніх органів: за даними еластометрії паренхіми печінки виявлено фіброз легкого ступеня. Виражений жировий гепатоз. Гепатоспленомегалія. Вторинні зміни підшлункової залози. Пацієнтці було рекомендовано пройти тест FibroMax або SteatoTest. Отримані дані тесту (SteatoTest) свідчили про виражений стеатоз, більше 30% гепатоцитів із стеатозом (S2–S3).

Хворій було призначене лікування, що включало дієтотерапію, верошпірон у дозі 50 мг двічі на добу до 25-го дня менструального циклу, а також метформін у початковій дозі 250 мг під час вечері. Наступний візит відбувся 11.09.2018. В день консультації хвора скарги не пред'являла. Відзначала покращення загального стану. Об'єктивний огляд: маса тіла — 95 кг, частота серцевих скорочень — 78 уд./хв, артеріальний тиск — 120/80 мм рт. ст. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки звичайного кольору. Фізіологічні відправлення в нормі. Лабораторні дані: глюкоза крові — 4,01 ммоль/л, інсулін — 19,1 мкОд/мл, HbA1c — 4,6, індекс НОМА — 3,4. Біохімічний аналіз крові — показники загального (18,2 мкмоль/л) та прямого білірубину (4,6 мкмоль/л), аланінамінотрансфераза — 28 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 24 Од/л. Ультразвукове дослідження: печінка: розміри: права частка — 120,0 мм, ліва частка — 52,0 мм; хвостата частина — 26,0 мм. Не виступає з-під краю реберної дуги; ехогенність підвищена; структура однорідна; v. portae — 10,4 мм; d. choledochus — 2,0 мм. Пацієнтці було кориговане лікування, яке полягало у збільшенні дози метформіну до 800 мг — 1 таблетка під час вечері. Рекомендовані через 3 місяці: консультація терапевта, лабораторні обстеження: біохімічний аналіз крові, інсулін, індекс НОМА, інструментальні обстеження: еластографія.

**Результати і обговорення.** У нашому спостереженні пацієнтка С., 29 років, звернулася за амбулаторною допомогою з приводу надмірної маси тіла. Основна скарга, що турбувала обстежувану особу, — це невдоволеність антропометричними параметрами, а саме масою тіла. Особі С. були проведені додаткові лабораторні та інструментальні обстеження, проведено диференційну діагностику з метою встановлення достовірного діагнозу. Для ідентифікації діагнозу НАЖХП враховували комплексно дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень згідно зі стандартами обстеження хворих

із патологією органів шлунково-кишкового тракту. До моменту обстеження пацієнтка не отримувала лікування НАЖХП за стандартними схемами. Було встановлено діагноз: Ожиріння II ступеня (андроїдний тип). Вторинна інсулінорезистентність. Постхолецистектомічний синдром (2014). Неалкогольний стеатогепатоз. Гепатоспленомегалія. Реактивний панкреатит. Після встановлення діагнозу, дотримання рекомендацій та проведеного лікування стан пацієнтки покращився. Спостерігалась позитивна динаміка з боку лабораторних, інструментальних показників. А також покращився загальний стан пацієнтки (оцінка якості життя згідно з анкетною-опитувальником SF-36 у порівнянні з моментом, коли особа вперше звернулася на консультацію), зменшилась

маса тіла. Важливо наголосити на відсутності явних скарг у цієї хворої. Саме тривалий безсимптомний перебіг НАЖХП ускладнює своєчасне встановлення діагнозу. Таким чином, рання діагностика та призначення необхідного лікування запобігає виникненню незворотних змін у печінці.

**Висновки.** Даний клінічний випадок підкреслює актуальність даної проблеми у медичній практиці. Активне виявлення та попередження початкових проявів цієї хвороби у осіб молодого віку допоможе знизити ризик розвитку асоційованих із нею захворювань. Пацієнти з НАЖХП та ожирінням мають підвищений ризик виникнення різноманітних ускладнень, тому потребують більшої уваги лікаря та частішого контролю показників та функціонального стану печінки.

### Література:

1. Анохина Г. А., Харченко В. В. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 4. С. 82–86.
2. Марущак М. І., Антонічев М. М., Мазур Л. П. Механізми формування метаболічних порушень при діабетичному стеатогепатиті. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 2. С. 30–34.
3. Огнева О. В. Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин  $\alpha$  й лептину та їхній вплив на функцію печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 4. С. 15–18.
4. Alswat K., Aljumah A. A., Sanai F. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden — Saudi Arabia and United Arab Emirates. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2018. Vol. 24. P. 211–219.

5. Doycheva I., Watt K. D., Alkhoury N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. *Hepatology*. 2017. Vol. 65. P. 2100–2109.
6. Estes C., Razavi H., Loomba R. et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 123–133.
7. Saklayen M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018. Vol. 20. P. 12.
8. Streba L. A., Vere C. C., Rogoveanu I., Streba C. T. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, No 14. P. 4103–4110.
9. Weiss R., Dziura J., Burgert T. S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescent. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2362–2374.

УДК 616.36-056.52-06:(616.43/45+616.366-089.87+616.37-002)-05.2-053.82-036  
doi: 10.33149/vkrp.2020.02.05

## UA Неалкогольна жирова хвороба печінки у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолецистектомічним синдромом і реактивним панкреатитом. Клінічний випадок

**О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння, метформін, молодий вік, метаболічний синдром

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — проблема, що набуває все більшого значення і часто розглядається в літературі як ознака ураження печінки при метаболічному синдромі. Наразі спостерігається тенденція до швидкого зростання і омолодження пацієнтів із даною патологією. Метаболічний синдром, який є поліетіологічним захворюванням та характе-

ризується порушенням обміну речовин та запуском різних патологічних каскадних реакцій, може призводити до серцево-судинних хвороб, цукрового діабету та їх ускладнень. Проблема коморбідності призводить до погіршення якості життя пацієнта та в тяжких випадках може стати причиною смерті.

У статті описано клінічний випадок вперше виявленої НАЖХП у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолецистектомічним синдромом і реактивним панкреатитом. У статті представлений системний аналіз, бібліосемантика та аналіз випадку захворювання конкретного пацієнта з НАЖХП. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації. Відсутність патогномічних ознак та скарг даного захворювання привертає увагу науковців і клініцистів до всебічного дослідження даної проблеми, а також удосконалення системи виявлення НАЖХП на ранніх етапах розвитку. Це допоможе уникнути розвитку захворювання та різних ускладнень, пов'язаних із метаболічним синдромом, а також зберегти і покращити життя пацієнта. Боротьба з «хворобами ХХІ століття» повинна починатись ще задовго до прояву явних ознак захворювання.

Даний клінічний випадок підкреслює актуальність вказаної проблеми у медичній практиці. Активне виявлення та попередження початкових проявів даного захворювання у осіб молодого віку допоможе знизити ризик розвитку асоційованих із ним захворювань. Адаже пацієнти з НАЖХП та ожирінням мають підвищений ризик виникнення різноманітних ускладнень, тому потребують більшої уваги лікаря та частішого контролю показників та функціонального стану печінки.

УДК 616.36-056.52-06:(616.43/.45+616.366-089.87+616.37-002)-05.2-053.82-036  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.05

**RU Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентки молодого возраста с ожирением в коморбидности с гиперандрогенией, постхолецистэктомическим синдромом и реактивным панкреатитом. Клинический случай**

**О. А. Бондаренко, М. И. Сорочка**

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение, метформин, молодой возраст, метаболический синдром

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — проблема, которая приобретает все большее значение и часто рассматривается в литературе как признак поражения печени при метаболическом синдроме. В настоящее время наблюдается тенденция к быстрому росту и омоложению пациентов с данной патологией. Метаболический синдром, который является полиэтиологическим заболеванием и характеризуется нарушением обмена веществ и запуском различных патологических каскадных реакций, может вызывать сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и их осложнения. Проблема коморбидности приводит к ухудшению качества жизни пациента и в тяжелых случаях может служить причиной смерти. В статье описан клинический случай впервые выявленной НАЖБП у пациентки молодого возраста с ожирением в коморбидности с гиперандрогенией, постхолецистэктомическим синдромом и реактивным панкреатитом. В статье представлен системный анализ, библиосемантика и анализ случая заболевания конкретного пациента с НАЖБП. Поиск источников осуществлен с помощью научно-статистической базы данных медицинской информации. Отсутствие патогномичных признаков и жалоб данного заболевания привлекает внимание ученых и клиницистов к всестороннему изучению данной проблемы, а также совершенствованию системы выявления НАЖБП на ранних этапах развития. Это поможет избежать развития заболевания и различных осложнений, связанных с метаболическим синдромом, а также сохранить и улучшить жизнь пациента. Борьба с «болезнями XXI века» должна начинаться задолго до проявления явных признаков заболевания.

Данный клинический случай подчеркивает актуальность этой проблемы в медицинской практике. Активное выявление и предупреждение начальных проявлений указанного заболевания у лиц молодого возраста поможет снизить риск развития ассоциированных с ним заболеваний. Пациенты с НАЖБП и ожирением имеют повышенный риск возникновения различных осложнений, поэтому нуждаются в большем внимании врача и частом контроле показателей и функционального состояния печени.

**EN Non-alcoholic fatty liver disease in a young patient with obesity, hyperandrogenism, postcholecystectomy syndrome and reactive pancreatitis. A clinical case**

**O. O. Bondarenko, M. I. Sorochka**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, metformin, young age, metabolic syndrome.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a problem that is getting increasingly important and is often considered in the literature as a sign of liver damage in the metabolic syndrome. Currently, there is a tendency to rapid growth and rejuvenation of patients with this pathology. Metabolic syndrome, which is a polyetiological disease and is characterized by metabolic disorders and the launch of various pathological cascade reactions, can cause cardiovascular diseases, diabetes mellitus and their complications. Problem of comorbidity leads to deterioration in the quality of life of the patient and in severe cases can cause death.

The article describes a clinical case of newly diagnosed NAFLD in a young patient with obesity in comorbidity with hyperandrogenism, postcholecystectomy syndrome, and reactive pancreatitis. The article presents a system analysis, bibliosemantics and case analysis of a particular patient with NAFLD. The search for sources was carried out using the scientific and statistical database of medical information. The absence of pathognomonic signs and complaints of this disease draws the attention of scientists and clinicians to conduct a comprehensive study of this problem, as well as improving the detection system of NAFLD in the early stages. This will help to avoid the development of the disease and various complications associated with the metabolic syndrome, as well as save and improve the patient's life. Fighting against the "diseases of the 21st century" should begin long before the manifestation of obvious signs of the disease.

This clinical case emphasizes the relevance of this problem in medical practice. Active identification and prevention of the initial manifestations of this disease in young people will help reduce the risk of developing comorbid diseases. Patients with NAFLD and obesity have an increased risk of various complications, therefore, they need more medical attention and frequent monitoring of liver indices and functional status.

# Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности

Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Е. Н. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** беременность, гастроэнтерологическая патология, современная фармакотерапия

В последние годы возможности фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний ощутимо выросли. Поэтому многие хронические заболевания, при которых еще недавно беременность была нежелательной или невозможной, сегодня успешно поддаются лечению и не являются препятствием к рождению ребенка. Кроме того, необходимо учитывать, что сегодня многие женщины предпочитают рожать после 30 лет, а с возрастом растет частота различных заболеваний и, следовательно, потребность в медикаментозном лечении. При этом наиболее частыми хроническими болезнями у беременных являются именно заболевания пищеварительной системы, на долю которых приходится до 10% всех случаев [3, 7].

При лечении женщин в период беременности и лактации необходимо учитывать также влияние медикаментов на плод. Лекарственным препаратам принадлежит одно из ведущих мест среди факторов внешней среды, способных вызвать нарушения в развитии эмбриона и плода [3, 7]. Особенно это стало очевидным после известной талидомидной трагедии. Напомним кратко ее историю.

В 1959–1960 годы в странах Западной Европы и в Австралии появились сообщения об участвовавших уродствах среди новорожденных. Первоначально учащение уродств пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией, которые способны нарушить эмбриогенез. Однако вскоре удалось установить, что появление уродств у детей обусловлено приемом беременными нового снотворного препарата — талидомида, который уже в ранние сроки беременности обуславливал развитие у плода своеобразных уродств верхних и нижних конечностей, напоминавших по внешнему виду лапы тюленя. В связи с этим данную аномалию развития назвали фокомелией (от греч. *phoke* — тюлень, *melos* — часть тела, конечность). Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и систем организма. В течение короткого промежутка времени количество таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. И на организм взрослого человека талидомид оказывает даже менее отчетливое побочное действие, чем другие широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал). В опытах на животных в период беременности талидомид не оказывал тератогенного действия. Однако, несмотря на свою небольшую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека. Поражал тот факт, что физические уродства детей, связанные с приемом талидомида, могли передаваться по наследству. Были описаны случаи, когда у женщин, принимавших талидомид, при беременности их дочерей рождались дети с укороченными конечностями. Изложенные факты стали мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода [17].

В 2005 году в Лондоне, на Трафальгарской площади, Марк Куинн установил памятник жертвам талидомида. В качестве модели выступала Эллисон Леппер, которая на момент создания памятника была беременна. К счастью, ее ребенок родился здоровым.

Следует заметить, что от талидомида не пострадали беременные двух ведущих держав мира — СССР и США, хотя в обеих странах этот препарат уже проходил регистрацию. В этот период разрешительная система США (Федеральное управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов — FDA) приняла решение разделить по безопасности все лекарственные средства, применяемые в период беременности, на пять категорий: А, В, С, D, X [23, 57, 59].

Класс А — лекарства, которые принимаются большим количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Класс В — лекарства, которые принимаются ограниченным количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

В исследованиях на животных у них не выявлено повышения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказательств их зависимости от применения препарата не выявлено.

Класс С — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются основания предположить, что они могут вызывать обратимое отрицательное воздействие на плод или на новорожденного, однако не приводят к появлению врожденных аномалий.

Класс D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск их применения для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

Класс X — лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода с доказанным тератогенным или эмбриотоксическим действием как у животных, так и у человека. Их применение во время беременности недопустимо.

По этическим соображениям контролируемые исследования у беременных практически не проводятся, поэтому их абсолютная безопасность не гарантирована [7, 16]. Во время беременности могут применяться только те лекарственные препараты, особенности метаболизма которых точно установлены. Они не оказывают повреждающего воздействия на эмбрионы приматов и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [16, 23, 59].

В организме беременной происходят обратимые физиологические изменения, связанные с нейроэндокринными и обменными процессами. В биохимическом анализе крови определяются следующие изменения [12, 45, 49].

- Общий белок (норма 63–83 г/л): определяется незначительная гипопропротеинемия (53–63 г/л), которая не является патологией и связана с увеличением общего объема плазмы крови и уменьшением количества эритроцитов.
- Холестерин (норма 3,15–5,8 ммоль/л): возможно увеличение содержания до 6,2 ммоль/л, обусловленное повышением образования эндогенного холестерина, необходимого для формирования сосудистого русла плаценты и плода.
- Глюкоза (норма 3,9–5,8 ммоль/л): уровень может незначительно снижаться (до 3,5 ммоль/л) в связи с возрастанием ее потребления плодом.
- Щелочная фосфатаза (норма до 150 ЕД/л): активность при беременности может повышаться в 2–4 раза, поскольку плацента является ее дополнительным источником.
- Креатинин (норма 53–97 мкмоль/л): уровень может снижаться до 35–70 мкмоль/л вследствие увеличения объема крови, повышения почечного плазматочного и фильтрации.
- Активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, содержание амилазы, билирубина, мочевины, микроэлементов не изменяется.

Биохимический анализ крови необходимо проводить дважды: при постановке беременных на учет

и при 30-недельной беременности. При сроке беременности 24–28 недель рекомендуется дополнительное исследование сахара крови. В этот период наблюдается повышенная потребность организма в инсулине, что может превысить функциональные возможности эндокринной ткани поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин, с развитием гестационного сахарного диабета.

В общем анализе крови также происходят определенные изменения: увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина, объема плазмы крови и объема циркулирующей крови. Отмечается небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышается до 30 мм/ч. Наблюдаются изменения и в свертывающей системе крови: нарастает содержание фибриногена, протромбина, факторов V, VI, VIII, X. Возрастает адгезивность тромбоцитов. Антикоагулянтный потенциал крови и фибринолитическая активность плазмы крови снижаются [1, 20].

Беременность оказывает влияние и на функциональное состояние пищеварительной системы. За счет снижения чувствительности хеморецепторов к серотонину и гистамину происходит снижение перистальтической активности кишечника. Под влиянием прогестерона уменьшается тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Растущая матка способствует повышению внутрибрюшного давления и дискоординации тонуса толстой кишки, а замедление кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровие геморроидальных вен обуславливают дисфункцию кишечника. Кроме того, увеличивается провоспалительный потенциал мезенхимальных тканей, что приводит к обострению ранее существовавших воспалительных процессов [1, 31, 67].

Беременная чаще всего обращается к врачу по поводу следующих гастроэнтерологических заболеваний.

**1.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Некоторые авторы рассматривают изжогу у беременных как неспецифический симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ею, который самостоятельно купируется после родов. На изжогу жалуется только 5% беременных. ГЭРБ занимает 2-е место среди всех болезней органов пищеварения и встречается, по данным разных авторов, в 21–80% случаев [2, 69]. Целью лечебных мероприятий при ГЭРБ является максимальное снижение агрессивного кислотно-пептического фактора. При незначительно выраженной изжоге для купирования клинической симптоматики достаточно изменения образа жизни (lifestyle modification), режима питания, соблюдение диеты и нормализация стула (коррекция запора) [2, 4, 29, 41, 69].

При необходимости медикаментозного лечения назначают невсасывающиеся антациды (магний-, алюминий- или кальцийсодержащие): Маалокс, Фосфалюгель и др. Антациды быстро купируют изжогу, но их действие продолжается только 40–60 минут. В исследованиях на животных антациды доказали отсутствие тератогенного воздействия [18, 40, 55, 66]. Более эффективны альгинаты (Гевискон), которые получают из морских водорослей (*Laminaria*

hyperborea). Они образуют плотные гели, создающие механический барьер-плот, препятствующий воздействию соляной кислоты и щелочи на слизистую оболочку пищевода [2, 16, 18, 31]. В глобальном масштабе запасы этих водорослей ограничены: они сосредоточены главным образом у берегов Норвегии. Преимуществом альгинатов над антацидами является полное отсутствие системного действия, механизм которого имеет физическую природу. Гевискон не влияет на консистенцию стула, а, как известно, до 15–30% антацидов, содержащих соли магния и алюминия, могут всасываться после реакции с соляной кислотой, при этом соли алюминия усиливают запоры, а сульфат магния может привести к слабости родовой деятельности и появлению судорог. Кроме того, альгинаты обладают более длительным эффектом (до 4–4,5 часа). Гевискон форте не влияет на биодоступность других препаратов, не нарушает их всасывание, не взаимодействует с ними, не оказывает тератогенного влияния [16, 18, 29].

Во время беременности возможно назначение блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов — ранитидина и фамотидина (FDA категория В) [23, 58]. Это часто назначаемая группа препаратов, всесторонне изученная и более безопасная. Больше клинических данных о безопасности ранитидина (доза — 150 мг 2 раза в сутки) [58].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — наиболее действенный класс препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний, однако их влияние на плод изучено недостаточно, поэтому их назначают только при подтвержденных и эндоскопически выраженных или осложненных формах ГЭРБ [68]. Омепразол отнесен FDA к категории С [23]. Пантопразол, рабепразол и эзомепразол включены FDA в категорию В [23], однако об их влиянии на беременных имеется мало данных, не исключается их токсическое влияние на плод. При выборе ИПП следует ориентироваться на более длительное клиническое применение препарата, когда имеется возможность ретроспективно оценить отсутствие тератогенного или эмбриотоксического действия [39, 68]. Кроме того, выбор всегда должен осуществляться в пользу оригинальных препаратов, так как они лучше изучены, в то время как дженерики могут отличаться по их биоэквивалентности, клинической эффективности, содержанию вспомогательных веществ и наличию побочных действий [60]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен лишь один ИПП, официально разрешенный к применению во время беременности и лактации, это Лосек Мапс — оригинальный омепразол, созданный шведской фирмой AstraZeneca более 25 лет назад [62]. Кроме того, Лосек Мапс является одним из немногих препаратов, действие которого изучалось во время беременности. Было установлено, что его использование в терапевтических дозах в любом триместре беременности не повышает риска возникновения пороков развития у плода [51, 52, 60, 62]. Назначается он в дозе 20–40 мг в сутки, курс — 4–8 недель.

Прокинетики, используемые при лечении ГЭРБ, обуславливают существенное облегчение

диспепсических симптомов. Однако разрешен к применению в гестационный период только метоклопрамид, который отнесен FDA к категории В [16, 23]. Назначается в дозе 10 мг 3 раза в сутки.

2. Обострение хронического гастрита и язвенной болезни (ЯБ) не влияет на процесс вынашивания и рождения ребенка. Беременность даже «смягчает» течение ЯБ — у большей части женщин наблюдается ремиссия ЯБ [4]. Связано это со снижением кислотности и повышением слизиобразования в период беременности, уменьшением моторно-эвакуаторной активности желудка, усилением кровотока и гиперпродукцией половых гормонов (эстрогены повышают интенсивность регенераторных процессов в тканях). Обострение ЯБ возможно в I или III триместре (на 36–38-й неделе). Часто обострению хронического гастрита и ЯБ сопутствует развитие раннего токсикоза [4, 9]. Медикаментозная терапия проводится только при отсутствии эффекта от соблюдения режима питания, диеты, неэффективности невсасывающихся антацидов или альгинатов или при развитии осложнений. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* противопоказана. Возможно назначение ранитидина или Лосека Мапс в обычных терапевтических дозах. Кроме того, в период беременности может быть рекомендовано назначение гастропротектора сукральфата (Вентер), который отнесен FDA к категории В [23]. Его действие оценивалось в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных во время беременности [8, 71]. Доза — 1 г 4 раза в сутки за час до еды в течение 10–14 дней. Препараты висмута (Де-Нол, Бисмофальк) FDA отнесены к категории С [23], поскольку возможно токсическое влияние висмута на плод, поэтому прием этих препаратов при беременности не рекомендуется. М-холинолитики также отнесены FDA к категории С, кроме того, они уступают по силе действия  $H_2$ -блокаторам гистаминовых рецепторов и ИПП, поэтому при беременности не используются [23]. Миотропные спазмолитики Но-шпа и папаверин, напротив, применяются в любые сроки беременности в общетерапевтических дозах [7]. Допускается использование Дюспаталина при положительном соотношении риска для плода и пользы для матери. Препарат избирательно снижает тонус гладкой мускулатуры органов пищеварения, не оказывая влияния на матку и сосуды [7, 9]. Кроме того, Дюспаталин расслабляет сфинктер Одди, который регулирует поступление желчи и поджелудочного сока в двенадцатиперстную кишку. Поскольку у беременных сфинктер Одди часто спазмирован, возникают спастические боли. Доза — 200 мг 2 раза в сутки, за 20 минут перед завтраком и перед ужином.

3. Хронический панкреатит (ХП) не является противопоказанием для беременности и существенно не влияет на ее течение и исход. При отсутствии выраженных клинических признаков обострения ХП не нарушает фетоплацентарного гомеостаза [7, 71]. Вместе с тем беременность предрасполагает к обострению ХП, причем наиболее частой причиной обострения является сочетанная с ХП билиарная патология (сладж, холелитиаз) [8]. Как известно, во

время беременности создаются условия как для клинической манифестации имеющегося калькулезного холецистита, так и для развития холелитиаза в связи со свойственным беременности нарушением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (гипокинез, спазм сфинктера Одди), повышением вязкости желчи и концентрации холестерина, увеличением общего содержания желчных кислот (ЖК). Это приводит к нарушению их энтерогепатической циркуляции и уменьшению соотношения хенодезоксихолевой и холевой кислот. У 30% женщин к началу III триместра беременности при ультразвуковом исследовании определяется наличие билиарного сладжа, а у 12% — присутствие камней [8]. Еще одной причиной обострения ХП во время беременности является гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, особенно при наличии ожирения и метаболического синдрома [1, 8]. Максимальное повышение уровня триглицеридов и липопротеидов в сыворотке крови отмечено в III триместре, когда наблюдается учащение случаев обострения ХП [77]. Определенное значение в обострении ХП при беременности имеет гиперпаратиреоз, который в той или иной мере присутствует при нормально протекающей беременности и сопровождается повышением содержания внутриклеточного кальция с образованием кальциатов, обтурирующих панкреатические протоки. Способствовать обострению ХП может и прием таких лекарственных препаратов, как тиазидные диуретики, метронидазол, витаминно-минеральные комплексы, препараты кальция, железа, сульфасалазин, глюкокортикостероиды (ГКС) [8, 19]. Полагают, что появление симптомов диспепсии в первые 12 недель связано с самой беременностью, а после 12 недель — является поводом для обследования на наличие ХП [47].

**4.** Возникновение острого панкреатита (ОП) при беременности сроком до 12 недель определяет необходимость ее прерывания, а при сроке более 36 недель — досрочного родоразрешения. При возникновении угрозы прерывания беременности любого срока сохранять ее в случае развития ОП нецелесообразно. При необходимости хирургического лечения осложнений ОП сначала производят кесарево сечение, причем если оно производится при наличии перитонита, операция должна завершаться ампутацией матки. Перинатальная смертность плода в этом случае достигает 30–45% [27]. Лечение ОП проводится в палате интенсивной терапии. Назначают голод на 2–3 дня, при необходимости — парентеральное питание с последующим строгим ограничением жиров и продуктов, богатых кальцием. Оправдано назначение октреотида (при стойком болевом синдроме и гиперферментемии) по 50–100 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 3–5 дней. Со II триместра возможно назначение Контрикала до 60 тыс. ЕД/сут. ИПП назначают парентерально: Лосек по 40 мг внутривенно в 100 мл физраствора. После стабилизации процесса переходят на пероральное применение Лосека по 20 мг 2 раза в сутки. Коррекция водно-электролитного баланса проводится из расчета 40 мл/кг массы тела при соотношении коллоидов и кристаллоидов 1:4. Для предупреждения инфекционных

осложнений используют полусинтетические пенициллины или цефалоспорины III–IV поколений. Борьбу с отеком поджелудочной железы проводят с помощью фуросемида или маннитола. Кроме того, назначают миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин, Дюспаталин) и анальгетики (Анальгин, Кеторол, Промедол, Трамадол). Морфин при беременности строго противопоказан, так как вызывает угнетение дыхательного центра плода и формирует у него лекарственную зависимость.

Лечение обострения ХП проводится в стационарах терапевтического профиля [8, 9]. Назначают строгую диету с ограничением жиров, а также продуктов, богатых кальцием и растительной клетчаткой. Применяются ИПП (Лосек по 20 мг 2 раза в сутки), антациды или альгинаты (Гевискон). Миотропные спазмолитики и анальгетики назначают парентерально. Можно использовать 0,5% раствор новокаина по 50 мл внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы (200 мл). При стихании обострения ХП спазмолитики заменяют на прокинетики (метоклопрамид). При клинически значимом дисбиозе тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) можно использовать рифаксимин или нифуруксазид в терапевтических дозах. Кроме того, рекомендуется полиферментная терапия (Креон по 25–40 тыс. ЕД). Контроль выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ проводят путем определения эластазы-1 в кале.

**5.** Гепатобилиарная система. Размеры печени и селезенки при нормально протекающей беременности не изменяются. У 60% женщин в конце II — начале III триместра могут появляться кожные печеночные знаки: пальмарная эритема, телеангиэктазии на груди, лице, шее, что обусловлено гиперэстрогемией и повышением внутрибрюшного давления в связи с ростом беременной матки и увеличением портального венозного давления. Эти кожные проявления исчезают в течение 1–2 месяцев после родов [13]. Гистологическое исследование печени во время беременности, как правило, не выявляет патологических изменений [33]. Во время беременности развивается умеренный холестаз, возникающий под влиянием эстрогенов и протекающий с повышением содержания ЖК, холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы. Отмечается незначительное снижение уровня общего белка и альбуминов. В то же время синтез других белков в печени увеличивается, что находит отражение в повышении уровня  $\gamma$ -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина, фибриногена, других факторов свертывания крови. Нормализация всех этих показателей происходит через 4–6 недель после родов [12, 45, 49].

Классификация патологических состояний печени у беременных [12, 13, 45, 49].

**1.** Поражения печени, обусловленные беременностью, проявляются:

- рвотой беременных;
- внутрипеченочным холестазом беременных;
- острой жировой дистрофией печени беременных;
- поражением печени при преэклампсии и эклампсии;

- HELLP-синдромом.

2. Среди поражений печени, не обусловленных беременностью, следует назвать следующие заболевания.

А. Острые заболевания, развивающиеся во время беременности:

- острый гепатит (вирусный, лекарственный, токсический);
- острый холестаз, обусловленный билиарной обструкцией;
- синдром Бадда — Киари.

Б. Хронические заболевания печени, предшествующие беременности:

- хронические гепатиты различной этиологии;
- цирроз печени;
- тромбоз воротной вены;
- состояние после трансплантации печени.

Во время беременности течение ряда заболеваний печени и желчевыводящих путей приобретает некоторые особенности, что требует использования определенной лечебной тактики.

Течение хронического бескаменного холецистита не претерпевает особых изменений и не вредит плоду, поэтому не является показанием для прерывания беременности. Хронический бескаменный холецистит чаще обостряется в III триместре.

При калькулезном холецистите беременность способствует как образованию и росту желчных камней, так и появлению клинических симптомов ранее скрыто протекавшего холелитиаза [8]. Обострения чаще происходят во II триместре. При неэффективности консервативной терапии в течение недели показано оперативное лечение. На поздних сроках беременности холецистэктомии предшествует родоразрешение.

Острый вирусный гепатит А у беременных как по длительности инкубационного периода, так и по клиническому течению не отличается от гепатита А у небеременных. При этом инфицирование плода и новорожденного не происходит.

Острые вирусные гепатиты В и С протекают тяжелее и сопровождаются более длительным периодом желтухи, интоксикацией, печеночной энцефалопатией. Возможно заражение новорожденного, если на его коже есть ссадины или повреждения [12, 45, 49].

Наличие у женщины HBV, HCV не влияет на ее репродуктивную функцию, не увеличивает риска мертворождений и врожденных аномалий. Однако риск инфицирования ребенка при наличии у матери маркера вирусного гепатита В достигает 80–90%. При отсутствии этого маркера в крови матери риск значительно снижается — до 2–15%. При этом не возникает оснований для кесарева сечения с целью уменьшения риска инфицирования ребенка. Во время ведения родов рекомендуется избегать амниоцентеза, применения акушерских щипцов, а также длительного безводного периода. Грудное вскармливание не является противопоказанием при условии целостности сосков [14, 15, 44, 48, 63, 64].

Беременность способна усугубить течение цирроза печени, который в свою очередь неблагоприятно влияет на течение и исход беременности. Роды и послеродовый период у этих больных часто

сопровождаются кровотечением. Беременность при циррозе печени противопоказана [56, 65, 74]. Однако при настойчивом желании она может быть сохранена, если заболевание не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензией, а варикозное расширение вен пищевода не превышает I-й степени. Следует иметь в виду, что во II триместре беременности варикозное расширение вен и портальная гипертензия могут нарастать вследствие увеличения объема крови.

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП): аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз печени (ПБЦП) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) не включены в перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности — вопрос должен решаться индивидуально [26]. Высокая активность АИЗП сопровождается гипогонадизмом, аменореей и бесплодием. Поэтому наступление беременности возможно лишь на ранних стадиях АИЗП и на фоне адекватно проводимой фармакотерапии [6]. Беременность протекает в состоянии естественной иммуносупрессии и может оказать иммуномодулирующее действие на течение всех аутоиммунных заболеваний. Благодаря этому обострений АИГ на фоне беременности чаще всего не бывает, а биохимические показатели даже улучшаются [46]. Нормальное завершение беременности при АИГ наблюдается у большинства женщин (74%) [6]. Реже возникает ухудшение состояния, нарастает активность процесса в печени с развитием печеночной недостаточности, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений. Вероятность обострения АИГ выше в первой половине беременности и в послеродовом периоде. Патология плода в этих случаях проявляется в гипотрофии, признаках внутриутробной гипоксии и недоношенности [30, 46, 70]. По мере прогрессирования заболевания и формирования цирроза печени увеличивается частота самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода. Перинатальная смертность может достигать 64,5% [56]. В то же время на ранних стадиях ПБЦП и ПСХ беременность чаще протекает без осложнений. Нарастание холестаза при ПБЦП или ПСХ на фоне беременности ассоциируется с риском невынашивания и мертворождения [6, 37].

Болезнь Вильсона развивается в молодом возрасте и часто сопровождается бесплодием и самопроизвольными абортами [13]. Однако современная медьэлиминирующая терапия препаратами D-пенициллина (FDA-категория D) [23] и цинка приводит к восстановлению функции печени, а также репродуктивной функции. Отмена приема D-пенициллина при наступлении беременности может привести к опасному для жизни матери обострению процесса, поэтому терапия должна быть продолжена. Доза препарата может быть снижена в III триместре, поскольку возрастает потребление меди плодом. Кроме того, возможен временный перевод на поддерживающую терапию препаратами цинка, которые менее опасны для плода, чем D-пенициллин. Грудное вскармливание при лечении D-пенициллином противопоказано [37, 73, 74].

При вирусных гепатитах противовирусная терапия (ПВТ) во время беременности не проводится. Препараты интерферона относятся к категории С, рибавирин к категории Х (FDA) [23]. В случае наступления беременности на фоне проводимой ПВТ нет необходимости в прерывании беременности, но ПВТ должна быть прекращена. Зачатие может быть рекомендовано не ранее, чем через 6 месяцев после окончания лечения этими препаратами [38, 64, 78].

При выборе гепатопротекторов необходимо учитывать показатели биохимического анализа крови и клиническую ситуацию.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) восполняют дефицит фосфолипидов клеточной стенки, стабилизируют мембраны гепатоцитов, уменьшают процесс цитолиза. Кроме того, они обладают антиоксидантным действием, участвуя в реакциях перекисного окисления липидов, но им присущи побочные эффекты.

1. Часто не удается приостановить воспалительный процесс путем назначения фосфолипидов (ФЛ) извне, если не устранены патогенетические механизмы повреждения.
2. Отсутствуют доказательства того, что экзогенные ФЛ растительного происхождения способны «встроиться» в мембрану животной клетки.
3. Отсутствуют достоверные данные, подтверждающие их эффективность при болезнях печени (степень доказательности D — мнение экспертов).
4. Отмечена низкая биодоступность ФЛ, которые, поступая в лимфатическую систему или кровяное русло, накапливаются в других органах и тканях, не достигая печени.

В России ЭФЛ применяются часто, в то время как в Европе и США они не используются в клинической практике, поскольку проведенное в 2003 году рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не выявило положительного влияния ЭФЛ на функции печени по сравнению с плацебо. Напротив, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах ЭФЛ противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестаза и цитолиза [21]. В качестве лекарственных препаратов ЭФЛ зарегистрированы только в странах СНГ, а в Европе и США они используются лишь как пищевые добавки.

Хофитол — экстракт листьев артишока полевого — является фитогепатопротектором, обладает антиоксидантным, холеретическим и диуретическим эффектами, улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствует нормализации липидного обмена, снижает содержание мочевины в крови. К достоинствам препарата относятся эффективность при синдроме цитолиза, при сочетанных заболеваниях печени и почек и при токсикозах беременных (повышается детоксикационная функция печени). Кроме того, у Хофитола практически отсутствуют побочные эффекты. Его недостатками являются: 1) стимуляция метаболических процессов может привести к активации хронического гепатита и цирроза печени, поэтому применение фитогепатопротекторов нежелательно при выраженной активности процесса; 2) желчегонный эффект, присущий

Хофитолу, может усугубить проявления холестаза, поэтому препарат противопоказан при холелитиазе, острых холециститах и гепатитах [5, 28].

Хофитол может применяться во время беременности и лактации под контролем врача в дозе 2–3 таблетки внутрь 3 раза в сутки перед едой в течение 2–3 недель.

Адеметионин (Гептрал) является природным антиоксидантом и антидепрессантом. Обладает холеретическим и холекинетическим эффектами, нормализует моторику желчевыводящих путей. Он эффективен как при гепатоцеллюлярном, так и при каналикулярном холестазах, протекающем на фоне вирусных, алкогольных, лекарственных, токсических поражений печени [5, 25, 34, 50]. Эффективен Гептрал и при холестазах беременных (III триместр). К достоинствам Гептрала относятся возможность парентерального введения; высокая биодоступность; антидепрессивный эффект; опосредованное антифибротическое действие. Недостатки: 1) известны лишь единичные рандомизированные исследования (степень доказательности С), причем большинство из них проводилось при алкогольных поражениях печени [21]; 2) низкая биодоступность лекарственной формы при приеме внутрь; 3) неэффективность при ПБЦП и ПСХ.

Применение Гептрала в высоких дозах в III триместре беременности не вызывает никаких нежелательных побочных эффектов. Применение препарата в I и II триместре беременности и в период грудного вскармливания допустимо только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. Доза — 800 мг в 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно, курс — 10–15 дней, с переходом на прием внутрь по 400–800 мг 2 раза в сутки между приемами пищи в течение 4 недель.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является основным препаратом для лечения ПБЦП, ПСХ и других заболеваний печени, сопровождающихся синдромом холестаза, в том числе у беременных [5, 10, 11, 53, 54, 72]. УДХК — это гидрофильная липофобная нетоксичная третичная ЖК. На фоне ее приема существенно снижается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных ЖК, что предупреждает их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. УДХК обладает множеством положительных эффектов: цитопротекторным (встраивание УДХК в ФЛ-слой клеточной мембраны), холеретическим (вытеснение из пула гидрофобных токсических ЖК с их выведением в кишечник), антихолестатическим (препятствует поступлению токсических ЖК в печень благодаря конкурентному захвату их в подвздошной кишке), регенераторным (стимулирует митозы и регенерацию клеток печени), иммуномодулирующим (снижает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет аутоиммунные процессы), антитоксическим действием в отношении печени и нервной системы (нейропротекторное действие, торможение апоптоза), гипохолестеринемическим (снижает насыщение желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции

в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь), противоопухолевым (предотвращает специфические для рака толстой кишки клеточные мутации, стимулирует апоптоз в слизистой оболочке толстой кишки) [54].

В 1957 году был создан первый препарат УДХК, содержащий желчь бурых медведей, — Урсо 100 (1 капсула содержала 100 мг УДХК). В России этот препарат был зарегистрирован, но практически не поставлялся. В 1979 году в Германии синтезирован Урсофальк, который считается референтным препаратом: все формы УДХК сравниваются по биоэквивалентности именно с ним [21, 76]. К достоинствам Урсофалька относятся уменьшение цитолиза и холестаза, прямое антиапоптозное и иммуномодулирующее действие. Это единственный эффективный препарат для лечения ПБЦП (доказательность А) и ПСХ (доказательность В). Урсофальк может применяться у детей с момента рождения в виде суспензии; используется при холестатических заболеваниях печени у беременных (во II–III триместре), практически лишен побочных эффектов. Эффективность Урсофалька подтверждена обширной доказательной базой (степень доказательности А–В). Урсофальк является единственным гепатопротектором, рекомендованным FDA к применению у беременных (категория В) [21, 23]. К недостаткам препарата можно отнести преходящее послабление стула, что для беременных может оказаться даже полезным, и отсутствие лекарственной формы для парентерального введения. Однако согласно механизму действия УДХК должна приниматься именно внутрь. Во время беременности Урсофальк назначают из расчета 10–15 мг/кг в сутки, разделенные на 2–3 приема (со II триместра). Однако в случаях, когда попытка отмены Урсофалька ухудшает течение заболевания, препарат должен применяться на протяжении всего срока беременности. Именно на ранних стадиях беременности нервная система плода особенно чувствительна к воздействию токсических веществ. При нарастании холестаза во время беременности токсическим эффектом обладают прежде всего гидрофобные ЖК и билирубин, уровень которых повышается именно при прекращении приема УДХК.

При лечении АИЗП в период беременности используют базисные препараты: УДХК, ГКС, а также — по строгим показаниям — цитостатики [6]. К немедикаментозным методам лечения относятся исключение лекарств с гепатотоксическим действием; минимизирование физических нагрузок, переутомлений; исключение психотравмирующих ситуаций; отказ от физиотерапевтических процедур; диетические ограничения с исключением алкоголя, жирных сортов мяса, рыбы, птицы, грибов, консервов, копченостей, шоколада. Благоприятные условия для функционирования печени создает постельный режим.

Для лечения ПБЦП и ПСХ применяют Урсофальк в дозе 15 мг/кг в сутки, разделенные на 2–3 приема, энтеросорбенты, препараты кальция в сочетании с витамином D<sub>3</sub>. Назначают дезинтоксикационную терапию и антибактериальные средства

(пенициллины, цефалоспорины) — при наличии инфекционных осложнений.

При лечении АИГ в период беременности абсолютными показаниями для назначения ГКС, по мнению AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени), являются [75]: активность аланинаминотрансферазы — более 10 норм; аспаратаминотрансферазы — более 5 норм + содержание глобулинов — более 2 норм; мостовидные или мультиацинарные некрозы. Относительными показаниями к назначению ГКС являются боли в суставах, желтуха, повышенная усталость.

ГКС отнесены FDA к категории С [23]. Для применения в период беременности используют низкие и средние дозы (преднизолон — 20–30 мг в сутки). При назначении более высоких доз, особенно в I триместре, существует риск развития гипотрофии плода, замедления его роста, незаращения твердого неба и верхней губы. Критерием эффективности лечения является уровень сывороточных аминотрансфераз и глобулинов. Нужно отметить, что биохимическая ремиссия предшествует гистологической на 3–6 месяцев, поэтому после нормализации биохимических показателей крови лечение следует продолжать еще в течение 6–12 месяцев, после чего дозу ГКС постепенно снижают в течение 6 недель. Использование ГКС в период лактации также относительно безопасно. Применение будесонида при беременности не описано.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин (FDA категория D) при беременности используют по строгим показаниям [23]. Назначают их с крайней осторожностью и только при наличии высокой активности аутоиммунного процесса, не контролируемого приемом ГКС. При наступлении беременности цитостатики по возможности отменяют и заменяют ГКС. Если отмена азатиоприна или 6-меркаптопурина обуславливает повышение риска ухудшения течения заболевания, то их прием следует продолжить [6].

При лечении перекрестного синдрома (overlap syndrome) АИГ/ПБЦП (ПСХ) назначают преднизолон в дозе 20–30 мг в сутки на протяжении 3–6 месяцев и Урсофальк — по 15 мг/кг в сутки пожизненно.

6. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), как и другие аутоиммунные заболевания, при беременности чаще всего протекают благоприятно. Способность к зачатию у пациенток с неактивными ВЗК не отличается от общей популяции. При высокой активности болезни Крона и язвенного колита наблюдается вторичная аменорея, развиваются осложнения (свищи, абсцессы, спаечный процесс в малом тазу), препятствующие наступлению беременности. Женщины, страдающие ВЗК, составляют группу риска по невынашиванию беременности и гипотрофии плода. Однако на детей, родившихся в срок, ВЗК влияния не оказывают [24, 43]. Отрицательное влияние ВЗК на течение беременности проявляется только в том случае, если беременность наступает и протекает на фоне высокой активности воспалительного процесса в кишечнике. Характер течения ВЗК во время беременности зависит от степени активности воспалительного процесса на момент зачатия. Рецидивы

чаще возникают в I триместре, после абортів и родов, что объясняется колебаниями уровня кортизола. Прерывание беременности при обострении ВЗК нецелесообразно, поскольку может вызвать дальнейшее ухудшение процесса. Поддерживающая терапия ВЗК при наступлении беременности должна быть продолжена, так как повышение активности воспалительного процесса в кишечнике более опасно для плода, чем возможное побочное воздействие лекарственных препаратов. Неадекватная терапия обострения заболевания или недостаточные дозы лекарств более вредны плоду и матери, чем продолжение активной фармакотерапии.

Основная концепция медикаментозного лечения беременных с ВЗК: как можно меньше лекарственных препаратов при сохранении контроля над заболеванием [24, 36].

Сульфасалазин (FDA категория В) [23] проникает через плацентарный барьер, угнетает транспорт и метаболизм фолиевой кислоты. Препарат вытесняет билирубин из его связи с белком, что повышает риск возникновения ядерной желтухи плода, однако установлено, что концентрация билирубина в крови пуповины настолько незначительна, что риск развития желтухи ничтожен. Кроме того, многочисленные клинические наблюдения не выявили побочных эффектов при применении сульфасалазина у беременных. Назначают его в обычных терапевтических дозах вместе с фолиевой кислотой [24].

5-аминосалициловая кислота (Салофальк) включена FDA в категорию В [23], ее назначение в период беременности относительно безопасно при дозе 2–3 г в сутки. Многообразие лекарственных форм 5-аминосалициловой кислоты позволяет подобрать максимальную концентрацию в зоне поражения и уменьшить системную лекарственную нагрузку [32]. Кроме того, рН-независимый механизм высвобождения активного вещества из гранул, его равномерное распределение по толстой кишке и терапевтическая доза, не превышающая 3 г в сутки, дают Салофальку в гранулах преимущество при назначении в период беременности.

ГКС при ВЗК назначают в более высоких дозах (1–2 мг/кг), чем при АИЗП, поэтому повышается риск развития побочных эффектов (незаращение твердого неба и верхней губы, гипотрофия плода) [30, 46, 70].

Метронидазол (FDA категория В) [23, 43] эффективен при лечении активных форм болезни Крона и безопасен при назначении в низких дозах коротким курсом во II и III триместрах. При назначении в I триместре или при длительном применении в более высоких дозах увеличивается риск развития расщелины неба и верхней губы плода [30, 46, 70].

Инфликсимаб (Ремикейд) отнесен FDA к категории В [23, 24, 36]. Достоверных данных об отрицательном влиянии Ремикейда на течение беременности нет. Однако учитывая, что концентрация инфликсимаба в крови у новорожденного превышает его концентрацию в крови у матери, существует потенциальный риск иммуносупрессии у новорожденного и, как следствие, развития инфекционных заболеваний. Для минимизации побочных эффектов рекомендуется прекращение инфузии препарата в начале III триместра.

При планировании беременности у пациенток с ВЗК необходимо учитывать следующие моменты. Оптимальное время для зачатия — период стойкой ремиссии. До зачатия необходимо проводить определение и коррекцию дефицита витамина В<sub>12</sub>, железа, фолиевой кислоты. При наступлении беременности нужно продолжать поддерживающую терапию Салофальком в гранулах в дозе 1,5–2 г в сутки. Иммуносупрессоры следует отменить за 3 месяца до предполагаемой беременности.

Выбор метода родоразрешения определяется акушерской ситуацией с учетом риска повреждения в родах тазового дна и анального сфинктера. Пациенткам с наличием перианальных и ректальных поражений проводят кесарево сечение. Эпизиотомия проводится по строгим показаниям, так как повышает риск возникновения перианальных осложнений.

Врач, назначающий фармакотерапию беременной, несет персональную ответственность как за здоровье матери, так и за еще не рожденного младенца. Для минимизации риска отрицательного влияния лекарственных препаратов на развивающийся плод рекомендуется назначать во время беременности только оригинальные препараты, поскольку именно они, как правило, дают меньше побочных эффектов. Кроме того, использовать следует только те препараты, которые абсолютно необходимы!

#### Литература:

1. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э. К. Айламазяна, В. А. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Бурков С. Г. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2001. № 6(5). С. 12–15.
3. Бурков С. Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. Москва: КРОН-ПРЕСС, 1996.
4. Бурков С. Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. Москва: КРОН-ПРЕСС, 1990. С. 41–61.
5. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. Москва, 2012.
6. Еремина Е. Ю. Аутоиммунные заболевания печени и беременность. *Практическая медицина. Акушерство и гинекология. Лекции для врачей общей практики*. 2011. № 6(11).
7. Еремина Е. Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. *Гастроэнтерология*. СПб. 2011. № 4. С. 2–6.
8. Еремина Е. Ю. Панкреатит у беременных. *Практическая медицина. Гастроэнтерология. Лекции для врачей общей практики*. 2012. № 3(12).
9. Еремина Е. Ю., Машарова А. А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Саратов, 2009.

10. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Москва: М-Вести, 2001.
11. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Федоськина Е. А. Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных гепатитом С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 6. С. 17–21.
12. Игнатова Т. М. Заболевания печени у беременных. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009. № 2. С. 88–93.
13. Игнатова Т. М. Заболевания печени у беременных: Пособие для врачей. Москва, 2012.
14. Игнатова Т. М. Хронические заболевания печени у беременных (литературный обзор). *Терапевтический архив*. 2002. № 7(10). С. 55–59.
15. Игнатова Т. М. Хронический гепатит С и беременность. *Клиническая гепатология*. 2008. № 4(1). С. 3–9.
16. Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарственных средств при беременности и лактации: Справочное руководство. СПб.: БХВ — Санкт-Петербург, 1998.
17. Кирющенков А. П. Влияние вредных факторов на плод. Москва: Медицина, 1978.
18. Клиническая фармакология. Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. М. Брендел. Москва: Медицина, 1987. Т. 2.
19. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В. Т. Ивашкина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
20. Куликов А. В. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы): Практическое руководство. Екатеринбург, 2007.
21. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: Учебное пособие для врачей. Москва, 2012.
22. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Москва, 2005.
23. Манадеван Ю., Кейн С. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание)*. 2008. № 1(6). С. 426–431.
24. Методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у женщин репродуктивного возраста: Практическое руководство для врачей. Под ред. Г. А. Григорьевой. Москва, 2012.
25. Подымова С. Д. Внутривенный холестаза: патогенез и лечение адеметионином. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006. № 2. С. 67–70.
26. Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Москва, 2007.
27. Словоходов Е. К. Острый панкреатит при беременности. *Новый хирургический архив*. 2002. № 5(1).
28. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов. *Доктор*. 2001. № 2. С. 43–47.
29. Ушкалова Е. А. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин. *Гинекология*. 2001. № 3(3). С. 89–90.
30. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. *Клиническая медицина*. 2010. № 3. С. 12–15.
31. Циммерман Я. С., Воложанина Л. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2005. № 9. С. 16–24.
32. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., Третьякова Ю. И. Язвенный колит и болезнь Крона. *Клиническая медицина*. 2013. № 11. С. 27–33; № 12. С. 9–16.
33. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: пер. с англ. Москва, 1999.
34. Яковенко Э. П. Гептрал в лечении внутривенного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 1. С. 84–88.
35. Abu Musa A. A., Usta I. M., Rechdan J. B., Nassar A. H. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. *Pancreas*. 2006. Vol. 32. P. 227–228.
36. Beniada A., Benoist G., Maurel M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2005. Vol. 34. P. 581–588.
37. Brewer G. J., Johnson V. D., Dick R. D. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 364–370.
38. Browej N. H. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr. Hepat. Rep.* 2010. Vol. 9. P. 197–204.
39. Brunner G., Meyer H., Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 651–654.
40. Ching C., Lam S. Antacids: indications and limitations. *Drugs*. 1994. Vol. 47. P. 305–317.
41. Dean B. B., Crawley J. A., Schmitt C. M., Wong J., Ofman J. J. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. P. 1309–1317.
42. Diav Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21, No 3. P. 269–275.
43. Dignass A. Crohn's disease, ulcerative colitis and pregnancy. In: *Materials of Falk Symposium*. Freiburg, 2002. Vol. 51.
44. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin. Liver Dis.* 2007. Vol. 11. P. 945–963.
45. Hay J. E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008. Vol. 47, No 3. P. 1067–1076.
46. Heneghan M. A., Noris S. M., O'Grady J. G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 97–102.
47. Hernandez A., Petrov M. S., Brooks D. C. et al. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 1623–1627.
48. Jonas M. M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Intern.* 2009. Vol. 29, Suppl. 1. P. 133–139.

49. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 594–605.
50. Jover R., Pondosa X., Fabra R. et al. S-adenosyl-L-methionine prevents intracellular glutathione depletion by GSH-depleting drugs in rat and human hepatocytes. *Drug Invest*. 1992. Vol. 4, Suppl. 4. P. 46–53.
51. Kallen B. A. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1998. Vol. 105. P. 877–881.
52. Kallen B. A. Use of omeprazole during pregnancy — no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2001. Vol. 96, No 1. P. 63–68.
53. Kano M., Shoda J., Irimura T. et al. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipase A2 and mucin genes gallbladder and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones. *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 302–313.
54. Khare S., Cerda S., Wali R. K. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wild-type Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer. *Cancer Res*. 2003. Vol. 63, No 13. P. 3517–3523.
55. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000. Vol. 356, No 18. P. 1735–1736.
56. Lee N. M., Rady C. W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15, No 8. P. 897–906.
57. Lewis J. H., Weingold A. B. The committee on FDA-related matters for the American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am. J. Gastroenterol*. 1985. Vol. 80, No 11. P. 912–923.
58. Magee L. A., Inocencion G., Kambojt R. et al. Safety of first trimester exposure to histamine H<sub>2</sub>-blockers: a prospective cohort study. *Dig. Dis. Sci*. 1996. Vol. 41. P. 1145–1149.
59. Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association Institute Technical Review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. P. 283–311.
60. Nikfar S., Abdollahi M., Moretti M. E. et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations. A meta-analysis. *Dig. Dis. Sci*. 2002. Vol. 47, No 7. P. 1536–1529.
61. Norgard B., Fonager K., Sorensen H. T., Olsen J. Birth outcomes of woman with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am. J. Gastroenterol*. 2000. Vol. 95. P. 3165–3170.
62. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. P. 2114–2123.
63. Pembrey L., Newel M.-L., Tovo P.-A. The EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant woman and their children. *J. Hepatol*. 2005. Vol. 43. P. 515–525.
64. Pergam S. A., Wang C. C., Gardella C. M., Sandison T. G., Phipps W. T. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 199. P. 38–39.
65. Poupon R., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. E. Pregnancy in woman with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol*. 2005. Vol. 42. P. 418–419.
66. Richter J. E. gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Clin*. 2003. Vol. 32. P. 1–5.
67. Richter J. E., Kahrilas P. J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 96. P. 656–665.
68. Ruigomez A., Rodrigues L. A. G., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am. J. Epidemiol*. 1999. Vol. 150. P. 276–481.
69. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 17. P. 163–179.
70. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am. J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 101. P. 556–560.
71. Scott L. D. Gastrointestinal disease in pregnancy. In: Creasy W. J., Resnik R., eds. *Material-Fetal Medicine, Principles and Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
72. Silva R. Bilirubin-induced apoptosis in astrocytes is ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 1998. Vol. 28, No 4. P. 329A.
73. Solomon L., Abrams G., Dinner M., Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N. Engl. J. Med*. 1977. Vol. 296. P. 54–55.
74. Sternlieb I., Wilson S. Disease and pregnancy. *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 531–532.
75. Strassburg C. P., Manns M. P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis*. 2009. Vol. 29, No 3. P. 273–285.
76. Ursofalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005.
77. Yadav D., Pitchumoni C. S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 36. P. 54–62.
78. Yogeswaran K., Fung S. K. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J. Hepatol*. 2011. Vol. 17. P. 1–8.

УДК 618.3-06:616.33/.34]-085.243  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.06

## RU **Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности**

**Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Е. Н. Михалева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** беременность, гастроэнтерологическая патология, современная фармакотерапия

В статье рассмотрены возможности современной фармакотерапии различной гастроэнтерологической патологии беременных. Раскрыв причины тщательного контроля за назначением медикаментов беременным (талидомидная трагедия), авторы привели классификацию FDA безопасности лекарственных средств в зависимости от возможности их применения в период беременности (категории А, В, С, D, X). Перечислены физиологические изменения основных биохимических параметров у беременных, связанные с нейроэндокринными и обменными процессами. Подчеркнуты особенности терапии гастрозофагеальной болезни: наиболее оптимальным является назначение альгинатов и антацидов. Во время беременности невозможно проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, так же как и назначение М-холинолитиков, препаратов висмута, поэтому беременным, страдающим хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, могут быть рекомендованы антациды, альгинаты, сукральфат. Единственный ингибитор протонной помпы, доказавший свою безопасность во время беременности, — оригинальный омепразол. Обострение хронического панкреатита является показанием к госпитализации беременной в стационар терапевтического профиля, тогда как острый панкреатит необходимо лечить в условиях хирургического стационара после предварительного родоразрешения. Рассмотрены особенности поражения гепатобилиарной системы во время беременности, подчеркнута возможность вынашивания плода при аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите. Перечислены показания к назначению различных гепатопротекторов, глюкокортикостероидов. Указаны схемы ведения беременных с воспалительными заболеваниями кишечника с преимущественным назначением сульфасалазина, 5-аминосалициловой кислоты, стероидов, инфликсимаба.

УДК 618.3-06:616.33/.34]-085.243  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.06

## UA **Можливості фармакотерапії при лікуванні гастроентерологічних захворювань під час вагітності**

**Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Є. Н. Михальова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня № 2 ім. Ф. Х. Граля, Перм, Росія

**Ключові слова:** вагітність, гастроентерологічна патологія, сучасна фармакотерапія

У статті розглянуті можливості сучасної фармакотерапії різної гастроентерологічної патології вагітних. Розкривши причини ретельного контролю за призначенням медикаментів вагітним (талідомідна трагедія), автори навели класифікацію FDA безпеки лікарських засобів залежно від можливості їх застосування під час вагітності (категорії А, В, С, D, X). Перераховано фізіологічні зміни основних біохімічних параметрів у вагітних, пов'язані з нейроендокринними і обмінними процесами. Підкреслені особливості терапії гастрозофагеальної хвороби: найбільш оптимальним є призначення альгінатів і антацидів. Під час вагітності неможливе проведення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, так само як і призначення М-холінолітиків, препаратів висмуту, тому вагітним, які страждають на хронічний гастрит і виразкову хворобу шлунка, дванадцятипалої кишки, можуть бути рекомендовані антациди, альгінати, сукральфат. Єдиний інгібітор протонної помпи з доведеною безпекою під час вагітності — оригінальний омепразол. Загострення хронічного панкреатиту є показанням до госпіталізації вагітної в стаціонар терапевтичного профілю, тоді як гострий панкреатит необхідно лікувати в умовах хірургічного стаціонару після попереднього розродження. Розглянуто особливості ураження гепатобіліарної системи під час вагітності, підкреслена можливість виношування плоду при аутоімунному гепатиті, первинному біліарному цирозі, первинному склерозуючому холангіті. Перераховано показання до призначення різних гепатопротекторів, глюкокортикостероїдів. Вказані схеми ведення вагітних із запальними захворюваннями кишечника з переважним призначенням сульфасалазину, 5-аміносалицилової кислоти, стероїдів, інфліксимабу.

**EN Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy****Ya. S. Tsymmerman<sup>1</sup>, E. N. Mikhaleva<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia<sup>2</sup>City Clinical Hospital No 2 n. a. F. H. Gral, Perm, Russia**Key words:** pregnancy, gastroenterological pathology, modern pharmacotherapy

The article discusses the possibilities of modern pharmacotherapy of various gastroenterological pathologies of pregnant women. Having revealed the reasons for careful monitoring of prescribing drugs to pregnant women (thalimidomide tragedy), the authors cited the FDA classification of drug safety depending on the possibility of their use during pregnancy (A, B, C, D, X categories). Physiological changes in the basic biochemical parameters in pregnant women associated with neuroendocrine and metabolic processes are listed. Features of treatment of

gastroesophageal disease are emphasized: the most optimal is the appointment of alginates and antacids. During pregnancy, *Helicobacter pylori* eradication therapy is impossible, as well as the appointment of M-anticholinergics, bismuth preparations, therefore, antacids, alginates, sucralfate may be recommended for pregnant women suffering from chronic gastritis and gastric ulcer, duodenal ulcer. The only one proton pump inhibitor proven to be safe during pregnancy is the original omeprazole. Exacerbation of chronic pancreatitis is an indication for hospitalization of a pregnant woman in a hospital with a therapeutic profile, while acute pancreatitis must be treated in a surgical hospital after preliminary delivery. Features of damage to the hepatobiliary system during pregnancy are considered, possibility of bearing the fetus in autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis is emphasized. Indications for the appointment of various hepatoprotectors, glucocorticosteroids are listed. Management schemes for pregnant women with inflammatory bowel diseases are indicated with the primary use of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, steroids, infliximab.

# Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у ВИЧ-инфицированных

**В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, А. В. Вербанов, О. В. Гаус**

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирус иммунодефицита человека, метаболический синдром, антиретровирусная терапия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и, следовательно, является новой причиной цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы среди населения всего мира [8, 49]. Кроме того, НАЖБП связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7, 73], которые в настоящее время являются основной проблемой долгосрочного лечения инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [15].

Распространенность НАЖБП во всем мире в значительной степени зависит от географического района: она колеблется от 8,7% в Нигерии [34] до 42% в Китае [11]. Такие огромные различия в распространенности, вероятно, обусловлены генетическими факторами и различным образом жизни, особенно диетическими привычками. Ожирение является установленной причиной первичной НАЖБП [9]; сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и метаболический синдром часто связаны с НАЖБП, в то время как роль пола и расы противоречива [42]. Однако мужской пол, латиноамериканское происхождение, а также европеоидная раса, как правило, тесно связаны с формированием НАЖБП [18, 49].

Распространенность НАЖБП у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), была продемонстрирована с помощью биопсии печени у пациентов с нарушениями функции печени, и было установлено, что она повышена (>50%) с высоким процентом формирования НАСГ [2, 16, 30, 31]. Распространенность НАЖБП у ЛЖВ, оцениваемая различными методами визуализации (ультразвуковое исследование, эластография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная спектроскопия), варьирует от 13% до 58,6% во всех опубликованных исследованиях. Различные диагностические методы определения НАЖБП и различные критерии отбора пациентов могут оправдать этот широкий диапазон распространенности [19, 23, 24, 39]. Еще более усугубляет проблему то, что лишь немногие исследования изучали распространенность НАЖБП у ЛЖВ, сравнивая их с контрольной группой ВИЧ-инфицированных лиц. Большинство из

этих исследований выявили сравнимый или более низкий уровень распространенности стеатоза печени у ЛЖВ по сравнению с неинфицированными лицами [26, 40], тогда как НАСГ, при оценке, был более распространенным у ЛЖВ [29, 50].

НАЖБП определяется как наличие жира в более чем 5% гепатоцитов при отсутствии других вторичных причин, таких как употребление алкоголя, наследственные расстройства (например, болезнь Вильсона, гемохроматоз), стеатогенные препараты (например, амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды, вальпроат) или вирусный гепатит (особенно связанный с генотипом 3 гепатита С (HCV)) [9]. НАСГ определяется как наличие стеатоза печени и воспаления с повреждением гепатоцитов, с фиброзом или без него [9]. Простой стеатоз может прогрессировать до НАСГ и развиваться до прогрессирующего фиброза.

Биопсия печени является золотым стандартом для диагностики НАЖБП и НАСГ [3], но процедура инвазивна и небезопасна, и могут возникнуть ошибки выборки. По этим причинам в последние годы было предложено много неинвазивных методов диагностики стеатоза печени. Ультразвуковое исследование является точным при обнаружении умеренно-тяжелого стеатоза (т. е. накопление жира >30%) с чувствительностью >80% и специфичностью >95% [5, 51], в то время как при слабом стеатозе сообщаемая чувствительность составляет <67% со специфичностью <93% по сравнению с биопсией печени [21, 48]. Транзиторная эластография с обнаружением контролируемого параметра ослабления (КПО) была недавно подтверждена для обнаружения стеатоза печени. КПО тесно коррелирует со стеатозом и чувствительностью/специфичностью  $\geq 90\%$  [41]. Однако некоторые недавние исследования, сравнивающие КПО с гистологией печени или магнитно-резонансной спектроскопией, выявили значительную частоту ложноположительных результатов у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и/или сахарным диабетом, где КПО использовался в качестве единственного

диагностического инструмента [20, 38]. КТ с расчетом соотношения печени и селезенки продемонстрировала чувствительность и специфичность выше 72% и 91% соответственно для выявления умеренного/тяжелого стеатоза [21, 36]. Магнитно-резонансная спектроскопия может обнаружить легкий стеатоз (накопление жира более 5%) с чувствительностью и специфичностью >80% [6, 45]. Таким образом, благодаря высокой точности и воспроизводимости [6, 45], этот метод был предложен в качестве нового золотого стандарта среди методов визуализации для выявления стеатоза печени.

Определение первичной НАЖБП и НАСГ включает вторичные причины стеатоза печени. Однако в большинство исследований часто включаются пациенты с тяжелым алкоголизмом, сахарным диабетом и дислипидемией, что вызывает дополнительные трудности.

Продольные исследования прогрессирования стеатоза у ЛЖВ, доступные в настоящее время, показывают противоречивые результаты. Недавно проведенные исследования [37] сообщили о частоте прогрессирования 37,8 и 21,9 на 100 человек в год (при медиане наблюдения 15,4 месяца) стеатоза печени у ЛЖВ по сравнению с пациентами с коинфекцией ВИЧ-ВГС. Это исследование не было разработано для изучения различий в прогрессии между ЛЖВ и ВИЧ-ВГС коинфицированных, поэтому эти результаты были получены после вторичного анализа. Тем не менее, позитивность в отношении антител к ВГС была зарегистрирована у 140 пациентов (44,7%), причем примерно у 60% пациентов обнаруживалась РНК ВГС. Медианная жесткость печени и КПО составили соответственно 6,1 кПа (4,7–10,6) и 246 дБ/м (208–284). В исследовании Macías et al. [29] не наблюдали значительного изменения КПО (с 37% до 39%) в течение 12 месяцев наблюдения в выборке ЛЖВ, которая включала высокую долю пациентов с положительными HCV-антителами (242, 74%) и выявляемыми HCV-вирусными нагрузками у 152 (58,5%) исследуемых на исходном уровне. Не было обнаружено различий в стеатозе печени, измеренном КПО, у моноинфицированных ВИЧ-пациентов по сравнению с пациентами с положительными антителами к HCV. Медианная жесткость печени и КПО составляли 6,9 кПа (IQR 4,9–11,1) и 221 дБ/м (IQR 196–252) соответственно.

Расхождения между результатами исследований различных авторов могут быть связаны со значительно различающейся распространенностью стеатоза на исходном уровне. Можно утверждать, что прогрессирование стеатоза происходит быстрее у пациентов с документированным накоплением жира в печени. Другим объяснением расхождений может быть более длительный период с момента установления диагноза ВИЧ у пациентов, участвующих в исследовании [37]: в среднем 15 лет ВИЧ-инфекции (IQR 8–22), с предыдущим применением ставудина и диданозина – 22% и 11,2% соответственно. Более длительное воздействие антиретровирусной терапии (АРТ) и D-препаратов может объяснить высокую распространенность стеатоза в этом образце.

В другом исследовании [29] промежуток времени с момента установления диагноза ВИЧ и воздействия «старых» нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в прошлом не был указан. В обоих исследованиях ИМТ был независимым фактором развития НАЖБП.

Непосредственное влияние ВИЧ на стеатоз печени было продемонстрировано либо путем инфицирования звездчатых клеток печени, либо путем стимулирования аномальной экспрессии SREBP-1 и PPAR $\gamma$  [22]. Микробная транслокация, признанная важным шагом в патогенезе иммунной активации, связанной с ВИЧ, может стать одним из триггеров развития НАСГ, способствуя воспалению за счет увеличения проницаемости кишечного барьера для бактериальных продуктов и эндотоксинов [25, 52]

Аномальное распределение жира и повышенное висцеральное ожирение, обычно включаемые в синдром липодистрофии, широко представлены у ЛЖВ [6, 17]. Висцеральное ожирение является фактором риска для стеатоза печени и НАСГ [35, 47]. Исследования по оценке НАЖБП и НАСГ у ЛЖВ с липодистрофией выявили повышенное содержание жира в печени и стеатогепатит по отношению к ЛЖВ без липодистрофии [29]. Последние данные показали значительное увеличение массы тела у ЛЖВ [1], что способствует увеличению риска НАЖБП и НАСГ при ВИЧ-инфекции.

#### *Антиретровирусное лечение*

Роль класса НИОТ, а также возможная роль АРТ была обнаружена в двух исследованиях, основанных на биопсии печени [2, 30]. Развитие НАЖБП в связи с лечением НИОТ было продемонстрировано в исследованиях с использованием КТ [13, 40]. D-препараты и аналоги тимидина связаны с развитием липодистрофии и инсулинорезистентности [44], тогда как инсулинорезистентность, в свою очередь, является одним из патогенетических механизмов, ответственных за развитие НАЖБП и НАСГ [10]. В настоящее время только одно исследование оценило эффект переключения режима АРТ на улучшение течения НАЖБП у ЛЖВ: результаты показали значительное снижение тяжести НАЖБП, измеренное с помощью КПО, при переходе с эфавиренца (EFV) на ралтегравир (RAL) [28]. Сообщаемыми причинами этого значительного снижения были улучшение метаболического профиля RAL по отношению к EFV [32] и прямой эффект EFV при развитии стеатоза печени [4].

#### **Заключение**

Распространенность НАЖБП и НАСГ значительно отличается в оцененных исследованиях этого обзора литературы в зависимости от выбора пациентов и диагностических инструментов. Наличие сахарного диабета или инсулинорезистентности, высокого ИМТ и дислипидемии являются известными факторами риска для НАЖБП и НАСГ в общей популяции [9] и у ЛЖВ. В настоящее время нет четких доказательств того, что НАЖБП в равной степени или более присутствует у ЛЖВ по сравнению с ВИЧ-неинфицированным населением. И все же данные свидетельствуют о том, что НАСГ более распространена у ЛЖВ. Существует множество причин,

об'ясняючих збільшення розповсющеності НАСГ у ЛЖВ. Во-перших, микробна транслокація може бути одним з триггерів розвитку НАСГ [25, 52]. Крім того, було продемонстровано пряме впливання ВІЧ і антиретровірусних препаратів на стеатоз печінки [22]. Вплив НІОТ [2, 13, 40] і більш тривалий період після встановлення діагнозу ВІЧ [23, 37] були зареєстровані як фактори ризику НАЖБП у ЛЖВ, а дисліпидемія і метаболічний синдром, все ще широко розповсющені серед пацієнтів з ВІЧ, являються відомими факторами ризику НАЖБП [4]. Лише в рідких випадках дослідження аналізували вплив факторів оточуючої середовища, таких як склад раціону [30] і порушення сну, які, як

було показано, корреливали з НАЖБП і НАСГ [10]. Приймаючи до уваги дослідження, що оцінюють прогресування НАЖБП, можна утвердити, що через високу розповсющеність НАСГ у ЛЖВ розвиток НАЖБП може прогресувати швидше у цих пацієнтів, незалежно від комбінованої інфекції ВІЧ, і що класичні фактори ризику, такі як високий ІМТ, можуть сприяти швидкій прогресії по відношенню до населення в цілому. Для оцінки навантаження НАСГ у ЛЖВ і його прогресування необхідні більш масштабні і якісні дослідження. Крім того, було б цілком раціонально використовувати комбінований діагностичний підхід, щоб мінімізувати розходження, що виникають через різницю в діагностичних інструментах.

### Література:

- Achhra A. C., Mocroft A., Reiss P. et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. *HIV Med.* 2016. Vol. 17, No 4. P. 255–268.
- Akhtar M. A., Mathieson K., Arey B. et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 20, No 12. P. 1194–1204.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, No 16. P. 1221–1231.
- Apostolova N., Blas-Garcia A., Esplugues J. V. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond pol-gamma inhibition. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 32, No 12. P. 715–725.
- Borges V. F., Diniz A. L., Cotrim H. P. et al. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J. Clin. Ultrasound.* 2013. Vol. 41, No 1. P. 18–25.
- Brown T. T., Xu X., John M. et al. Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV-infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and HIV-uninfected controls: a substudy of the multicenter AIDS cohort study. *AIDS Res. Ther.* 2009. No 6. P. 1–8.
- Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, Suppl. 1. S. 47–64.
- Bzowej N. H. Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2018. Vol. 23, No 2. P. 169–174.
- Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American gastroenterological association, American association for the study of liver diseases, and American college of gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142, No 7. P. 1592–1609.
- Diehl A. M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, No 21. P. 2063–2072.
- Fung J., Lee C. K., Chan M. et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese – results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int.* 2015. Vol. 35, No 2. P. 542–549.
- Guaraldi G., Lonardo A., Ballestri S. et al. Human immunodeficiency virus is the major determinant of steatosis and hepatitis C virus of insulin resistance in virus-associated fatty liver disease. *Arch. Med. Res.* 2011. Vol. 42, No 8. P. 690–697.
- Guaraldi G., Squillace N., Stentarelli C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47, No 2. P. 250–257.
- Hadigan C., Liebaw J., Andersen R. et al. Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007. Vol. 46, No 3. P. 312–317.
- Hsue P. Y. Mechanisms of cardiovascular disease in the setting of HIV infection. *Can. J. Cardiol.* 2019. Vol. 35, No 3. P. 238–248.
- Ingiliz P., Valantin M. A., Duvivier C. et al. Liver damage underlying unexplained transaminase elevation in human immunodeficiency virus-1 mono-infected patients on antiretroviral therapy. *Hepatology.* 2009. Vol. 49, No 2. P. 436–442.
- Joy T., Keogh H. M., Hadigan C. et al. Relation of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008. Vol. 47, No 2. P. 174–184.
- Kalia H. S., Gaglio P. J. The prevalence and pathobiology of nonalcoholic fatty liver disease in patients of different races or ethnicities. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20, No 2. P. 215–224.
- Kardashian A., Ma Y., Scherzer R. et al. Sex differences in the association of HIV infection with hepatic steatosis. *AIDS.* 2017. Vol. 31, No 3. P. 365–373.
- Karlas T., Petroff D., Sasso M. et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66, No 5. P. 1022–1030.
- Lee S. S., Park S. H., Kim H. J. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52, No 4. P. 579–585.
- Lemoine M., Barbu V., Girard P. M. et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR $\gamma$  is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS.* 2006. Vol. 20, No 3. P. 387–395.

23. Li Vecchi V., Soresi M., Giannitrapani L. et al. Prospective evaluation of hepatic steatosis in HIV-infected patients with or without hepatitis C virus co-infection. *Int. J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 16, No 5. P. e397–402.
24. Lombardi R., Sambatakou H., Mariolis I. et al. Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48, No 12. P. 1471–1477.
25. Lozupone C. A., Rhodes M. E., Neff C. P. et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes.* 2014. Vol. 5, No 4. P. 562–570.
26. Lui G., Wong V. W., Wong G. L., et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44, No 4. P. 411–421.
27. Macias J., Gonzalez J., Tural C. et al. Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014. Vol. 28, No 9. P. 1279–1287.
28. Macias J., Mancebo M., Merino D. et al. Changes in liver steatosis after switching from efavirenz to raltegravir among human immunodeficiency virus-infected patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 65, No 6. P. 1012–1019.
29. Macias J., Real L. M., Rivero-Juarez A. et al. Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2016. Vol. 17, No 10. P. 766–773.
30. Mohammed S. S., Aghdassi E., Salit I. E. et al. HIV-positive patients with nonalcoholic fatty liver disease have a lower body mass index and are more physically active than HIV-negative patients. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007. Vol. 45, No 4. P. 432–438.
31. Morse C. G., McLaughlin M., Matthews L. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 60, No 10. P. 1569–1578.
32. Nguyen A., Calmy A., Delhumeau C. et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS.* 2011. Vol. 25, No 12. P. 1481–1487.
33. Nishijima T., Gatanaga H., Shimbo T. et al. Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 1. P. e87596.
34. Onyekwere C. A., Ogbera A. O., Balogun B. O. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community. *Ann. Hepatol.* 2011. Vol. 10, No 2. P. 119–124.
35. Park B. J., Kim Y. J., Kim D. H. et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23, No 6. P. 900–907.
36. Park S. H., Kim P. N., Kim K. W. et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006. Vol. 239, No 1. P. 105–112.
37. Pembroke T., Deschenes M., Lebouche B. et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67, No 4. P. 801–808.
38. Price J. C., Dodge J. L., Ma Y. et al. Controlled attenuation parameter and magnetic resonance spectroscopy-measured liver steatosis are discordant in obese HIV-infected adults. *AIDS.* 2017. Vol. 31, No 15. P. 2119–2125.
39. Price J. C., Ma Y., Scherzer R. et al. Human immunodeficiency virus-infected and uninfected adults with non-genotype 3 hepatitis C virus have less hepatic steatosis than adults with neither infection. *Hepatology.* 2017. Vol. 65, No 3. P. 853–863.
40. Price J. C., Seaberg E. C., Latanich R. et al. Risk factors for fatty liver in the multicenter AIDS cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109, No 5. P. 695–704.
41. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. Vol. 36, No 11. P. 1825–1835.
42. Sayiner M., Koenig A., Henry L. et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20, No 2. P. 205–214.
43. Sfikas G. B. C., Tassios K., Kaitanidis K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients without viral hepatitis what can we do about their cardiovascular risk? *Hel. J. Atherosclerosis.* 2016. Vol. 7, No 1. P. 5–12.
44. Shlay J. C., Visnegarwala F., Bartsch G. et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 38, No 2. P. 147–155.
45. Sterling R. K., Smith P. G., Brunt E. M. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 47, No 2. P. 182–187.
46. Sulyok M., Makara M., Rupnik Z. et al. Hepatic steatosis in individuals living with HIV measured by controlled attenuation parameter: a cross-sectional study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 27, No 6. P. 679–685.
47. van der Poorten D., Milner K. L., Hui J. et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology.* 2008. Vol. 48, No 2. P. 449–457.
48. van Werven J. R., Marsman H. A., Nederveen A. J. et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1HMR spectroscopy. *Radiology.* 2010. Vol. 256, No 1. P. 159–168.
49. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34, No 3. P. 274–285.

50. Vodkin I., Valasek M. A., Bettencourt R. et al. Clinical, biochemical and histological differences between HIV-associated NAFLD and primary NAFLD: a case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 41, No 4. P. 368–378.
51. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index

for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009. Vol. 192, No 4. P. 909–914.

52. Zilberman-Schapira G., Zmora N., Itav S. et al. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection. *BMC Med.* 2016. Vol. 14, No 1. P. 83.

УДК 616.36-003.826-036.1:[616.98:578.828ВИЧ]  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.07

УДК 616.36-003.826-036.1:[616.98:578.828ВИЧ]  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.07

**RU Особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у ВИЧ-инфицированных**

**В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, А. В. Вербанов, О. В. Гаус**

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирус иммунодефицита человека, метаболический синдром, антиретровирусная терапия

В представленной статье отражены особенности течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у ВИЧ-инфицированных лиц. Отмечено, что длительная антиретровирусная терапия и использование D-препаратов может объяснить высокую распространенность стеатоза в данной категории пациентов. Рассмотрены результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших непосредственное влияние ВИЧ на стеатоз печени путем инфицирования звездчатых клеток печени, стимуляции аномальной экспрессии SREBP-1 и PPAR $\gamma$ . Отмечена роль ВИЧ-опосредованной микробной транслокации в качестве одного из триггеров развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), способствующей хроническому воспалению за счет увеличения проницаемости кишечного барьера для бактериальных продуктов и эндотоксинов. Представлены данные, подтверждающие высокую распространенность аномального распределения жира и висцерального ожирения (составные части синдрома липодистрофии) в когорте ВИЧ-инфицированных лиц. Отмечена высокая распространенность стеатоза и стеатогепатита у ВИЧ-инфицированных пациентов с липодистрофией по сравнению с ВИЧ-инфицированными больными без явлений липодистрофии. Представлены данные, демонстрирующие высокую распространенность НАСГ у ВИЧ-инфицированных лиц. Констатируется высокая скорость прогрессирования НАЖБП в когорте ВИЧ-инфицированных, независимо от наличия/отсутствия сочетанной вирусной инфекции (хронический гепатит С). Установлено, что классические факторы риска НАЖБП (высокий индекс массы тела, дислипидемия, метаболический синдром) могут способствовать быстрой прогрессии заболевания у лиц, живущих с ВИЧ, по сравнению с представителями общей популяции.

**UA Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у ВІЛ-інфікованих**

**В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, А. В. Вербанов, О. В. Гаус**

Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, вірус імунодефіциту людини, метаболічний синдром, антиретровірусна терапія

У представленій статті висвітлено особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у ВІЛ-інфікованих осіб. Відзначено, що тривала антиретровірусна терапія і використання D-препаратів може пояснити високу поширеність стеатозу у даній категорії пацієнтів. Розглянуто результати експериментальних досліджень, що продемонстрували безпосередній вплив ВІЛ на стеатоз печінки шляхом інфікування зірчастих клітин печінки, стимуляції аномальної експресії SREBP-1 і PPAR $\gamma$ . Відзначено роль ВІЛ-опосередкованої микробної транслокації як одного з тригерів розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що сприяє хронічному запаленню за рахунок збільшення проникності кишкового бар'єру для бактеріальних продуктів і ендотоксинів. Представлені дані, що підтверджують високу поширеність аномального розподілу жиру і вісцерального ожиріння (складові частини синдрому ліподистрофії) у когорті ВІЛ-інфікованих осіб. Відзначено високу поширеність стеатозу і стеатогепатиту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ліподистрофією у порівнянні з ВІЛ-інфікованими хворими без явищ ліподистрофії. Представлені дані, що демонструють високу поширеність НАСГ у ВІЛ-інфікованих осіб. Констатована висока швидкість прогресування НАЖХП у когорті ВІЛ-інфікованих, незалежно від наявності/відсутності поєднаної вірусної інфекції (хронічний гепатит С). Встановлено, що класичні фактори ризику НАЖХП (високий індекс маси тіла, дисліпідемія, метаболічний синдром) можуть сприяти швидкій прогресії захворювання у осіб, що живуть з ВІЛ, у порівнянні з представниками загальної популяції.

**EN Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected individuals****V. A. Akhmedov, N. F. Mamedova, A. V. Verbanov,  
O. V. Gaus**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, human immunodeficiency virus, metabolic syndrome, antiretroviral therapy

This article reflects the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in HIV-infected individuals. It is noted that long-term antiretroviral therapy and the use of D-drugs can explain the high prevalence of steatosis in this category of patients. The results of experimental studies that demonstrate the direct effect of HIV on liver steatosis by infection of stellate liver cells, stimulation of abnormal expression of SREBP-1 and PPAR $\gamma$  are considered. The role of HIV-mediated microbial transloca-

tion as one of the triggers for the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which contributes to chronic inflammation due to an increase in the permeability of the intestinal barrier to bacterial products and endotoxins, is noted. Data are presented confirming the high prevalence of the abnormal distribution of fat and visceral obesity (components of lipodystrophy syndrome) in a cohort of HIV-infected individuals. There was a high prevalence of steatosis and steatohepatitis in HIV-infected patients with lipodystrophy as compared with HIV-infected patients without lipodystrophy. Data showing the high prevalence of NASH in HIV-infected individuals are presented. A high rate of progression of NAFLD in a cohort of HIV-infected individuals was observed, regardless of the presence/absence of a combined viral infection (chronic hepatitis C). It has been established that the classic risk factors for NAFLD (high body mass index, dyslipidemia, metabolic syndrome) can contribute to the rapid progression of the disease in people living with HIV, compared with representatives of the general population.

# Патоморфологические аспекты диагностики и лечения острого холецистита

**В. И. Мамчич, Е. А. Дядык, С. Я. Радкевич, М. А. Чайка**

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

**Ключевые слова:** патоморфологические исследования, гистологические изменения, стенка желчного пузыря, острый холецистит, деструктивные формы холецистита

Острый холецистит (ОХ) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости, уступающее только острому аппендициту, а по количеству операций у больных старше 50 лет значительно превосходящее его [1, 6–8, 13].

По статистическим данным ВОЗ у 10–25% взрослого населения диагностируется желчнокаменная болезнь (ЖКБ), которая, в свою очередь, в 15–20% случаев осложняется ОХ. Однако ОХ выходит за пределы ЖКБ, как и последняя «шире» острых воспалительных процессов билиарной системы [2]. По современной международной классификации, ОХ — это острое воспаление стенки желчного пузыря (ЖП), обусловленное обструкцией протока механическими, химическими, сосудистыми или бактериальными воспалительными факторами [15].

По классической схеме Людвиг Ашофа (L. Aschoff, 1909), острый катаральный холецистит развивается в течение 12–24 часов от начала заболевания, острый флегмонозный холецистит — до 48 часов, острый гангренозный — до 72 часов, перфорация ЖП — более 3 суток. Данная схема соответствует наиболее распространенной форме заболевания — острому калькулезному обтурационному холециститу, где на фоне обтурации пузырного протока ЖП аэробная и анаэробная инфекция поэтапно вызывает деструкцию его стенки. Однако ОХ — это полиэтиологическое заболевание с патогенетическими особенностями, влияющими на лечебную и хирургическую практику [5].

Макроскопическое и патоморфологическое исследование удаленного ЖП у больных ОХ вносит существенную коррекцию в ведение послеоперационного периода: антибиотикопрофилактика при остром катаральном холецистите, эскалационная антибиотикотерапия при флегмонозном холецистите, деэскалационная (максимальная) антибиотикотерапия при гангренозном и перфоративном холециститах [11, 12, 14].

Острый бескаменный холецистит (ОБХ) впервые описал Ридель (Ridel) в 1903 году, отмечается в 8–15% случаев от всех форм ОХ при проходимом (незаблокированном) пузырном протоке ЖП. В патогенезе ОБХ основная роль отводится

нейрогуморальным нарушениям, вегетососудистой дистонии, нейровисцеральным факторам, стрессовым и психогенным воздействиям [4].

При ОБХ встречаются как катаральные, так и деструктивные формы ОХ. Лечебная и хирургическая практика зависит от степени деструктивных изменений в стенке ЖП, определяемых по клиническим и инструментальным данным (ультразвуковое исследование, данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

В 15–20% случаев ОХ не связан с обтурацией пузырного протока желчным конкрементом — ОБХ и особые формы, где даже наличие конкрементов не приводит к блокаде ЖП — ферментативные, эмфизематозные (газовые), сосудистые и посттравматические («вторичные») холециститы. Выявление данных особых форм ОХ — не полностью решенная проблема патоморфологии [4].

Острый ферментативный холецистит (ОФХ) — особая форма заболевания, где в этиологии и патогенезе ведущая роль отводится не элементам застоя и инфекции, а активированным ферментам поджелудочной железы. ОФХ впервые описан Керте (Korte) в 1904 году и Дьелафуа (Dieulafoy) в 1907 году. Т. В. Шаак (1974) в отечественной литературе детально проанализировала ОФХ как новую нозологическую единицу. Макроскопически при ОФХ ЖП не напряжен. Морфологические изменения стенки ЖП при ОФХ — очаговый некроз без перфорации стенки ЖП (возникает не прободной, а пропотной желчный перитонит). ОФХ встречается в 12–13% всех случаев острого деструктивного холецистита.

Острый сосудистый холецистит возникает при выраженном остром тромбозе или эмболии пузырной артерии ЖП. Заболевание может развиваться в 10–15% случаев на фоне ЖКБ без обструкции пузырного протока. Острый сосудистый холецистит составляет около 2% от всех деструктивных форм ОХ.

Острый эмфизематозный холецистит (ОЭХ, синонимы: острый газовый холецистит, пиопневмохолецистит, газовая флегмона ЖП) впервые описал Stolz в 1901 году. Газ наполняет и раздувает не только ЖП, но и сопровождается субмукозной

диффузией газа в стенку ЖП и окружающих тканей. К газообразующей флоре относят неклостридиальные анаэробы, *Escherichia coli* (при сахарном диабете) и некоторые другие бактерии. При ОЭХ гангрена ЖП возникает в 30 раз чаще, а перфорация — в 5 раз чаще, чем при остром обтурационном холецистите. При макроскопическом исследовании удаленного ЖП при пальпации отмечается характерный хруст газосодержащей стенки.

Острый посттравматический холецистит (ОПТХ). Синонимы: «вторичный» острый холецистит, стрессовый холецистит. Первое описание ОХ как осложнение раннего послеоперационного периода принадлежат Duncan (1844), Kocher и Matti (1906). В 1947 году F. Glenn выделил возникновение ОХ в послеоперационном периоде как самостоятельную нозологическую единицу. Собирательный термин «вторичный» ОХ ввел K. Meissner (1975) для заболевания, развивающегося после травм, ожогов, сложных операций, стрессовых ситуаций. ОПТХ — в 92% случаев бескаменный, в 8% — калькулезный. Деструкция ЖП при ОПТХ возникает у 78–90% больных. При макроскопическом исследовании удаленного ЖП, как правило, — острое язвенное поражение вплоть до перфорации без признаков хронического воспаления.

Специфические (инфекционные) формы ОХ включают редкие формы ОХ как осложнение брюшного тифа, дизентерии, сальмонеллеза. ОХ как осложнение брюшного тифа описал Анри Мондор (Henry Mondor, 1934). Перфорации ЖП, как правило, множественные, при брюшном тифе чаще встречаются на 3-й неделе заболевания без выраженного («кинжального») болевого синдрома.

К редким в нашем регионе паразитарным формам относят описторхоз, альвеококкоз, амебиаз, аскаридоз, лямблиоз. При патоморфологическом исследовании удаленного ЖП выявляются иммунно-аллергические изменения.

#### Материалы и методы

За период с 2016 по 2018 годы включительно в клинику кафедры хирургии и проктологии НМАПО имени П. Л. Шупика на базе Киевской областной клинической больницы госпитализировано 287 больных с диагнозом ОХ, из которых 266 (93,6%) оперированы.

В диагностике ОХ использованы общеклинические методы, ультразвуковое исследование, рентгенологические методы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, мини-инвазивные методы, оперативные методы, преимущественно лапароскопические вмешательства, до 10% — лапаротомные операции [9, 10].

Морфологическому исследованию подвергались удаленные ЖП. Патоморфологическое исследование проводилось на базе кафедры патологической и топографической анатомии НМАПО имени П. Л. Шупика. Фрагменты стенки ЖП фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (рН 7,4) в течение 24–36 часов. После фиксации в формалине материал промывали в проточной воде, препараты обезживали путем

проведения через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. С парафиновых блоков на ротационном микротоме HM 325 (ThermoShandon, Великобритания) делали серийные гистологические срезы толщиной 4–5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и по методу Вейгерта (для верификации эластичности волокон (ElasticStainKit).

Микроскопическое исследование и фотоархивирование проводили с использованием светооптических микроскопов Zeiss (Германия) с системой обработки данных AxioImager. А2 при увеличении объектов  $\times 5$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ , бинокулярной насадки 1,5 и очков 10 с камерой ERc 5s [3].

#### Результаты и обсуждение

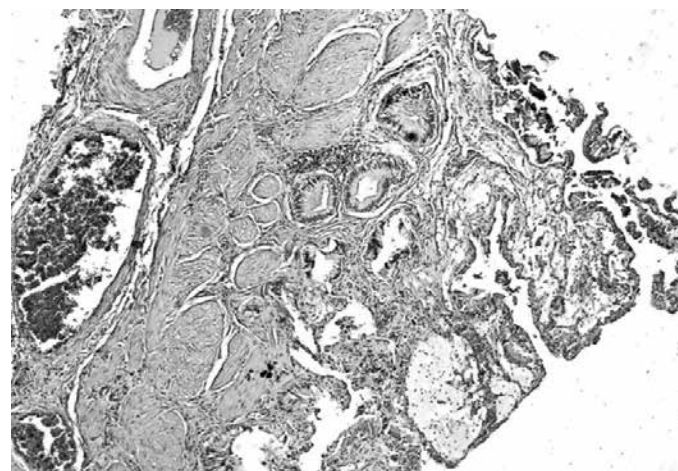
Острый калькулезный холецистит диагностирован у 245 оперированных больных (92%), ОБХ — у 21 (8%).

Катаральные, серозные, серозно-фибринозные формы обнаружены у 32 больных (12%), деструктивные — у 234 (88%). Острый флегмонозный холецистит установлен у 147 больных (55%), гангренозный — у 56 (21%), перфоративный — у 11 (4%), подпеченочный абсцесс в том числе — у 8 (3%).

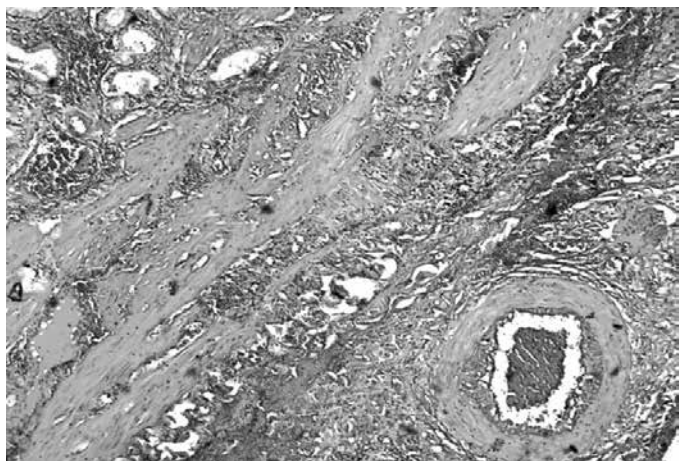
По клиническим, биохимическим, интраоперационным и макроморфологическим признакам ферментативные формы ОХ диагностированы у 37 больных (11%), эмфизематозные — у 4 (2%), сосудистые — у 3 (1,5%) и посттравматические — у 1 (0,5%).

У 96 больных с деструктивными формами ОХ проведены патоморфологические исследования по особым методикам.

При морфологическом исследовании участков стенки ЖП групп с острым калькулезным и бескаменным холециститом гистологические изменения были схожими. При окраске гематоксилином и эозином в стенке ЖП отмечалось выраженное полнокровие сосудов (рис. 1), периваскулярные кровоизлияния с распространением на слизистый и мышечный слой (рис. 2).

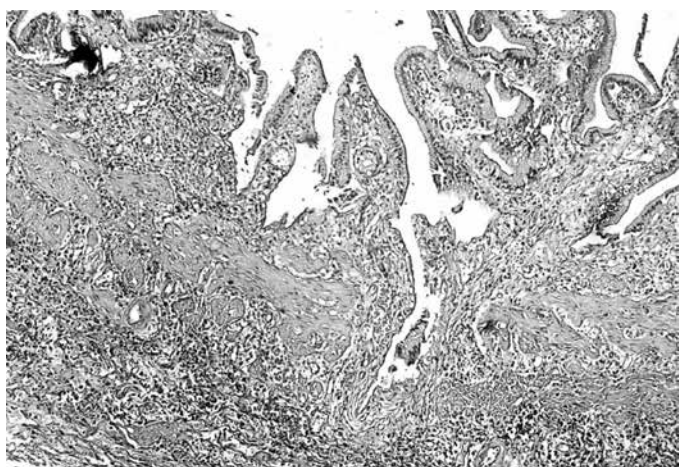


**Рис. 1.** Стенка ЖП с частичной десквамацией слизистой оболочки, формированием очаговой воспалительной инфильтрации в подслизистом слое. Выраженные эритроцитарные стазы в сосудах большого калибра, признаки начального формирования пристеночных тромбов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 50$ .



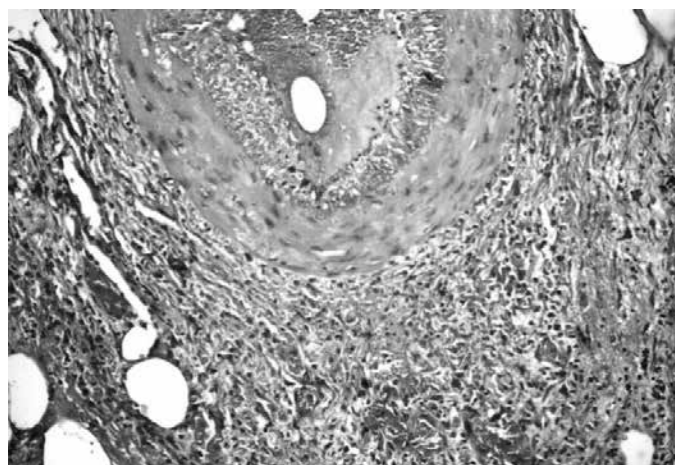
**Рис. 2.** Стенка ЖП с массивными кровоизлияниями, воспалительной инфильтрацией, распространяющейся между мышечными волокнами, периваскулярно. Просвет сосуда с формированием тромба и реактивными изменениями эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$ .

При исследовании слизистой оболочки с участками десквамации поверхностного железистого эпителия воспалительная реакция была представлена лимфолейкоцитарной инфильтрацией с распространением на все слои стенки и тенденцией к слиянию (рис. 3). В мышечной оболочке выявлены проявления выраженного отека с частичной фрагментацией волокон. В глубоких слоях стенки обнаружены проявления диффузного липоматоза, в областях выраженной воспалительной инфильтрации кровоизлияния подвергались частичному гемолизу. Сосудистый компонент с выраженной пролиферацией эндотелия, краевым стоянием эритроцитов и формированием фибриноидных тромбов. При окраске по Ван Гизону волокна соединительной ткани располагались вокруг сосудов в мышечном слое стенки ЖП и между жировыми клетками перимускулярной оболочки. При визуализации эластичной ткани отмечалось сохранение волокон между пучками мышц, в стенке сосудов среднего и крупного калибра.



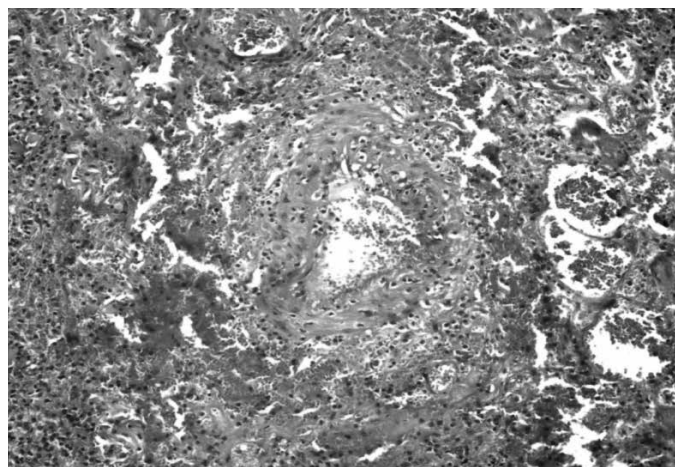
**Рис. 3.** Стенка ЖП утолщена, с участками десквамации слизистой оболочки, диффузной воспалительной инфильтрацией всех слоев стенки, мелкими кровоизлияниями. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 50$ .

Для группы с острыми сосудистыми нарушениями при патоморфологическом исследовании отмечались изменения со стороны слизистой оболочки в виде вторичной десквамации эпителия, выраженной воспалительной инфильтрации сливного характера с распространением на все слои стенки и равномерным распределением воспалительного инфильтрата. Мышечная ткань с выраженными деструктивными изменениями. Сосуды с пролиферацией эндотелия и частичной облитерацией просвета за счет атеросклеротических изменений. На поверхности атеросклеротических бляшек отмечались тромбообразования (рис. 4).



**Рис. 4.** Стенка ЖП. Артерия, которая окружена отечной рыхлой соединительной тканью, клеточная воспалительная инфильтрация, паравазально мелкие кровоизлияния. В просвете сосуда начало образования пристеночного тромба, эндотелий утолщенный за счет пролиферации и дегенеративных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

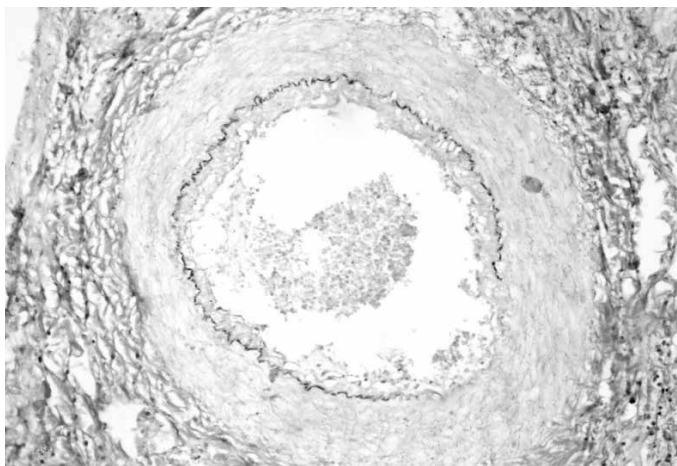
На рис. 5 представлены периваскулярные участки с выраженными дегенеративно-деструктивными изменениями. При окраске по Ван Гизону: пучки соединительной ткани разрастаются среди жировой



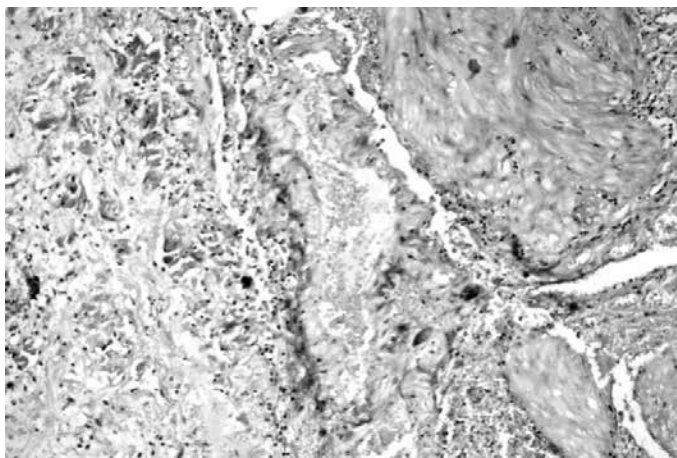
**Рис. 5.** Участок стенки ЖП с артерией, большого размера периваскулярные кровоизлияния, воспалительная инфильтрация. Отмечается разрушение ее стенки как с внешней, так и с внутренней стороны, оставляя относительно сохраненные мышечные волокна. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

ткани в стенке ЖП и выражены участки соединительной ткани вокруг сосудистого компонента.

При окраске по методу Вейгерта для верификации эластичных волокон (ElasticStainKit) — эластичные волокна сохранены в стенке артериального типа, частично фрагментированы (рис. 6), эластичные волокна в стенке сосуда венозного типа с выраженной деструкцией (рис. 7).



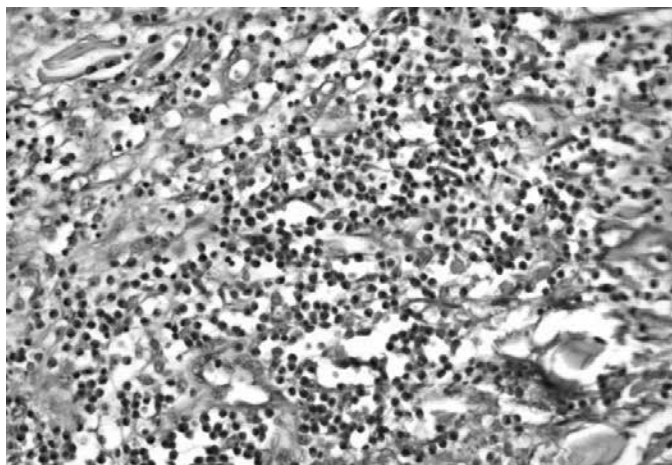
**Рис. 6.** Стенка сосуда артериального типа с частичной фрагментацией эластичных волокон (слой черного цвета под эндотелием). Окраска на эластичные волокна, ElasticStainKit. Увеличение  $\times 200$ .



**Рис. 7.** Стенка ЖП с сосудом венозного типа, эластичные волокна представлены короткими извилистыми пучками и мелкими гранулами (частичный распад). Окраска на эластичные волокна, ElasticStainKit. Увеличение  $\times 400$ .

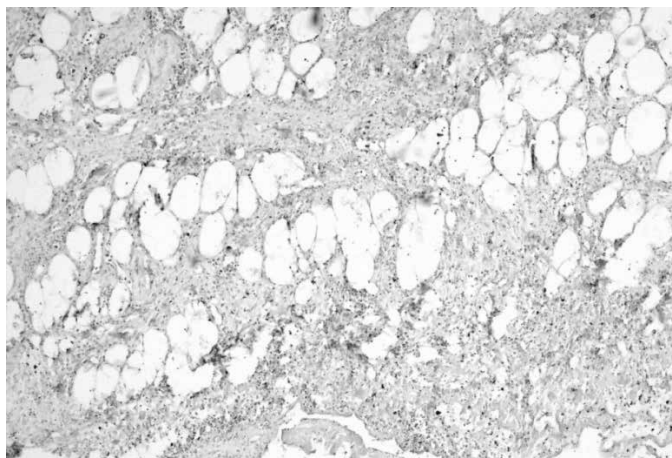
Морфологическая картина в ЖП в группе с паразитарным и бактериальным поражением представлена деструктивными и воспалительными изменениями, которые проявляются в виде диффузной воспалительной инфильтрации и выраженным эозинофильным компонентом с наличием большого количества эозинофильных лейкоцитов в инфильтрате, разной степенью десквамации железистого эпителия (рис. 8).

В сосудах оказывалась реактивная пролиферативная активность эндотелия с эритростазами и лимфостазами, пристеночными тромбообразованиями. В мышечном слое отек, участки кровоизлияний и очаги липоматоза. При окраске по Ван



**Рис. 8.** Стенка ЖП с выраженной лейколимфоцитарной воспалительной инфильтрацией, которая представлена преимущественно эозинофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

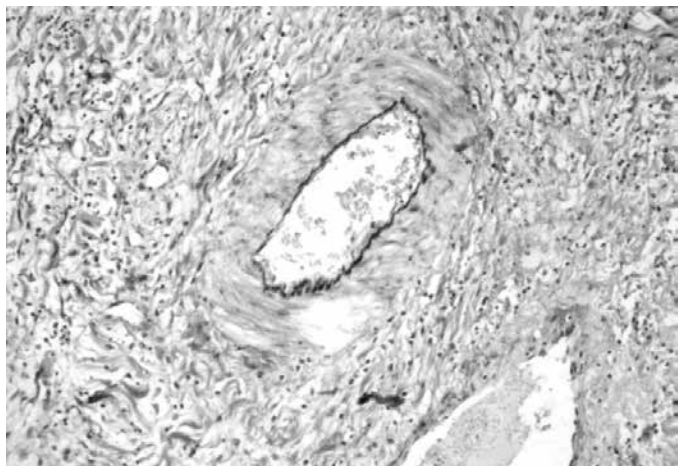
Гизону: соединительнотканый компонент слабо выражен, преимущественно в подслизистом слое, представлен пучками рыхлой фиброзной ткани (рис. 9), что свидетельствует о недолгом хроническом процессе. При идентификации эластичных волокон отмечалось сохранение волокон между пучками соединительной ткани в стенке ЖП и сосудистой стенке (рис. 10), что свидетельствует о минимальных нарушениях кровоснабжения.



**Рис. 9.** Стенка ЖП с «нежными» пучками фиброзной ткани вокруг очагов липоматоза. Окраска по Ван Гизону. Увеличение  $\times 100$ .

Летальные случаи наступили у 3 больных. Общая летальность среди 287 госпитализированных больных ОХ составила 0,96%, послеоперационная (из 266 больных) — 1,13%. Причины летальных случаев — тромбоэмболия легочной артерии (2 случая), холангиогенный сепсис (1 случай).

Опираясь на полученные данные морфологического исследования, можно сделать следующие выводы: гистологические изменения стенки ЖП при остром калькулезном и бескаменном холецистите схожи и характеризуются преимущественно поражением слизистого и подслизистого слоя с различной степенью выраженности деструктивного и воспалительного процесса. Относительное сохранение структур мышечного слоя и сосудистого компонента позволяет дольше



**Рис. 10.** Стенка ЖП с сохраненным слоем эластичных волокон в стенке сосуда артериального типа и частично сохранившимися эластичными волокнами в сосудах венозного типа. Окраска на эластичные волокна, ElasticStainKit. Увеличение  $\times 200$ .

обеспечивать структурную целостность ЖП от начала заболевания.

В группе ОХ с сосудистыми нарушениями на первое место выходит вторичное пристеночное тромбообразование на фоне атеросклеротических изменений стенки сосудов. Для данной группы характерны выраженные деструктивно-дегенеративные изменения в стенках сосудов и перивазальных участках с признаками ишемического поражения слизистого и мышечного компонента, что можно расценивать как негативный прогностический признак.

Для группы ОХ с бактериальным и паразитарным поражением основным диагностическим морфологическим признаком является наличие выраженной эозинофильной воспалительной инфильтрации, что свидетельствует о преобладании иммунно-аллергического компонента, что дает возможность, опираясь

на полученные данные, корректировать тактику лечения больного.

Таким образом, современные методики патоморфологических исследований удаленных ЖП при операциях по поводу деструктивных форм ОХ позволяют выявить не только степень деструкции стенки ЖП, но и иммунно-аллергические, сосудистые и другие проявления исследуемой патологии, что дает возможность коррекции лечения больных в послеоперационном периоде.

#### Выводы

ОХ — полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом и неспецифическими гистоморфологическими изменениями.

Среди деструктивных форм ОХ преобладают флегмонозный (147 (55%) больных), гангренозный ОХ, — 56 (21%), реже встречаются перфоративные формы — 11 (4%) и подпеченочный абсцесс при ОХ — 8 (3%).

Клинико-инструментальные интраоперационные методы исследования позволят предварительно диагностировать особые формы ОХ, среди которых наиболее часто диагностируется ферментативный холецистит — 37 (11%) больных, к более редким относятся эмфизематозный — 4 (2%), сосудистый — 3 (1,5%) и посттравматический ОХ — 1 (0,5%).

Морфологические исследования позволяют верифицировать степень воспаления и деструкции стенки ЖП, выявить иммунно-аллергические и сосудистые изменения в стенке ЖП.

Результаты микроскопических и патоморфологических исследований у больных ОХ позволяют в послеоперационном периоде откорректировать антибиотикотерапию, профилактику тромбоэмболических осложнений, аллергических и иммунологических проявлений для уменьшения послеоперационных осложнений и летальности.

#### Литература:

1. Бойко В. В., Логачов В. К., Тимченко М. Є. Проблема прогнозу ускладнень в лікуванні хворих на розповсюджений перитоніт. *Сучасні медичні технології*. 2011. № 3–4. С. 44–47.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Алгоритм лечебных мероприятий при желчнокаменной болезни. В кн.: *Хроническая абдоминальная боль в клинической практике*. Губергриц Н. Б., Дорофеев А. Э., Голубова О. А. Донецк: Лебедь, 2013. С. 207–215.
3. Зубков Н. М. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004. № 2. С. 143–150.
4. Колкин Я. Г., Хацко В. В., Кузьменко А. Е., Фоминов В. М., Карапыш В. А. Хирургическое лечение бескаменного холецистита. *Практикуючому лікарю*. 2009. Т. 21, № 1. С. 115–119.
5. Майстренко Н. А., Стукалов В. В. Холедохолитиаз. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2000. 288 с.
6. Мишалов В. Г., Бондарев Р. В., Иванцюк В. М., Кондратенко С. А. Результаты лечения осложненного острого холецистита у лиц пожилого и старческого возраста. *Хірургія України*. 2015. № 4. С. 49–53.
7. Мишаков В. Г., Бурка А. А., Маркулан Л. Ю., Валуш С. М., Штыпук Н. И. Применение полусинтетических пенициллинов в абдоминальной хирургии с профилактической и лечебной целью. *Хірургія України*. 2009. № 4. С. 20–27.
8. Мишалов В. Г., Кондратенко С. О., Маркулан Л. Ю. Тяжкість за Токуо guidelines 2013 та патологічні форми гострого калькульозного холециститу у хворих на ішемічну хворобу серця. *Хірургія України*. 2017. № 4(64). С. 22–26.
9. Михин И. В., Кухтенко Ю. В., Косивцов О. А. Дифференцированный подход к выбору варианта малоинвазивного хирургического лечения пациентов, страдающих разными формами калькулезного холецистита. *Эндоскопическая хирургия*. 2014. Т. 20. № 1. С. 3–8.
10. Прудков М. И. Концептуальная оценка применения лапароскопических и минилапаротомных вмешательств в неотложной абдоминальной хирургии. *Хірургія*. 2013. № 1. С. 53–57.
11. Столин А. В. Тактика лечения гнойно-деструктивных форм острого калькулезного

- холецистита. *Вестник ВолГМУ*. 2008. № 4(28). С. 34–36
12. Тищенко О. М., Бойко В. В., Смачило Р. М., Мушенко Є. В., Ускладнення лапароскопічної холецистектомії та їх хірургічна корекція. *Хірургія України*. № 3. 2014. С. 44–49.
13. Фомин П. Д. Периоперационная профилактика инфекционных осложнений: к вопросу о выборе антибиотика. *Загальна хірургія. Аспекти профілактики. Здоров'я України*. 2011. С. 16–17.

УДК 616.366-0021-091-07-08  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.08

## RU Патоморфологические аспекты диагностики и лечения острого холецистита

**В. И. Мамчич, Е. А. Дядик, С. Я. Радкевич, М. А. Чайка**

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

**Ключевые слова:** патоморфологические исследования, гистологические изменения, стенка желчного пузыря, острый холецистит, деструктивные формы холецистита

**Цель:** выяснить возможности патоморфологических исследований деструктивных форм острого холецистита в выявлении особенностей факторов этиологии и патогенеза для клинического использования полученных данных.

**Материалы и методы.** За период с 2016 по 2018 гг. в клинике кафедры хирургии и проктологии НМАПО имени П. Л. Шупика на базе Киевской областной клинической больницы прооперировано 266 пациентов с острым холециститом (ОХ). В диагностике использованы общеклинические методы, ультразвуковое исследование, рентгенологические методы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, мини-инвазивные методы, оперативные методы — преимущественно лапароскопические вмешательства, до 10% — лапаротомные операции. Морфологическому исследованию подвергались удаленные желчные пузыри.

**Результаты и обсуждение.** Острый калькулезный холецистит диагностирован у 245 оперированных больных (92%), бескаменный — у 21 (8%). Катаральные, серозные, серозно-фибринозные формы обнаружены у 32 больных (12%), деструктивные — у 234 (88%). Острый флегмонозный холецистит установлен у 147 больных (55%), гангренозный — у 56 (21%), перфоративный — у 11 (4%), подпеченочный абсцесс в том числе — у 8 (3%). По клиническим, биохимическим, интраоперационным и макроморфологическим признакам ферментативные формы ОХ диагностированы у 37 больных (11%), эмфизематозные — у 4 (2%), сосудистые — у 3 (1,5%) и посттравматические — у 1 (0,5%). У 96 больных с флегмонозными и гангренозными формами ОХ по особым патоморфологическим методи-

14. Шаповальянц С. Г. Сложный холедохолитиаз — результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2013. № 4. С. 15–21.
15. Щербинина М. Б. Современная тактика ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: фокус на возможности консервативной терапии и малоинвазивных методов. *Здоров'я України*. 2012. С. 24–26.

кам выявлены иммунно-аллергические и сосудистые изменения в стенке желчного пузыря.

### Выводы

1. ОХ — полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом и неспецифическими гистоморфологическими изменениями.
2. Среди деструктивных форм ОХ преобладают флегмонозный (147 (55%) больных), гангренозный ОХ — 56 (21%), реже встречаются перфоративные формы — 11 (4%) и подпеченочный абсцесс при ОХ — 8 (3%).
3. Клинико-инструментальные интраоперационные методы исследования позволят предварительно диагностировать особые формы ОХ, среди которых наиболее часто диагностируется ферментативный холецистит — 37 (11%) больных, к более редким относятся эмфизематозный — 4 (2%), сосудистый — 3 (1,5%) и посттравматический ОХ — 1 (0,5%).
4. Морфологические исследования позволяют верифицировать степень воспаления и деструкции стенки желчного пузыря, выявить иммунно-аллергические и сосудистые изменения в стенке желчного пузыря.
5. Результаты микроскопических и патоморфологических исследований у больных ОХ позволяют в послеоперационном периоде откорректировать антибиотикотерапию, профилактику тромбоземболических осложнений, аллергических и иммунологических проявлений для уменьшения послеоперационных осложнений и летальности.

УДК 616.366-0021-091-07-08  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.08

## UA Патоморфологічні аспекти діагностики і лікування гострого холециститу

**В. І. Мамчич, О. О. Дядик, С. Я. Радкевич, М. О. Чайка**  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка, Київ, Україна

**Ключові слова:** патоморфологічні дослідження, гистологічні зміни, стінка жовчного міхура, гострий холецистит, деструктивні форми холециститу

**Мета:** з'ясувати можливості патоморфологічних досліджень деструктивних форм гострого холециститу у виявленні особливостей факторів етіології та патогенезу для клінічного використання отриманих даних.

**Матеріали і методи.** За період з 2016 по 2018 рр. у клініці кафедри хірургії та проктології НМАПО імені П. Л. Шупіка на базі Київської обласної клінічної лікарні прооперовано 266 пацієнтів з гострим холециститом (ГХ). У діагностиці використані загальноклінічні методи, ультразвукове дослідження, рентгенологічні методи, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, міні-інвазивні методи, оперативні методи — переважно лапароскопічні втручання, до 10% — лапаротомні операції. Морфологічному дослідженню піддавалися видалені жовчні міхури.

**Результати і обговорення.** Гострий калькульозний холецистит діагностовано у 245 оперованих хворих (92%), безкам'яний — у 21 (8%). Катаральні, серозні, серозно-фібринозні форми виявлені у 32 хворих (12%), деструктивні — у 234 (88%). Гострий флегмонозний холецистит встановлений у 147 хворих (55%), гангренозний — у 56 (21%), перфоративний — у 11 (4%), підпечінковий абсцес у тому числі — у 8 (3%). За клінічними, біохімічними, інтраопераційними і макроморфологічними ознаками ферментативні форми ГХ діагностовано у 37 хворих (11%), емфізематозні — у 4 (2%), судинні — у 3 (1,5%) і посттравматичні — у 1 (0,5%). У 96 хворих з флегмонозними і гангренозними формами ГХ за особливими патоморфологічними методиками виявлено імуно-алергічні і судинні зміни у стінці жовчного міхура.

#### Висновки

1. ГХ — поліетіологічне захворювання зі складним патогенезом і неспецифічними гістоморфологічними змінами.
2. Серед деструктивних форм ГХ переважають флегмонозний (147 (55%) хворих), гангренозний ГХ — 56 (21%), рідше зустрічаються перфоративні форми — 11 (4%) і підпечінковий абсцес при ГХ — 8 (3%).
3. Клініко-інструментальні інтраопераційні методи дослідження дозволяють попередньо діагностувати особливі форми ГХ, серед яких найбільш часто діагностується ферментативний холецистит — 37 (11%) хворих, до більш рідкісних належать емфізематозний — 4 (2%), судинний — 3 (1,5%) і посттравматичний ГХ — 1 (0,5%).
4. Морфологічні дослідження дозволяють верифікувати ступінь запалення і деструкції стінки жовчного міхура, виявити імуно-алергічні і судинні зміни у стінці жовчного міхура.
5. Результати мікроскопічних і патоморфологічних досліджень у хворих на ГХ дозволяють у післяопераційному періоді відкоригувати антибіотикотерапію, профілактику тромбоемболічних ускладнень, алергічних і імунологічних проявів для зменшення післяопераційних ускладнень і летальності.

#### EN Pathomorphological aspects of the diagnosis and treatment of acute cholecystitis

**V. I. Mamchich, E. A. Dyadyk, S. Ya. Radkevich, M. A. Chaika**  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

**Key words:** pathomorphological studies, histological changes, gallbladder wall, acute cholecystitis, destructive forms of cholecystitis

**Aim:** to find out the possibilities of pathomorphological studies of destructive forms of acute cholecystitis in identifying the characteristics of etiology and pathogenesis factors for the clinical use of the data.

**Materials and methods.** From 2016 to 2018, 266 patients with acute cholecystitis (AC) were operated on in the clinic of the Department of Surgery and Proctology of Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education on the basis of Kyiv Regional Clinical Hospital. General clinical methods, ultrasound, X-ray methods, CT, MRI, mini-invasive methods, operative methods — mainly laparoscopic interventions, up to 10% — laparotomy surgeries were used in the diagnosis. The removed gall bladders underwent morphological examination.

**Results and discussion.** Acute calculous cholecystitis was diagnosed in 245 operated patients (92%), stoneless — in 21 (8%). Catarrhal, serous, serous-fibrinous forms were found out in 32 patients (12%), destructive — in 234 (88%). Acute phlegmonous cholecystitis was detected in 147 patients (55%), gangrenous — in 56 (21%), perforated — in 11 (4%), including subhepatic abscess — 8 (3%). According to clinical, biochemical, intraoperative and macromorphological signs, enzymatic forms of AC were diagnosed in 37 patients (11%), emphysema in 4 (2%), vascular in 3 (1.5%) and post-traumatic in 1 (0.5%). In 96 patients with phlegmonous and gangrenous forms of AC, immune-allergic and vascular changes in the gallbladder wall were revealed by special pathomorphological techniques.

#### Conclusion

1. AC is a polyetiological disease with complex pathogenesis and nonspecific histomorphological changes.
2. Phlegmonous (147 (55%) patients), gangrenous — 56 (21%) prevail among destructive forms of AC, perforated forms — 11 (4%), and subhepatic abscess with AC — 8 (3%) are rarely found.
3. Clinical and instrumental intraoperative research methods allow to pre-diagnose special forms of AC, among which the most commonly diagnosed are enzymatic cholecystitis — 37 (11%) patients, the more rare are emphysema — 4 (2%), vascular — 3 (1.5%), and post-traumatic AC — 1 (0.5%).
4. Morphological studies make it possible to verify the degree of inflammation and destruction of the gallbladder wall, to identify immune-allergic and vascular changes in the gallbladder wall.
5. Results of microscopic and pathomorphological studies in patients with AC allow in the postoperative period to adjust antibiotic therapy, prevention of thromboembolic complications, allergic and immunological manifestations to reduce postoperative complications and mortality.

# Индивидуально-типологические особенности сфинктеров толстой кишки

**В. Ф. Азаров**

Клинический диагностический центр, Омск, Россия

**Ключевые слова:** сфинктеры толстой кишки, индивидуально-типологические особенности, колоноскопия

На сегодняшний день подробно изучены анатомические варианты строения и положения толстой кишки человека, структура мышечной оболочки и различных частей сфинктерного аппарата [2, 4, 5, 8].

В то же время сведения об анатомо-эндоскопических особенностях сфинктеров зачастую отрывочны, противоречивы, дают представление только об отдельных частях проблемы, не полностью систематизированы [1, 3, 7].

Кроме этого сфинктеры живого человека, параметры эндоскопической анатомии толстой кишки, форма, микро топография, возрастные особенности изучены мало. Отсутствуют данные об индивидуально-типологических особенностях сфинктеров толстой кишки [6].

**Цель работы:** определить частоту встречаемости сфинктеров толстой кишки при колоноскопии в различных возрастных группах для установления их индивидуально-типологических особенностей.

**Материалы и методы.** Для определения частоты встречаемости сфинктеров толстой кишки живого человека проведено одномоментное (поперечное) ретроспективное исследование 200 пациентов (мужчин  $n=100$ , женщин  $n=100$ ) в возрасте от 1 года до 85 лет. Исследование проведено на базе эндоскопического отдела Клинического диагностического центра и в отделении патологии тазовых органов Областной детской клинической больницы. Критерии исключения: наличие в анамнезе воспалительных заболеваний, новообразований и оперативных вмешательств на толстой кишке.

Возрастная периодизация проведена в соответствии с рекомендациями VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [9]. Наименования сфинктеров толстой кишки приведены в соответствии с общепринятой номенклатурой [2, 5, 6]. Колоноскопию проводили эндоскопами Olympus CF-V70L и PCF 20 без

использования общего обезболивания и седации у пациентов старше 12 лет. Все пациенты или их законные представители заполняли стандартизованное добровольное информированное согласие. Результаты колоноскопии оформляли с использованием минимальной стандартной терминологии (МСТ 3.0) [10] с включением в протокол эндоскопических изображений сфинктеров толстой кишки.

**Результаты.** При обследовании 200 пациентов было выявлено 776 сфинктеров толстой кишки. Данные о количестве сфинктеров, полученные при колоноскопии, были сопоставлены с макро-микроскопическими данными о сфинктерах толстой кишки, полученными при исследовании 113 препаратов толстой кишки [3].

Расхождение между распределениями данных и оценку их достоверности проводили по критерию Колмогорова — Смирнова ( $\lambda$ ) (табл. 1). Отношение числа выявленных сфинктеров к общему числу обследованных (коэффициент определения сфинктеров, **K**) представлено в табл. 2 и 2а.

**Выводы.** При эндоскопическом исследовании толстой кишки постоянно определяются сфинктеры Герлаха, Варолиуса и Балли, в каждом третьем и четвертом случаях распознаются сфинктеры О'Берна и Гирша, в каждом десятом случае — сфинктеры Кеннона — Бема, Бузи, Пайра и Росси, сфинктеры Хорста и Кеннона (левый) при колоноскопии выявляются редко.

Наибольшее число сфинктеров толстой кишки установлено у детей в юношеском возрасте, у взрослых — в зрелом возрасте II периода; наименьшее — у детей в раннем детстве, у взрослых — в старческом возрасте.

Число сфинктеров толстой кишки с возрастом у детей увеличивается от раннего детства к юношескому возрасту, у взрослых — уменьшается от зрелого возраста II периода к старческому возрасту.

**Таблица 1**

Сфинктеры толстой кишки по данным эндоскопического и морфологического исследования

Сфинктеры	Собственные данные (n=200)		Барышников А. А. (n=113)					
			Выражены					
			слабо		хорошо		всего	
	1	%	2	%	3	%	4	%
Герлаха	200	100,0	-		-		-	
Варолиуса	200	100,0	3	2,7	4	3,5	7	6,2
Бузи	17	9,0	4	1,5	6	5,3	10	8,8
Гирша	50	25,0	13	11,5	30	26,5	43	38,1
Кеннона – Бема	20	10,0	12	10,6	18	15,9	30	26,5
Хорста	5	2,5	17	15,0	14	12,4	31	27,4
Кеннона левый	8	4,0	6	5,3	16	14,2	36	31,9
Пайра	17	9,0	6	5,3	40	35,4	46	40,7
Бали	186	93,0	19	16,8	37	32,7	56	49,6
Росси-Мутье	13	7,0	10	8,8	59	52,2	69	61,1
О'Берна – Пирогова – Мутье	60	30,0	22	19,5	35	31,0	57	50,4
Итого	776		126		259		385	

$\lambda_{\text{ЭМП}} = 3,10$ , находится в зоне значимости,  $p < 0,00001$  (для 1–2);

$\lambda_{\text{ЭМП}} = 4,52$ , находится в зоне значимости,  $p < 0,00001$  (для 1–3);

$\lambda_{\text{ЭМП}} = 5,06$ , находится в зоне значимости,  $p < 0,00001$  (для 1–4).

**Таблица 2**

Выявление сфинктеров толстой кишки в различных возрастных группах (по коэффициенту определения сфинктеров, **К**)

Возрастная группа	Раннее детство		1-е детство		2-е детство		Подростковый возраст		Юношеский возраст		Все возрастные группы
	м	д	м	д	м	д	м	д	м	д	
	1–3 года	1–3 года	4–7 лет	4–7 лет	8–12 лет	8–11 лет	13–16 лет	12–15 лет	17–21 год	16–20 лет	
<b>К</b>	2,0		3,0		3,0		3,3		3,7		3,4

**Таблица 2а**

Выявление сфинктеров толстой кишки в различных возрастных группах (по коэффициенту определения сфинктеров, **К**)

Возрастная группа	Зрелый возраст I период		Зрелый возраст II период		Пожилой возраст		Старческий возраст	Все возрастные группы
	м	ж	м	ж	м	ж		
	22–35 лет	21–35 лет	36–60 лет	36–55 лет	61–74 года	56–74 года		
<b>К</b>	4,0		4,2		4,0		3,9	4,1

**Литература:**

1. Адлер Д. Г. Колоноскопия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 218 с.
2. Байтингер В. Ф. Сфинктеры пищеварительного тракта: монография. Томск: НТЛ, 1994. 208 с.
3. Барышников А. А. О непостоянных сфинктерах толстого кишечника. *Элементы проктологии: Сб. 3. Куйбышев: Куйбышевский мед. ин-т, 1963. С. 23–26.*
4. Каган И. И. Современные аспекты клинической анатомии: монография. Оренбург: Изд. центр ОГАУ, 2017. 124 с.
5. Колесников Л. Л. Сфинктерный аппарат человека. СПб.: Специальная литература, 2000. 184 с.
6. Колесников Л. Л. Сфинктерология. Изд. группа: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 142 с.

7. Палевская С. А., Короткевич А. Г. *Эндоскопия желудочно-кишечного тракта*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 745 с.
8. Романов П. А. *Клиническая анатомия вариантов и аномалий толстой кишки*. Москва: Медицина, 1987. 189 с.
9. Семенова Л. К. *Морфологическое обоснование возрастной периодизации. VII Всесоюзный съезд*

УДК 616.345-072.1

doi: 10.33149/vkr.2020.02.09

## RU Индивидуально-типологические особенности сфинктеров толстой кишки

**В. Ф. Азаров**

Клинический диагностический центр, Омск, Россия

**Ключевые слова:** сфинктеры толстой кишки, индивидуально-типологические особенности, колоноскопия

В статье приведены результаты определения сфинктеров толстой кишки живого человека при колоноскопии. Установлено 776 сфинктеров у 200 пациентов обоего пола в возрасте от 1 года до 85 лет. Полученные данные сопоставлены с результатами исследования сфинктеров на препаратах толстой кишки 113 мужчин и женщин, умерших от причин, не связанных с заболеваниями кишечника. Результаты исследования показали достоверно большую частоту выявления сфинктеров при колоноскопии. При эндоскопическом исследовании толстой кишки постоянно определяли сфинктеры Герлаха, Варолиуса и Балли, наибольшее число сфинктеров толстой кишки установлено у детей в юношеском возрасте, у взрослых — в зрелом возрасте; наименьшее — у детей в раннем детстве, у взрослых — в старческом возрасте, число сфинктеров толстой кишки с возрастом у детей увеличивается, у взрослых — уменьшается.

## EN Individual typological features of colon sphincters

**V. F. Azarov**

Omsk State Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

**Key words:** colon sphincters, individual typological features, colonoscopy

The article shows the results of determining the colon sphincters of in colonoscopy. 776 sphincters were detected in 200 patients of both genders aged between

*анатомов, гистологов, эмбриологов: тез. докл. Тбилиси, 1969. С. 1290–1292.*

10. Субботин А. М., Кузин М. Н., Ефимова Е. И., Мухин А. С. *Стандартизация эндоскопической терминологии. Оформление протокола диагностической эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии (на основе МСТ 3.0 гастроинтестинальной эндоскопии)*. Н. Новгород, 2018. 130 с.

УДК 616.345-072.1

doi: 10.33149/vkr.2020.02.09

## UA Індивідуально-типологічні особливості сфинктерів товстої кишки

**В. Ф. Азаров**

Клінічний діагностичний центр, Омськ, Росія

**Ключові слова:** сфинктери товстої кишки, індивідуально-типологічні особливості, колоноскопія

У статті наведені результати визначення сфинктерів товстої кишки живої людини при колоноскопії. Встановлено 776 сфинктерів у 200 пацієнтів обох статей віком від 1 року до 85 років. Отримані дані зіставлені з результатами дослідження сфинктерів на препаратах товстої кишки 113 чоловіків і жінок, які померли від причин, не пов'язаних із захворюваннями кишечника. Результати дослідження показали достовірно більшу частоту виявлення сфинктерів при колоноскопії. При ендоскопічному дослідженні товстої кишки постійно визначали сфинктери Герлаха, Вароліуса і Баллі, найбільше число сфинктерів товстої кишки встановлено у дітей в юнацькому віці, у дорослих — у зрілому віці; найменше — у дітей в ранньому дитинстві, у дорослих — у старечому віці, число сфинктерів товстої кишки з віком у дітей збільшується, у дорослих — зменшується.

1 and 85 years. The findings are compared with the results of a study of sphincters on colon preparations of 113 men and women who died from causes unrelated to bowel disease. The results of the study showed a reliably high frequency of detection of sphincters in colonoscopy. Endoscopic research of a colon constantly defined Gerlakh, Varolius and Bali sphincters, more colon sphincters are revealed in children at junior age, in adults — at mature age; less colon sphincters — in children in infancy, in adults — at senile age, the number of colon sphincters in children increases with age, in adults — decreases.

# Антациды и их место в лечении заболеваний органов пищеварения у беременных

Е. Ю. Плотникова<sup>1</sup>, Л. Г. Вологжанина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** антациды, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность

Антациды — это лекарственные средства, которые в результате химических реакций нейтрализуют или оказывают буферное действие на имеющуюся в желудке кислоту, не влияя при этом на ее продукцию. Время появления антацидов уходит в далекое прошлое, еще древнегреческие врачи купировали изжогу порошком, приготовленным из размельченных морских раковин и кораллов. В 1829 году аптекарь James Murtagh приготовил жидкость на основе магнезии собственной рецептуры для лечения Henry William Paget лорд-лейтенанта Ирландии маркиза Anglesey. Препарат был настолько удачным, что J. Murtagh был назначен врачом маркиза Anglesey и двух его наследников. Изобретенная жидкость по сей день используется в медицине под названием «Milk of magnesia» (МОМ) — «молочко магнезии» в качестве антацида и слабительного средства. Сегодня альтернативой коралловому порошку стали куда более совершенные антациды. До середины XX века эти препараты оставались основными для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и устранения изжоги [15, 21–24]. С появлением лекарственных средств других фармакологических групп, таких как блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса, которые в настоящее время входят в стандарты лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), антациды не утратили своего значения, продолжая оставаться широко применяемыми лекарственными средствами. Об этом свидетельствует и количество препаратов этой группы, находящихся на фармацевтическом рынке, в России зарегистрировано более 50 торговых наименований антацидов и антацидов в комбинациях. В 2001 году доля аптечных продаж группы антацидов достигла 0,92% российского розничного рынка всех медикаментов. В 2003 году объем аптечных продаж антацидов в России составил в оптовых ценах 25,2 млн долл. США и увеличился по сравнению с 2002 годом на 14%. Рынок антацидов с начала 2010 года насчитывает уже 53 наименования. В рублях продажи антацидов достигли за период с января по август 2011 года 1,68 млрд руб. (+4,6% к 2010 г.). Американцы тратят около одного

миллиарда долларов в год на продаваемые без рецепта препараты из группы антацидов [4, 8, 12].

Следует также учитывать, что многие больные не обращаются к врачу при появлении желудочно-кишечных нарушений и самостоятельно пользуются безрецептурными препаратами. По данным опроса 500 российских пациентов, которые испытывали изжогу, ощущение тяжести и переполнения в желудке, а также боль в эпигастральной области, только 44% из них ранее обращались к врачу. 78% опрошенных респондентов для купирования этих симптомов самостоятельно принимали антациды [5].

В чем же заключается феномен антацидов? Почему за несколько столетий они не утратили своего значения и продолжают быть востребованными, несмотря на появление принципиально новых лекарственных средств? Во многом это зависит от механизма действия антацидных препаратов и их фармакологических свойств, а также доступности для пациентов. Во всем мире препараты этой группы являются группой безрецептурного отпуска. В настоящее время существуют препараты антацидов, различающиеся по основному активному веществу, времени действия, форме выпуска, вкусовым качествам.

Все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия. Он заключается в непосредственном взаимодействии с соляной кислотой желудочного сока, которое приводит к снижению ее активности. При этом протеолитические свойства желудочного сока снижаются, раздражающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку желудка уменьшается, внутрижелудочный pH повышается до 4,0–5,0. Повышение pH в желудке сопровождается снижением активности протеолитических ферментов и ослаблением действия агрессивных факторов.

В доступной литературе можно прочесть, что эффективность действия антацидных препаратов определяется их кислотонейтрализующей активностью (КНА), которая выражается в миллиэквивалентах (количество 1N соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). КНА различных антацидов значительно

различается. Она считается низкой, если составляет менее 200 мэкв/сут; средней — в диапазоне 200–400 мэкв/сут и высокой — более 400 мэкв/сут, увеличение показателей КНА более 600 мэкв/сут не приводит к усилению антацидного эффекта. Наиболее высокой КНА обладает карбонат кальция [5, 9, 29]. Но такие исследования по определению КНА проводятся в химических лабораториях, где смешивают кислоту с антацидом в «стакане». Не существует никаких клинических доказательств того, что более высокие цифры КНА означают более высокую эффективность [6].

Скорость наступления антацидного эффекта определяется скоростью растворения препарата и его лекарственной формой. Суспензии обычно растворяются быстрее, чем твердые лекарственные формы. На продолжительность действия антацидов существенно влияет скорость их эвакуации из желудка, которая определяется, в свою очередь, наличием или отсутствием пищи в желудке. Антацидный препарат, принятый через час после еды, дольше задерживается в желудке и обеспечивает более продолжительный эффект [10].

В настоящее время антациды применяют преимущественно в следующих ситуациях:

- для устранения симптомов гастродуоденальных язв, рефлюкс-эзофагита при самолечении;
- как средство проведения дифференциального диагноза *ex juvantibus* между кардиальными и некардиальными загрудинными болями;
- как средство дифференциального диагноза *ex juvantibus* эпигастральных язвенных и билиарных болей;
- для купирования симптомов язвенной болезни, ГЭРБ, хронического панкреатита в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;
- как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию (*on demand*) при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии и т. д. [3].

В настоящее время существует две основные группы антацидов. Классификация антацидов базируется на их способности к всасыванию. В соответствии с этим антациды условно разделяют на всасывающиеся (растворимые) и невсасывающиеся.

**Всасывающиеся антациды** (натрия гидрокарбонат — питьевая сода; магния окись — жженая магнезия; магния карбонат основной — смесь  $Mg(OH)_2$ ,  $4MgCO_3$ ,  $H_2O$ ; кальция карбонат основной —  $CaCO_3$ ; смесь Бурже — серноокислый Na, фосфорноокислый Na, бикарбонат Na; смесь Ренни — кальция карбонат + магния карбонат; смесь Тамс — кальция карбонат + магния карбонат) лишь нейтрализуют соляную кислоту. Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется большим числом нежелательных реакций. Вступая в прямую реакцию нейтрализации с соляной кислотой, эти препараты дают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота, описан случай

разрыва желудка после приема большого количества гидрокарбоната натрия.

Прием всасывающихся антацидов (в частности карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рикошета», то есть вторичному — после первоначального ощелачивающего эффекта — повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Гидрокарбонат натрия и карбонат кальция почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте и изменяют кислотно-щелочное равновесие организма, приводя к развитию алкалоза. Если же их прием сопровождается употреблением большого количества молока, то может наблюдаться «молочно-щелочной синдром», проявляющийся тошнотой, рвотой, жаждой, головной болью, полиурией, разрушением зубов, образованием камней в почках. Однако этот синдром возникает, как правило, лишь при приеме очень больших доз карбоната кальция (30–50 г в сутки), что в клинической практике встречается крайне редко. FDA установил максимальную рекомендуемую дозу карбоната кальция 8 г ежедневно в течение не более двух недель.

Гидроксид магния (МОМ) является почти идеальным антацидом. Во-первых, это хорошо и быстро действующий нейтрализатор кислоты. Во-вторых, частое и длительное применение возможно для большинства людей, кроме пациентов с хронической почечной недостаточностью. Основным недостатком магния гидроксида является его известный слабительный эффект. Антацидная доза — только 2,5 чайные ложки МОМ, в то время как слабительная доза обычно составляет шесть или более чайных ложек. Но даже меньшая доза может вызвать диарею у некоторых восприимчивых лиц, или если небольшие дозы принимаются в течение дня несколько раз.

Гидрокарбонат натрия способен отрицательно влиять на водно-солевой обмен. Например, в дозе 2 г он может задерживать жидкость в такой же степени, как и 1,5 г хлорида натрия. Поэтому у больных, особенно пожилого возраста, могут появляться отеки, повышаться артериальное давление, нарастать признаки сердечной недостаточности.

Из-за большого количества побочных эффектов **всасывающиеся антациды** практически утратили свое клиническое значение и применяются населением в основном для самолечения как симптоматические средства для купирования тех или иных симптомов желудочной диспепсии [9, 20].

Невсасывающиеся антациды разделяют на две основные подгруппы:

- алюминийевые соли фосфорной кислоты,
- алюминийево-магниевые антациды.

Большинство современных невсасывающихся антацидов представляет собой смесь аморфных веществ, содержащих, прежде всего, соли алюминия и магния. Основной механизм действия невсасывающихся антацидов связан с адсорбцией соляной кислоты, поэтому их эффект развивается несколько

медленнее (в течение 10–30 минут), чем у всасывающихся препаратов, но сохраняется дольше — 2,5–3 часа. Они превосходят всасывающиеся антацидные средства и по буферной (нейтрализующей) емкости. Кроме того, невсасывающиеся антациды обладают дополнительными благоприятными свойствами. Они могут адсорбировать пепсин, способствуя уменьшению протеолитической активности желудочного сока, связывают лизолецитин и желчные кислоты, повреждающие слизистую оболочку желудка.

Как и все препараты, невсасывающиеся антациды обладают рядом нежелательных эффектов. Наиболее частым побочным эффектом антацидов, содержащих алюминий, является запор, связанный с угнетением моторики кишечника и вяжущими свойствами солей алюминия. Однако следует помнить и о потенциальной опасности более серьезных последствий приема этих средств. Невсасывающиеся антациды, содержащие алюминий, при длительном применении или приеме в высоких дозах могут вызывать ряд серьезных побочных эффектов: нарушение минерального костного обмена, развитие нефро- и энцефалопатии. Из-за их способности образовывать в тонкой кишке соли фосфата алюминия нарушается всасывание фосфатов и развивается гипофосфатемия, проявляющаяся недомоганием и мышечной слабостью. Выраженный дефицит фосфатов вызывает остеомаляцию и остеопороз. Предполагается, что алюминий нарушает непосредственно минерализацию костной ткани, оказывает токсическое действие на остеобласты, влияет на функцию паращитовидных желез и угнетает синтез активного метаболита витамина D<sub>3</sub> — 1,25-дигидроксиголекальциферола. Гипофосфатемия, в свою очередь, способствует усилению всасывания кальция, развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и образованию кальциевых камней. Накопление алюминия в мембранах клубочков почек может вызвать развитие почечной недостаточности или ее усугубление. В связи с этим содержащие алюминий антациды необходимо назначать с особой осторожностью пациентам пожилого и детского возраста. Фосфат алюминия противопоказан беременным. В нашей статье мы не ставили перед собой цель подробно разбирать побочные эффекты антацидов, проф. Моисеев С. В. очень хорошо и подробно описал отрицательные фармакологические свойства основных антацидных препаратов [5].

Все невсасывающиеся антациды уменьшают абсорбцию других препаратов при их совместном применении, что необходимо учитывать, назначая схему приема лекарств (например, сердечных гликозидов, непрямых антикоагулянтов, антигистаминных, снотворных и многих других средств). В связи с этим необходимо следовать единому правилу: промежуток времени между приемом антацидов и других препаратов должен составлять не менее 2 часов. Слабыми антацидными свойствами обладают также препараты висмута (висмута субцитрат коллоидный, висмута субнитрат и др.) и алюминиевая соль октасульфата сахарозы (сукральфат) [10].

Кроме того, результаты многочисленных исследований, проведенных в последние годы,

свидетельствуют о том, что невсасывающиеся антациды оказывают цитопротекторное действие, которое связано с повышением содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимуляцией секреции бикарбонатов, увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Они способны предохранять эндотелий капилляров подслизистого слоя от повреждения ulcerогенными веществами, улучшать процессы регенерации эпителиальных клеток и стимулировать развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка [11].

J. H. Priebe et al. обнаружили, что антациды более эффективны, чем H<sub>2</sub>-антагонисты для предотвращения стрессиндуцированных язв, которые часто осложняются кровотечением [25]

Антациды, содержащие алюминий, уменьшают алкогольные повреждения слизистой оболочки желудка [28] и способны стимулировать реституцию слизистой оболочки и секрецию простагландинов желудочной слизи [17, 27].

Алюминий, присутствующий в составе антацидов (Al(OH)<sub>3</sub>) или в сукральфате (сульфат алюминия), а также коллоидный висмут «защищают» слизистую оболочку желудка [13, 18]. Соединения, содержащие алюминий или висмут, активируют фосфолипазу A2 и, тем самым, обеспечивают выработку арахидоновой кислоты для синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Сукральфат и коллоидный висмут взаимодействуют непосредственно с макрофагами в слизистой оболочке желудка, стимулируя выработку простагландинов и других защитных соединений [18, 25]. Длительный прием внутрь антацидов оказывает серьезное воздействие на эндокринные клетки желудка, стимулируя их до трехкратного повышения уровня гастрин в сыворотке крови [16]. Даже разовая доза антацида может вызвать морфологические изменения и секреторную стимуляцию в слизистой оболочке желудка [27]. Эти исследования по изучению механизмов эффективности действия антацидов, кроме их кислотной нейтрализации, дали новую жизнь антацидам в лечении кислотозависимых заболеваний.

Об опыте применения антацидных препаратов в лечении ГЭРБ и симптомов этого заболевания имеется достаточно много информации. Сегодня все больше исследователи обращают внимание на альгинаты, как на средство, способное эффективно устранять проявления ГЭРБ [16]. До сих пор среди медицинского сообщества нет единого мнения в отношении того, относятся ли альгинаты к антацидам, или они являются самостоятельной группой лекарств. Вместе с тем по фармакологическому указателю альгинаты относятся к антацидам и адсорбентам, хотя обладают различными с антацидами механизмами действия.

ГЭРБ во время беременности является распространенным явлением. В течение всей беременности изжогу и дисфагию испытывают 30–50% женщин, а в некоторых группах населения ее частота приближается к 80%. По данным С. Г. Буркова, при обследовании 55 беременных установлено, что изжога беспокоила 65,4% из них, причем ее распространенность

в I триместре составляла 7,2%, во II — 18,2% и в III — 40%. Различий в частоте изжоги среди первородящих и повторнородящих женщин не выявлено [1, 19]. Изменение структуры и функции нормальных физиологических барьеров для рефлюкса желудочного содержимого в пищевод объясняет высокую заболеваемость ГЭРБ у беременных. Влияние беременности на ЖКТ сводится к уменьшению перистальтики кишечника вследствие снижения чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину, гистамину, уменьшению тонуса гладкой мускулатуры кишечника на фоне действия гормонов гестации. Гормоны гестации в большинстве случаев нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной. В глотке и кишечнике отмечается тенденция к избыточному бактериальному росту, развитию кислой и бродильной диспепсии. Кроме того, увеличивается внутрибрюшное давление, формируется дисфункция толстой и прямой кишки на фоне давления растущей матки, а также замедление кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровие геморроидальных вен. Активируются провоспалительные тканевые механизмы, которые могут приводить к обострению ранее существовавших заболеваний ЖКТ (ГЭРБ, функциональная диспепсия, гастрит, панкреатит, холецистит, аноректальная патология и др.) [2, 26].

Основным симптомом ГЭРБ в период беременности является изжога, которая обычно развивается после еды, особенно после употребления обильной, жирной, жареной и острой пищи. Некоторые женщины, чтобы избежать появления изжоги, предпочитают принимать пищу один раз в сутки, что может привести к существенной потере массы тела. Продолжается изжога от нескольких минут до часов, повторяется многократно по нескольку раз в сутки, усиливаясь в горизонтальном положении, при повороте с одного бока на другой. Некоторые беременные обращают внимание на тот факт, что изжога беспокоит больше на левом боку. Кроме того, наклоны туловища вперед, например, чтобы надеть или застегнуть обувь (симптом «шнурка»), провоцируют ее появление.

В ряде случаев, чтобы устранить изжогу, возникающую ночью во время сна, больная вынуждена встать, некоторое время походить по комнате, выпить воды. Некоторым женщинам приходится спать сидя в кресле. Ощущение изжоги сопровождается тягостным чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, одинофагии, отрыжки воздухом. Нередко боль иррадирует в затылок, межлопаточное пространство, усиливается во время или непосредственно после приема пищи. Подчас у пациенток с изжогой увеличивается слюноотделение. Часто изжога начинается во время беременности и заканчивается вскоре после родоразрешения. Однако необходимо помнить, что нередко изжога является следствием обострения имевшейся ранее ГЭРБ.

Оптимальное лечение изжоги у беременных требует особого внимания и знаний, так как безопасность матери, плода и новорожденного должны быть в центре внимания. Основа лечебных мероприятий

при ГЭРБ (изжоге) — максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора, которые должны начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни и соблюдению диеты.

Женщине следует избегать тех положений, которые способствуют возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний — сон с приподнятым головным концом кровати (он должен быть поднят под углом 15°, одних «высоких» подушек недостаточно). Крайне нежелательны длительное пребывание в наклонном положении, вынужденное положение в постели с опущенным изголовьем, выполнение гимнастических упражнений, связанных с напряжением брюшного пресса, ношение тугих поясов и корсетов. Необходимо избегать запора, если таковой развивается, так как любое натуживание приводит к повышению внутрибрюшного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

Показано дробное питание (5–7 раз в день) малыми порциями, женщине следует избегать переедания. В рацион желательно включать продукты с щелочной реакцией («пищевые антациды»): молоко, сливки, сметану, творог, паровые белковые омлеты, отварное мясо, рыбу, птицу, сливочное и растительное масло, белый хлеб. Блюда и гарниры из овощей следует употреблять в отварном или протертом виде. Яблоки лучше запекать. Не рекомендуются жирные жареные блюда из мяса, птицы, рыбы, копчения, острые соусы и приправы, кислые фруктовые соки и компоты, овощи, содержащие грубую клетчатку (белокачанная капуста, редис, редька, репчатый лук, чеснок), грибы, черный хлеб, шоколад, газированные и шипучие напитки, горячий чай, черный кофе. После еды не следует ложиться — лучше посидеть или даже постоять: это способствует более быстрой эвакуации пищи из желудка.

При незначительной изжоге этих мероприятий может оказаться вполне достаточно. В случаях выраженной изжоги, при появлении других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с пациенткой все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозной терапии. В соответствии со стандартами лечения ГЭРБ используются антациды, прокинетики, H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонного насоса. Но не все препараты этих групп можно назначать беременным. В небольшом количестве статей, написанных на русском языке по проблеме ГЭРБ у беременных, приводятся рекомендации по применению лекарственных средств Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) [14].

Чаще всего беременным при ГЭРБ назначают антациды. Недавний европейский консенсус рекомендовал для беременных антациды на основе магния и кальция, потому что у них высокий профиль безопасности [14]. Всасывающиеся антациды на основе кальция имеют дополнительное преимущество для профилактики артериальной гипертензии и преэклампсии, связанных с беременностью. А добавление сульфата магния снижает риск эклампсии на 50%

по сравнению с плацебо, а также риск материнской смерти, без серьезных краткосрочных побочных эффектов. Следует избегать приема бикарбоната натрия, потому что он вызывает метаболический алкалоз и перегрузку жидкостью. Антациды следует принимать в разное время с препаратами железа, потому что железо усваивается при сохраненной желудочной секреции. В соответствии с инструкциями препаратов в России при беременности можно назначать под наблюдением врача недлительными курсами следующие антациды: Аддитива кальций, Гастал, Гевискон, Гелюсил, Маалокс, Ренни, Рутацид, Фосфолюгель. Нельзя назначать Алмагель, Гастрацид, Гестид, Релцер. При лактации всасывающиеся антациды секретируются в молоко матери, что может отрицательно сказаться на развитии ребенка, а невсасывающиеся антациды не накапливаются в материнском молоке и поэтому считаются безопасными [7].

Таким образом, в период беременности и лактации для лечения ГЭРБ новым лекарственным средствам лучше предпочесть препараты, действие которых

хорошо изучено в течение многих лет. Врачам, работающим с данной категорией больных, необходимо хорошо знать российские инструкции назначаемых препаратов, которые зачастую не соответствуют зарубежным рекомендациям. Только строгий контроль врача за приемом беременными медикаментозных средств, осмотровая терапия сведут риск возможных нежелательных эффектов к минимуму.

**Заключение.** Необходимость применения антацидов на современном этапе лечения кислотозависимых заболеваний актуальна и своевременна. Фармакологические свойства ряда современных антацидов позволяют считать их препаратами выбора для лечения и профилактики рефлюкс-гастрита и с успехом применять при ГЭРБ и кислотозависимых заболеваниях, протекающих с нарушением моторики кишечника. Однако, чтобы достичь благоприятных исходов лечения, необходимо правильно выбрать антацидный препарат с учетом его фармакологических свойств и особенностей конкретного пациента, особенно при беременности и лактации.

#### Литература:

- Бурков С. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2001. Vol. 6, No 5. P. 12–15.
- Елохина Т. Б., Тютюнник В. Л., Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. *Лечащий врач*. 2009. № 4. С. 1–4.
- Ивашкин В. Т. Антациды: монотерапия или компонент противоязвенного лечения в клинике внутренних болезней. *Сборник “Новые эффективные лекарственные средства”*. 1997. № 1. С. 31.
- Маркетинговое агентство DSM Group. URL: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/>
- Моисеев С. В. Алюминийсодержащие препараты: риск превышает пользу. *Consilium medicum*. 2006. № 6. С. 8–12.
- Плотникова Е. Ю. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения. *Лечащий врач*. 2015. № 2. С. 58–63.
- Плотникова Е. Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность. *Современный журнал практического врача iDOCTOR*. 2015. № 1(30). С. 29–32.
- Соколова В. И., Горелова С. В. Анализ аптечных продаж противоязвенных препаратов и антацидов в РФ за 2001–2002 гг. *Ремедиум*. 2003. № 5. С. 27–34.
- Ушкалова Е. А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Фарматека*. 2006. № 11. С. 1–6.
- Фадеев Г. Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний. *Здоровье Украины*. 2007. № 20/1. С. 30–32.
- Шептулин А. А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 1997. № 3. С. 53–55.
- Шилова С. Д. Анализ аптечных продаж противоязвенных препаратов и антацидов в РФ за 2000–2001 гг. *Российские аптеки*. 2002. № 4. С. 5–9.
- Arnold R., Koop H., Schwarting H., Tuch K., Willemers B. Effect of acid inhibition on gastric endocrine cells. *Scand. J. Gastroenterol*. 1986. Vol. 21, No 125. P. 14–19.
- Briggs G. G., Freeman R. Y., Yaffe S. J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Baltimore, USA: William and Wilkins, 2002.
- Demling L. The conservative therapy of gastritis and peptic ulcer. *Internist (Berl)*. 1963. P. 193–196.
- Hollander D., Harlan J. Antacids vs placebos in peptic ulcer therapy. A controlled doubleblind investigation. *JAMA*. 1973. Vol. 226. P. 1181–1185.
- Hollander D., Tarnawski A., Gergely H. Protection against alcohol-induced gastric mucosal injury by aluminium-containing compounds-sucralfate, antacids, and aluminium sulfate. *Scand. J. Gastroenterol*. 1986. Vol. 1, No 125. P. 151–153.
- Konturek S. J., Bilski S., Kwiecien N., Obtulowicz W., Kopp B., Oleksy J. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism. *Gut*. 1987. Vol. 28. P. 1557–1563.
- Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000. Vol. 356, No 18. P. 1735–1736.
- McGuinness B., Logan J. I. Milk alkali syndrome. *Ulster Med. J*. 2002. Vol. 71, No 2. P. 132–135.
- Murray J. R. Antacids for duodenal ulcer. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1981. Vol. 283, No 6283. P. 61.
- Piper D. W. Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer. *Gastroenterology*. 1967. Vol. 52, No 6. P. 1009–1018.
- Piper D. W., Barbara H. F. Antacid therapy of peptic ulcer. *Gut*. 1964. Vol. 5, No 6. P. 585–589.
- Piper D. W., Baume P. E., Stiel J. N. The medical treatment of chronic peptic ulcer. *Med. J. Aust*. 1967. Vol. 1, No 21. P. 1071–1075.

25. Priebe J. H., Skillman J. J., Bushnell L. S., Long P. C., Silen W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding: a randomised trial in 75 critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 302. P. 426–430.
26. Richter J. E., Kahrilas P. J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 656–665.
27. Tarnawski A., Hollander D., Cummings D., Krause W. J., Gergely H., Zipser R. D. Are antacids acid neutralisers

- only? Histologic, ultrastructural and functional changes in normal gastric mucosa induced by antacids. *Gastroenterology.* 1984. Vol. 86. P. 1276.
28. Tarnawski A., Hollander D., Gergely H., Stachura J. Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *Am. J. Med.* 1985. Vol. 79. P. 19–23.
29. Vedavathi H., et al. Evaluation of cost effectiveness and efficacy of commonly used different antacid gel preparations. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 2, No 6. P. 788–791.

УДК 618.3-06:616.3-085.243.4  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.10

## RU Антациды и их место в лечении заболеваний органов пищеварения у беременных

**Е. Ю. Плотникова<sup>1</sup>, Л. Г. Вологжанина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** антациды, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность

Антациды представляют собой лекарственные средства, способные нейтрализовать или оказать буферное воздействие на соляную кислоту желудка, не влияя при этом на ее продукцию. История клинического применения антацидов насчитывает несколько столетий. В статье рассмотрены преимущества и недостатки современных антацидов, приведена классификация препаратов этой группы, рассмотрены механизмы их действия, объяснен термин «кислотонейтрализующая активность», перечислены показания к применению антацидов и возможные неблагоприятные последствия антацидотерапии. Представлены результаты различных зарубежных и отечественных исследований по применению кислотосупрессивных препаратов, в том числе антацидов.

В настоящее время антациды продолжают использоваться для симптоматического лечения некоторых кислотозависимых заболеваний, в том числе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В силу ряда физиологических причин ГЭРБ часто беспокоит беременных, наиболее часто в третьем триместре беременности. Выбор кислотосупрессивных средств у беременных чрезвычайно ограничен, т. к. возможность назначения любых препаратов этой категории пациентов определяется безопасностью медикамента, его переносимостью, отсутствием тератогенного действия. Особенности механизма действия антацидов, их благоприятные фармакологические свойства определяют возможность использования современных комбинированных препаратов данной группы во время беременности. Купирование изжоги у беременных посредством применения невсасывающихся комбинированных антацидов поддерживают FDA, европей-

ские руководства по лечению ГЭРБ. В статье перечислены антацидные препараты, зарегистрированные на фармацевтическом рынке, особое внимание уделено лекарственным средствам, разрешенным к применению во время беременности.

УДК 618.3-06:616.3-085.243.4  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.10

## UA Антациди та їх місце у лікуванні захворювань органів травлення у вагітних

**К. Ю. Плотнікова<sup>1</sup>, Л. Г. Вологжаніна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кемеровська державна медична академія, Кемерово, Росія

<sup>2</sup>Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

**Ключові слова:** антациди, кислотозалежні захворювання, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, вагітність

Антациди являють собою лікарські засоби, що здатні нейтралізувати або чинити буферну дію на соляну кислоту шлунка, не впливаючи при цьому на її продукцію. Історія клінічного застосування антацидів нараховує декілька століть. У статті розглянуті переваги і недоліки сучасних антацидів, наведена класифікація препаратів цієї групи, розглянуті механізми їхньої дії, пояснений термін «кислотонейтралізуюча активність», перераховані показання до застосування антацидів і можливі несприятливі наслідки антацидотерапії. Представлені результати різноманітних зарубіжних і вітчизняних досліджень щодо застосування кислотосупресивних препаратів, зокрема антацидів.

Нині антациди продовжують використовуватись для симптоматичного лікування деяких кислотозалежних захворювань, у тому числі — гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Через низку фізіологічних причин ГЕРХ часто турбує вагітних, найчастіше у третьому триместрі вагітності. Вибір кислотосупресивних ліків у вагітних надзвичайно обмежений, тому що можливість призначення будь-яких препаратів цієї категорії пацієнток визначається безпекою медикаменту, його переносимістю, відсутністю тератогенної дії. Особливості механізму дії антацидів, їхні сприятливі фармакологічні властивості визначають можливість використання сучасних комбінованих препаратів цієї групи під час вагітності. Нівелювання печії вагітних за

допомогою комбінованих антацидів, що не всмоктуються, підтримують FDA, а також європейські рекомендації щодо лікування ГЕРХ. У статті перераховані антацидні препарати, представлені на фармацевтичному ринку, особлива увага приділена лікарським засобам, дозволеним до застосування під час вагітності.

## EN Antacids and their role in treatment of digestive diseases in pregnant women

**E. Y. Plotnikova<sup>1</sup>, L. G. Vologzhanina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

**Key words:** antacids, acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease, pregnancy

Antacids are drugs that can neutralize or buffer the hydrochloric acid of the stomach without affecting its production. History of the clinical use of antacids dates back several centuries. The article discusses the advantages and disadvantages of modern antacids, provides a classification of drugs of this group, considers

the mechanisms of their action, explains the term “acid-neutralizing activity”, lists indications for the use of antacids and possible adverse effects of antacid therapy. The results of various foreign and domestic studies on the use of acid-suppressive drugs, including antacids, are presented.

Currently, antacids continue to be used for the symptomatic treatment of certain acid-dependent diseases, including gastroesophageal reflux disease (GERD). Due to a number of physiological reasons, GERD often worries pregnant women, most often in the third trimester of pregnancy. The choice of acid-suppressing agents in pregnant women is extremely limited, because the possibility of prescribing any drugs in this category of patients is determined by the safety of the drug, its tolerability, and the absence of teratogenic effects. Features of the mechanism of action of antacids, their favorable pharmacological properties determine the possibility of using modern combined drugs of this group during pregnancy. Relieving heartburn in pregnant women through the use of non-absorbable combined antacids is supported by the FDA, the European guidelines for the treatment of GERD. The article lists antacid drugs registered in the pharmaceutical market, special attention is paid to drugs approved for use during pregnancy.

# Лактулоза – калейдоскоп плеiotропных эффектов (обзор литературы и собственные данные)

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** лактулоза, запоры, синдром избыточного бактериального роста, печеночная энцефалопатия, диагностическое применение

*Если из вас никак не может выйти человек – примите слабительное...*  
Фаина Раневская

Да, действительно, Фаина Раневская права. Эффективное и безопасное слабительное может не только ликвидировать запоры, но и существенно повысить качество жизни пациента, вернуть ему многие радости жизни. Тем более это может сделать такое слабительное, которое обладает множеством метаболических эффектов и способно оптимизировать обмен целого ряда веществ: липидный, углеводный, минеральный и др.

Активным веществом препарата Медулак является лактулоза – дисахарид, синтезированный из лактозы. Лактулоза в природе не встречается и не образуется естественным путем. Только в очень малых количествах она присутствует в нагретом молоке. В отличие от лактозы лактулоза не переваривается и не всасывается в тонкой кишке, а метаболизируется преимущественно сахаролитическими толстокишечными бактериями. Показано, что состав микрофлоры толстой кишки детей, находящихся на искусственном вскармливании, сходен с соответствующим составом у взрослых, а при добавлении в состав молочной смеси лактулозы состав кишечной микрофлоры становится подобным составу микрофлоры детей на естественном вскармливании [9–13, 69, 76].

Лактулоза была синтезирована в 1929 году E. Montgomery и C. S. Hadson [3]. В 1959 году лактулозу стали использовать для лечения запоров у детей [14]. В 1966 году J. Bircher et al. сообщили об успешном применении лактулозы для лечения печеночной энцефалопатии [43]. В 1970 году Sheila Sherlock, открывая международный гепатологический конгресс, сказала о лактулозе: «Я попробовала ее, и она работает!» [14]. В 1979 году I. V. Josimovic предложил использовать лактулозу для профилактики рака толстой кишки [60]. В 2003 году M. Rinne et al. сообщила об уменьшении клинических проявлений аллергии у детей при лечении небольшими дозами лактулозы [70]. Также были получены данные об улучшении качества жизни пациентов

с неспецифическим язвенным колитом, получавших лактулозу [63].

В настоящее время лактулоза как лекарственное средство зарегистрирована более чем в 100 странах. Показаниями являются запор и печеночная энцефалопатия, в некоторых странах – лечение сальмонеллезного носительства. Однако перспективы и возможности клинического применения лактулозы очень широки [13, 76].

Одним из главных показаний для назначения лактулозы являются запоры. В 2005 году лактулоза официально признана препаратом первого выбора при хроническом запоре с позиции доказательной медицины [45]. Послабляющее действие лактулозы при запоре обеспечивается двумя механизмами (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия Медулака при запоре [18]

Так как в тонкой кишке нет ферментов для расщепления лактулозы, то она достигает правых отделов толстой кишки практически в неизменном виде. Далее с помощью сахаролитических бактерий лактулоза расщепляется до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, пропионовой и масляной). Это приводит к снижению pH в просвете толстой кишки, то есть к ацидификации ее содержимого. В результате стимулируется перистальтика толстой кишки преимущественно за счет пропульсивных волн. Второй механизм состоит в том, что подкисление содержимого толстой кишки короткоцепочечными жирными кислотами сопровождается повышением осмотического давления в ней. Это приводит к увеличению объема фекальных масс, интенсификации перистальтики кишки и к уменьшению времени транзита кишечного содержимого [9, 52, 57].

Лактулозу считают «золотым стандартом» терапии хронического запора различной этиологии, в т. ч. запора при синдроме раздраженной кишки (СРК) [23, 30, 33].

Преимущества послабляющего действия лактулозы:

- физиологическим для кишечника путем стимулирует перистальтику и устраняет запор;
- не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку кишечника и не вызывает привыкания;
- не требует увеличения дозы — по мере восстановления функции кишечника дозу лактулозы снижают;
- обеспечивает стойкий терапевтический эффект;
- безопасна для детей с первых дней жизни, беременных и кормящих женщин.

Безопасность лактулозы обеспечивается рядом факторов (рис. 2).

Лактулоза является препаратом выбора при запорах у беременных [25, 26]. Это показано в ряде доказательных исследований. Так, M. Lachgar et al. (1985) провели открытое клиническое исследование, в которое были включены 54 беременные. Им был проведен 15-дневный курс лечения лактулозой в суточной дозе 30 мл. У 89% беременных частота дефекаций составила более 3 раз в неделю, у 87% женщин стул был нормальной консистенции. 90% больных оценили свое состояние как «весьма удовлетворительное» или «удовлетворительное». Все новорожденные

родились здоровыми и в срок [62]. Эффективность и безопасность лактулозы у беременных объясняется комплексным положительным влиянием. Увеличение биомассы сахаролитических бактерий при приеме лактулозы сопровождается активной утилизацией аммиака и азота аминокислот, снижается образование аммиака протеолитическими бактериями, время его присутствия в кишечнике и всасывание. Это имеет большое значение с позиции детоксикации и положительного действия на функцию печени беременных [21, 25, 26]. Лактулоза способствует уменьшению интоксикации при раннем токсикозе и гестозе беременных [24]. Если у беременной диагностирован СРК с запорами, то лактулозу можно сочетать со спазмолитиками [31].

Лактулоза безопасна и эффективна также в послеродовом периоде, у кормящих женщин. Препарат в 10 раз снижает потребность в клизмах у родильниц, не уменьшает лактацию, не влияет на качественный состав молока [78].

Лактулоза разрешена для лечения запоров у детей с периода новорожденности. При этом в исследованиях различного уровня доказательности показана эффективность и хорошая переносимость препарата [12]. У грудных детей лактулоза оказывает прямое иммуностимулирующее действие [69].

Лактулоза является препаратом выбора для лечения запоров у пожилых. Для этого есть ряд оснований [78]:

- послабляющий эффект не требует дополнительного приема жидкости;
- не приводит к привыканию;
- не абсорбируется — можно применять при сахарном диабете;
- не вызывает электролитных нарушений;
- способствует коррекции гиперлипидемии;
- эффективен при хронической почечной недостаточности (ХПН), заболеваниях печени;
- в терапевтических дозах не взаимодействует с другими препаратами;
- фармакоэкономически выгоден.

Последняя позиция подтверждена рядом исследований [47, 61]. Лактулоза, несмотря на более высокую стоимость по сравнению с некоторыми другими слабительными средствами (например, по сравнению с препаратами сенны), фармакоэкономически выгодна в лечении СРК [40].

Отсутствие необходимости в дополнительном приеме жидкости очень важно при лечении больных с недостаточностью кровообращения, с сопутствующими заболеваниями почек [37].

Очень важным качеством лактулозы является то, что на фоне ее приема больные могут прекратить применение слабительных средств раздражающего действия. G. Creytens (1980) показал, что около половины женщин с запорами прекращают принимать слабительные препараты раздражающего действия, постепенно переходя на лактулозу [51]. Лактулозу рекомендуют даже специально применять для лечения «лаксативной болезни» [1].

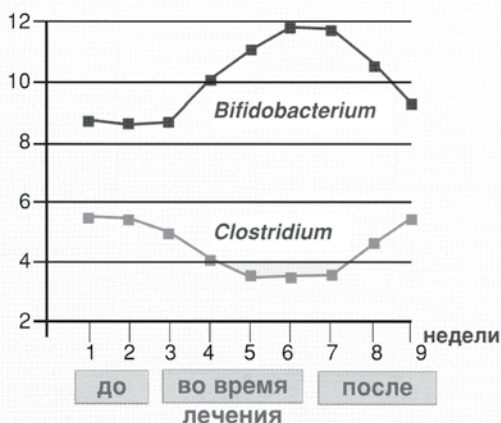


Рис. 2. Факторы, обеспечивающие безопасность Медулака

Лактулоза в настоящее время нашла также применение при послеоперационных запорах. Причем ее назначают не только с целью восстановления двигательной функции кишечника, но и для профилактики и лечения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), для профилактики бактериальных осложнений в хирургической практике [15, 16, 20], а также для подготовки к эндоскопическим исследованиям толстой кишки [2, 18].

Одним из основных направлений применения лактулозы является лечение СИБР, т. к. лактулоза является эффективным и безопасным пребиотиком.

Основным механизмом действия лактулозы при кишечном дисбиозе является ее воздействие на рост различных штаммов и групп бактерий, населяющих толстую кишку, физико-химические параметры содержимого толстой кишки (рН и осмотическое давление) и перистальтику как толстой, так и тонкой кишки, особенно терминального отдела подвздошной кишки. Лактулоза угнетает рост вредной протеолитической микрофлоры, в основном бактероидов, протей, клостридий, кишечной палочки, в т. ч. ее гемолитических штаммов, и стимулирует рост полезной сахаролитической флоры (бифидо-, лактобактерий и др.) (рис. 3) [9].



**Рис. 3.** Плотность популяций *Clostridium* и *Bifidobacterium in vitro* до, во время и после лечения лактулозой [53]

Стимуляция роста сахаролитической микрофлоры лактулозой происходит не только за счет ацидификации толстой кишки конечными метаболитами — лактатом и ацетатом, но также и за счет потребления указанных короткоцепочечных жирных кислот сахаролитической микрофлорой, в результате чего увеличивается деление микроорганизмов и биомасса [9].

В качестве пребиотика для лечения СИБР лактулоза применяется у детей самого раннего возраста, у взрослых и у пожилых. Причем препарат эффективен для профилактики СИБР у здоровых, а также для терапии СИБР различной этиологии: после лечения антибиотиками, проведения химио- и лучевой терапии, при нерациональном питании [4]. В последние годы лактулозу назначают для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, СИБР на фоне

антихеликобактерной эрадикационной терапии [4, 6, 28, 38, 39, 48, 80]. Особенно целесообразна лактулоза при лечении дисбиоза, сопровождающегося запорами, т. к. препарат регулирует моторную функцию желудочно-кишечного тракта [27].

Благодаря пребиотическому эффекту лактулоза эффективна при различных кишечных инфекциях, в частности при сальмонеллезном носительстве, при сальмонеллезном энтерите, дизентерии и др. [13, 57, 76].

Лактулоза является стандартом профилактики и лечения энцефалопатии во всем мире [44]. Эффективность препарата обусловлена тем, что он действует на все этапы образования и выведения аммиака из организма (рис. 4).



**Рис. 4.** Действие Медулака на все этапы образования и выведения аммиака из организма [55]

В подвздошной кишке лактулоза участвует в ингибировании глутаминазы в энтероцитах и в блокировании захвата глутамината энтероцитами, в результате чего уменьшается образование аммиака из глутамината. В толстой кишке лактулоза приводит (рис. 5) [32]:

- к снижению рН, т. к. тормозится продукция аммиака бактериями; происходит диффузия аммиака из кровеносного русла в просвет кишки; аммиак трансформируется в аммонийную форму с последующей экскрецией с каловыми массами;
- к ингибированию протеолитических бактерий *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и стимуляции роста кисломолочной микрофлоры — *Bifidobacterium*, т. к. уменьшается распад белка за счет усиления метаболизма углеводов;
- к ингибированию деградации мочевины бактериями, т. к. увеличивается элиминация аммиака в составе мочевины; уменьшается уровень аммиака как продукта разложения мочевины;
- к снижению времени пассажа кишечного содержимого, т. к. уменьшается время на продукцию аммиака и ускоряется его элиминация;
- кроме того, лактулоза является источником углеводов и энергии для сахаролитических бактерий, т. к. увеличивается рост биомассы бактерий, использующих аммиак для синтеза белка; угнетается разложение аминокислот до NH<sub>3</sub>.

Лактулоза имеет превосходство перед другими вариантами лечения печеночной энцефалопатии. Она успешно применялась при любой степени тяжести этого состояния, включая латентную энцефалопатию и печеночную кому. Эффективность и безопасность



**Рис. 5.** Механизм действия Медулака при печеночной энцефалопатии [57]

лактоулозы при печеночной энцефалопатии подтверждены большим количеством высокодоказательных исследований [9, 13, 44, 54, 55, 74, 76].

Применение лактулозы в клинической практике имеет большие перспективы. Одно из таких перспективных показаний — первичная и вторичная профилактика желчнокаменной болезни. Кишечная микрофлора имеет большое значение в метаболизме холестерина и желчных кислот. Известно, что резкое повышение активности одного из ферментов грамотрицательной микрофлоры — 7-альфа-дегидроксилазы приводит к увеличению продукции вторичных желчных кислот, которые повышают литогенность желчи через ряд процессов: во-первых, дезоксихолевая кислота усиливает секрецию холестерина в желчь, воздействуя на мембрану гепатоцита; во-вторых, повышается кристаллизация холестерина в желчи за счет дестабилизации везикул с холестерином; в-третьих, замедляется время транзита по кишечнику, вследствие чего увеличивается всасывание холестерина, и т. д. Кроме того, вторичные желчные кислоты относят к ко-канцерогенам, они способны повреждать кишечный эпителий [29, 76]. Гипотеза механизма влияния лактулозы как средства профилактики желчнокаменной болезни, а также как гиполлипидемического средства представлена на рис. 6.



**Рис. 6.** Механизм действия Медулака как средства профилактики желчнокаменной болезни и гиполлипидемического средства [9, с дополнениями Н. Б. Губергриц]

Снижение литогенности желчи при лечении лактулозой было продемонстрировано в эксперименте и в клинике [29, 71, 79]. Наличие у лактулозы гипохолестеринемического эффекта также было доказано результатами ряда исследований [38, 50]. Концепция патогенеза липидного дистресс-синдрома также построена на доминирующей роли кишечного дисбиоза. Не случайно именно лактулоза является базисным средством лечения этой патологии [34, 35].

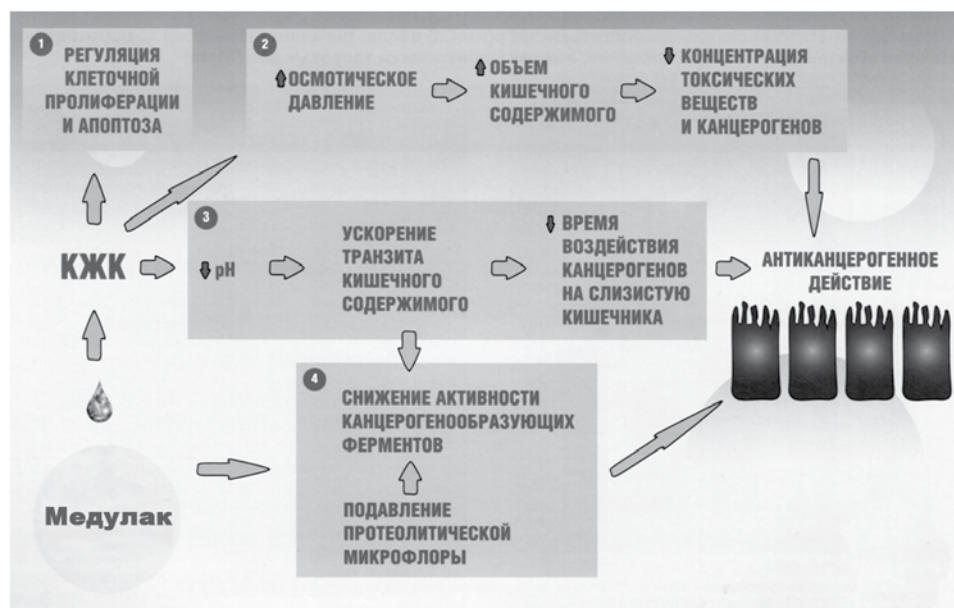
Лактулоза влияет и на углеводный обмен. Так, показано,

что после 10-дневного приема лактулозы достоверно улучшаются результаты глюкозотолерантного теста [53]. Продемонстрировано, что лактулоза снижает всасывание глюкозы на 40% без ухудшения всасывания аминокислот. Этот эффект не связан с ингибирующим действием  $\alpha$ -глюкозидазы [58]. Возможно, эндотоксины уменьшают выработку инсулина поджелудочной железой, а лактулоза, снижающая уровень эндотоксинов, может обладать противодиабетическим действием [76]. Эффективность лактулозы в лечении детей и подростков с метаболическим синдромом с восстановлением микробиоценоза кишечника и нормализацией углеводного, липидного обмена показана в исследовании Т. А. Боковой с соавт. (2009) [5]. Несмотря на сладкий вкус, лактулоза абсолютно не противопоказана, а, наоборот, полезна при сахарном диабете. Больным необходимо объяснить, что лактулоза не всасывается и не может провоцировать гипергликемию.

Выше было указано, что под влиянием лактулозы в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Следует обратить особое внимание на масляную кислоту. Она является поставщиком энергии и регулятором метаболизма для нормальных колоноцитов, способствует восстановлению функции эпителиального барьера, снижает секрецию провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкин-2, интерлейкин-12), увеличивает синтез муцина и белков, усиливает высвобождение противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 из моноцитов, ингибирует адгезию эндотелиальных лейкоцитов. Масляная кислота также контролирует патологический рост колоноцитов, стимулирует апоптоз. Масляную кислоту считают ключевым регулятором пролиферативных процессов эпителия толстой кишки и контроля неопластической трансформации колоноцитов [7]. Эти предпосылки явились основанием для применения лактулозы при воспалительных заболеваниях кишечника: при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите [9, 76].

Ранее мы уже отмечали ряд предпосылок для обоснования антиканцерогенного действия лактулозы: уменьшение образования токсичных вторичных

желчных кислот в кишке, проапоптотическое и антипролиферативное действие масляной кислоты, уменьшение выработки ряда потенциальных канцерогенов (аммиака и др.). Японские ученые подробно изучают возможности бифидобактерий, рост которых стимулируется лактулозой, в профилактике рака; описано множество специфических и неспецифических противоопухолевых и иммунологических эффектов бифидобактерий [75]. Показано ДНК-протекторное действие лактулозы после воздействия диметилгидразина [72]. Все это послужило основанием для изучения антиканцерогенных свойств лактулозы. Указанные свойства были подтверждены в эксперименте [46, 72]. Изучение данной проблемы в клинике продолжается (рис. 7) [3].



**Рис. 7.** Механизм антиканцерогенного действия Медулака [69]. КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Учитывая пребиотические свойства лактулозы, ее применяют не только при СИБР и сальмонеллезе, но и для профилактики инфекций мочевыводящих путей и пневмонии [64, 76].

Лактулоза обладает отчетливым антиэндотоксическим эффектом [9]. Это реализуется в предотвращении бактериальной транслокации из кишки; защите слизистого барьера кишечника, особенно подвздошной кишки и проксимальных отделов толстой кишки после оперативных вмешательств; в предупреждении осложнений после операций по поводу механической желтухи; в предупреждении развития спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени и желтухой [41, 59, 82].

Лактулоза эффективна при почечной недостаточности. Она ингибирует энтерогепатическую циркуляцию мочевины; повышая экскрецию азота, лактулоза снижает продукцию мочевины на 24%, при этом снижается ее распад; снижение уровня мочевины и креатинина в крови при ХПН доказано целым рядом клинических исследований; особенно важным считают снижение уровня фосфатов в сыворотке крови у больных с ХПН при лечении лактулозой [56, 83].

С. Schumann (2002) считает перспективным применение лактулозы для ликвидации эндотоксемии

при гепаторенальном синдроме, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сахарном диабете и гиперхолестеринемии [76]. Однако для начала клинического применения по этим показаниям необходимы дальнейшие исследования.

По данным И. И. Дегтяревой с соавт. (2003) лактулоза эффективна не только при эндо-, но и при экзогенных интоксикациях. Лактулоза эффективна в условиях радиационного загрязнения для выведения инкорпорированного цезия, лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС; лактулоза показана для профилактики и лечения заболеваний, вызванных профессиональными вредностями, у жителей экологически неблагоприятных регионов [9].

Перспективным также является применение лактулозы для лечения остеопороза. Снижая уровень pH в кишечнике, лактулоза увеличивает содержание несвязанного кальция, что способствует улучшению его пассивного транспорта; короткоцепочечные жирные кислоты, которые образуются при ферментации лактулозы бактериями, стимулируют транспорт кальция; лактулоза повышает отложение кальция в костях и ингибирует его резорбцию из кости [3, 9, 81].

Ряд предпосылок свидетельствует о целесообразности применения лактулозы при панкреатитах. Лактулоза уменьшает выраженность эндотоксемии при остром и хроническом панкреатите (ХП); при лечении лактулозой в более короткие сроки устраняются болевой и диспептический синдромы, улучшаются результаты сонографии поджелудочной железы; лактулоза предотвращает развитие СИБР при панкреатической недостаточности; повышает толерантность к пищевой нагрузке у больных ХП [8, 9]. Кроме того, лечение лактулозой уменьшает выраженность эндотоксемии при панкреатической недостаточности [65]. Следует также учесть положительный эффект лактулозы при остеопорозе (см. выше), который может быть проявлением внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [43].

Лактулоза нашла широкое применение на практике для диагностики СИБР и лактазной недостаточности. Для этих целей применяют водородные дыхательные тесты с лактулозой. Принцип дыхательного теста для диагностики СИБР основан на том, что у здорового человека расщепление лактулозы происходит только в толстой кишке, при этом в выдыхаемом воздухе регистрируют пик выделения водорода. При наличии СИБР расщепление лактулозы начинается уже в тонкой кишке, регистрируется более ранний пик содержания водорода в выдыхаемом воздухе, а затем — второй пик, соответствующий расщеплению лактулозы в толстой кишке [76].

Побочними ефектами лактулози являються метеоризм, розвиток діареї при передозуванні, електролітні порушення при тривалому ліченні печеночної енцефалопатії. Частіше інших побічних ефектів розвивається метеоризм, однак зазвичай він спостерігається в перші дні лічення, а потім зменшується або навіть зникає. На практиці ми призначаємо Медулак в поступово зростаючих дозах, до досягнення стула 2–3 рази в сутки. Таким чином досягається своєрідна адаптація кишечника до можливого збільшення газоутворення.

Противопоказання до лічення лактулозою обмежені: галактоземія, кишечна непрохідність, гіперчутливість до компонентів препарату.

Важко звернути увагу лікарів на перевагу Медулака. Цей препарат, на відміну від інших препаратів лактулози, випускається в хімічно нейтральній і інертній скляній посуді (флакон по 180 мл).

Ми провели власне невелике клінічне дослідження.

**Цель:** оцінити ефективність лактулози при ХП в поєднанні з СИБР.

**Матеріали і методи.** Досліджено 58 хворих ХП. У всіх хворих діагностовано зовнішнесекреторна недостаточність підшлункової залози. Для цього при прийомі пацієнтів в клініку проводили фекальний еластазний тест (набори Schebo, Німеччина). Крім того, в дослідження включали тільки ті хворі, у яких виявлено СИБР. Для його діагностики до лічення використовували водородний дихальний тест (Мікро Н<sub>2</sub>-аналізатор; Мікро Медікал Лімітед, Велика Британія). Хворі були розділені на 2 групи: основну (29 пацієнтів) і групу порівняння (також 29 пацієнтів). Хворі обох груп були порівнянні за статтю, віком, тривалістю ХП, його етіологією, за ступенем панкреатичної недостаточності.

До і після лічення хворим проводили копроскопію, оцінювали вираженість кишечної диспепсії за напівколичественним показником середньої ступені тяжкості (ССТ) [82]. Крім того, після лічення повторювали водородний дихальний тест. Хворі основної групи отримували традиційну терапію ХП. Доза Креона залежала від ступеня панкреатичної недостаточності. Пацієнтам цієї групи призначали лактулозу в пребіотичній дозі (по 5 мл 2 рази в сутки). Хворі групи порівняння лактулозу не отримували. Лічення продовжувалося 18–20 днів.

**Результати.** Рівень фекальної еластази-1 до лічення в основній групі склав (142,3±16,7) мкг/г, а в групі порівняння – (153,5±15,8) мкг/г (p>0,05). При копроскопії (перше дослідження) стеаторея виявлена у 14 (48,3%) хворих основної групи і у 13 (44,8%) хворих групи порівняння. ССТ проявлень кишечної диспепсії (метеоризм, порушення стула, флатуленція) склала відповідно 2,12 і 2,08.

Після лічення, т. є. перед випискою з клініки, СИБР за результатами водородного дихального тесту зберігався у 3 (10,3%) хворих основної групи і у 19 (65,5%) хворих групи порівняння. Стеаторея після лічення зберігалася у 1 (3,4%) пацієнта з отримавших лактулозу і у 8 (27,6%) хворих, отримавших тільки традиційне лічення ХП. ССТ кишечної диспепсії склала відповідно 1,22 і 1,76.

Отримані дані свідчать, що, в першу чергу, об'єктивності лактулози в ліченні СИБР, во-вторых, о недостаточной эффективности ферментных препаратов при наличии СИБР, даже при условии назначения должной дозы, в-третьих, о целесообразности сочетания лактулозы с ферментным препаратом при лечении ХП с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью в сочетании с СИБР. Последнее положение обусловлено тем, что при СИБР ферментные препараты не могут в полной мере реализовать свои возможности гидролиза нутриентов из-за частичной инактивации, а при устранении СИБР условия для достижения полного эффекта панкреатина становятся оптимальными. В результате мы достигли не только устранения СИБР по результатам водородного дихального теста, но и более значительного улучшения результатов копроскопии, уменьшения выраженности кишечної диспепсії у хворих, отримавших лактулозу.

**Выводы:**

1. Медулак (лактүлоза) – эффективное средство лечения запоров, СИБР, печеночної енцефалопатії, обладающее разнонаправленными метаболическими эффектами и имеющее широкие перспективы в ліченні различных заболеваний.
2. При ліченні хворих ХП з внешнесекреторной недостаточностью подшлункової залози в поєднанні з СИБР в комплексную терапію целесообразно включать Медулак в пребіотичній дозі.

#### Литература:

1. Агафонова Н. А., Яковенко Э. П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *Гастроскоп*. 2011. № 1. С. 2–3.
2. Амелин В. М., Башанкаев Б. Н. Опыт использования лактулозы в хирургическом стационаре. *Клиническая эндоскопия*. 2006. № 2(8). С. 35–36.
3. Бабаян М. Л. Канцерогенез и антиканцерогенез в связи с толстокишечным метаболизмом. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 61–62.
4. Белоусова Е. А., Морозова Н. А. Возможности лактулозы в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. *Фарматека*. 2005. № 1. С. 7–5.
5. Бокова Т. А., Урсова Н. И., Ардатская М. Д. Пребиотики в ліченні детей и подростков с метаболическим синдромом. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 19–24.
6. Бондаренко В. М. Пребиотическое и противомикробное действие лактулозосодержащих препаратов. *Фарматека*. 2004. № 11. С. 1–5.



# Медулак

у скляному флаконі

Виробник – Італія<sup>1</sup>

Лактулоза в 1 мл 667 мг

Усуває запор та нормалізує мікрофлору кишечника<sup>1,2</sup>

Лактулоза

Сироп

- ▶ Сприяє усуненню запорів та відновленню фізіологічного ритму випорожнення кишечника<sup>1,2</sup>
- ▶ Посилює як пребіотик збільшення власної корисної мікрофлори кишечника<sup>1,2</sup>
- ▶ Прискорює виведення токсичних речовин (аміак)<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату Медулак. <sup>2</sup> Марченко Т.З. Комплексне амбулаторне лікування функціональних закрепів у дітей дошкільного віку. // Ліки України. – 2018. – №1.

**Склад:** діюча речовина: lactulose; 1 мл препарату містить лактулози 667 мг. **Показання.** Запор: регуляція фізіологічного ритму кишечника. Стани, що потребують полегшення дефекації (геморой, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні). Печінкова енцефалопатія: лікування і профілактика печінкової коми і прекоми. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Галактоземія. Шлунково-кишкова непрохідність. Перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту. Застосування при запорах або для розм'якшення випорожнень з медичною метою. Дорослі та діти віком від 14 років 15-45 мл. Діти віком 7-14 років 15 мл. Діти віком 1-6 років 5-10 мл. Діти віком до 1 року до 5 мл. Застосування при печінковій енцефалопатії (лише для дорослих). Початкова доза препарату становить 30-45 мл 3-4 рази на добу. **Побічні реакції.** Протягом перших днів лікування може виникнути метеоризм, який зазвичай минає через кілька днів. З боку травного тракту: дуже часто – діарея; часто – метеоризм, біль у животі, нудота і блювання. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АБС Фармацевтічі С.п.А. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. РП № UA/17234/01/01. Наказ МОЗ України 05.02.2019 №297. 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.



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

7. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 3. С. 20–29.
8. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. 464 с.
9. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В. Дуфалак: классическое применение и перспективы. Киев: ЗАО «Атлант ЮЭмСи», 2003. 233 с.
10. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В., Скрыпник И. Н., Гуцало Е. В. Дуфалак (Лактулоза): классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника (обзор литературы и собственные исследования). *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 2. С. 64–71.
11. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В., Скрыпник И. Н., Гуцало Е. В. Дуфалак: классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника (обзор литературы и собственные исследования). *Ліки України*. 2003. № 1. С. 35–42.
12. Денисов М. Ю. Функциональные нарушения работы кишечника у детей раннего возраста. *Гастроскоп*. 2010. № 4. С. 4–5.
13. Дуфалак: Научная монография. М.: б. и., б. г. 100 с.
14. Дюфалак удивительная история. «Чудо из молока». *Гастроскоп*. 2010. № 2. С. 12.
15. Емельянов С. И., Котлукова Т. В. Применение лактулозы в хирургической практике. *Фарматека*. 2003. № 15. С. 16–21.
16. Иванов Ю. В., Пастухов А. И. Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям. *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004. № 6. С. 27–29.
17. Каннер Е., Ратникова М., Ардатская М., Горелов А. Эффективность пребиотика «Дюфалак» в профилактике микробиологических нарушений и антибиотикоассоциированных диарей у детей на фоне антихеликобактерной эрадикационной терапии. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 40–46.
18. Куляпин А. В. Опыт использования Дюфалака в практике колопроктолога. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 32–33.
19. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
20. Лебедев В. А. Клиническая эффективность применения препарата Дюфалак для подготовки пациентов к гинекологическим операциям. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 5. С. 83–86.
21. Лебедев В. А. Лечение дисбактериоза у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4. № 2. С. 3–5.
22. Ленюшкин А. И., Петровский М. Ф., Окулов Е. А. Роль и место Дюфалака в лечении детей с хроническими запорами. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003. № 4. С. 29–32.
23. Маев И. В., Самсонов А. А. Лактулоза (Дюфалак) «золотой стандарт» терапии хронического запора, как одного из основных гастроэнтерологических синдромов. *Врач*. 2003. № 7. С. 3–4.
24. Мельник Т. Н., Липовенко Л. Н. Лечение запоров у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 103–104.
25. Механизмы развития запоров у беременных женщин: принципы подбора терапии (научный обзор). *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 2. С. 9–11.
26. Механизмы развития запоров у беременных женщин: принципы подбора терапии. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2002. № 9. С. 3–6.
27. Микрофлора кишечника: метаболические эффекты и роль в регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2003. № 12. С. 1–4.
28. Микрофлора кишечника: пребиотическое действие препарата Дюфалак (лактулоза). *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2004. № 14. С. 1–4.
29. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. Современные возможности диагностики состояния энтерогепатической циркуляции желчных кислот и профилактики камнеобразования в желчном пузыре. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 25–31.
30. Минушкин О., Ардатская М. Дюфалак (лактулоза) при хронических запорах. *Врач*. 2005. № 1. С. 48–52.
31. Мурашкин В. В., Лебедева А. А., Вотякова Н. В. Лечение синдрома раздраженной кишки у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4. № 3. С. 101–104.
32. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту. *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* 2001. № 1. С. 10–16.
33. Пасечников В. Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. *Фарматека*. 2003. № 15. С. 1–8.
34. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения. Москва: ВЕДИ, 2003. 88 с.
35. Петухов В. А., Каралкин А. В. Нарушение функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом «Дюфалак» (лактулоза). *Рос. гастроэнтерол. журн.* 2001. № 2. С. 93–102.
36. Сай М. В., Жукова Л. И., Городин В. Н. Дюфалак в лечении больных острыми кишечными инфекциями. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 59–60.
37. Тимофеева А. В., Моисеева Ю. Н., Либов И. А. Дюфалак в лечении запора у пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 3. С. 16–18.
38. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Авалуева Е. Б. и др. Клиническое значение коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных с кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения / *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 16–20.
39. Хомерики Н. М. Опыт применения пребиотика Дюфалак в курсе эрадикационной терапии. *ГастроNewsЛайн*. 2008. № 5. С. 33–36.
40. Черногорова М. В., Белоусова Е. А., Семенов В. Ю. Клинико-экономический анализ и оценка эффективности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника в поликлинике. *ГастроNewsЛайн*. 2008. № 5. С. 28–32.

41. Andersson R., Nehez L. The influence of obstructive jaundice on the gut: Pathophysiology and effects of treatment. *Archives of Hellenic Medicine*. 2003. Vol. 20, Suppl. A. P. 87–91.
42. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 32, Suppl. 222. P. 41–44.
43. Bircher J., Müller J., Guggenheim P., Haemmerli U. P. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966. Vol. 1. P. 890–892.
44. Blei A., Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1968–1976.
45. Brandt L. J., Prather C. M., Quigley E. M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100, Suppl. 1. P. 5–21.
46. Challa A., Rao D. R., Chawan C. B., Shackelford L. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*. 1997. Vol. 18. P. 517–521.
47. Champion M. C., Gardiner D., Kilgour J. A. Efficacy and cost effectiveness of lactulose (chronulac) in the treatment of constipation in elderly psychiatric patients. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Am. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 81, No 9. P. 872.
48. Clausen M. R., Mortensen P. B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. *Drugs*. 1997. Vol. 53(6). P. 930–942.
49. Conn H. O., Bircher J. Hepatic encephalopathies – syndromes and therapies. Bloomington: Medi-Ed. Press, 1994. P. 209–217.
50. Conte D., Bardella M. T., Bernardi M. et al. Hypocholesterinemic effect of lactulose in man. *Panminerva med.* 1977. Vol. 19. P. 1–4.
51. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatives. *Ars. Medici*. 1980. Vol. 35. P. 737–757.
52. Ewe K., Ueberschaer B., Press A. G. et al. Effect of lactulose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9, No 1. P. 69–73.
53. Genovese S., Riccardi G., Rivellese A. A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non-insulin dependent diabetic patients. *DNM*. 1993. Vol. 5. P. 295–297.
54. Gerber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs*. 2000. Vol. 60(6). P. 1353–1370.
55. Gerber T., Schomerus H. Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности: влияние на трудоспособность пациента и возможности терапии. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2002. № 8. С. 1–4.
56. Hedger R. W., Ing T. S., Wang F., Kovithavongs T. Lactulose therapy in chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.* 1971. Vol. 78. P. 1015.
57. Hoffmann K. Behandlung von desunden Salemonellen Ausscheidern mit Lactulose. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1975. Vol. 100. P. 1429–1431.
58. Hosaka H., Tokunaga K., Sakumoto I. The influence of lactulose on intestinal absorption. *Gastroenterol. Jpn.* 1972. Vol. 7. P. 316–317.
59. Huchzermeyer H., Grünewald T., Schumann C. Prävention der spontanen bakteriellen Peritonitis durch Lactulose? *Med. Klin.* 1999. Bd. 94. S. 652.
60. Josimovic I. B. Verhütung des Dickdarmkrebses durch Lactulose. *Krebsgeschehen*. 1979. Vol. 6. P. 175–178.
61. Kruger M., Schumann C. Lactulose treatment of constipation in the elderly. *Solvay Arzneimittel*. 1994. Report number H.105.904.G.
62. Lachgar M., Morer I. Étude de l'efficacité et de la tolérance du lactulose dans la constipation chez la femme enceinte. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1985. Vol. 80. P. 663–665.
63. Liao W., Cui X. S., Jin X. Y., Floren C. H. Lactulose – a potential drug for the treatment of inflammatory bowel disease. *Med. Hypothesis*. 1994. Vol. 43. P. 234–238.
64. Mack D. J., Smart L., Girdwood A. et al. Infection prophylaxis with lactulose. *Age & Ageing*. 1993. Vol. 22, Suppl. 2. P. 8.
65. Mack D. R., Flick J. A., Durie P. R. et al. Corellation of intestinal lactulose permeability with exocrine pancreatic dysfunction. *J. Pediatr.* 1992. Vol. 120. P. 696–701.
66. Magán J. L. A., Soto C. R. Lactulose (Duphalac) in post-partum constipation. *Pharmatherapeutica*. 1977. Vol. 1. P. 430–433.
67. Mahony R., Behan M., O'Herlihy C., O'Connell P. R. Randomized, clinical trial of bowel confinement vs. laxative use after primary repair of a third-degree obstetric anal sphincter tear. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004. Vol. 47, No 1. P. 12–17.
68. Montgomery E. M., Hudson C. S. Relationship between rotary power and structure in the sugar group XXVII. Synthesis of a new saccharide ketose (lactulose) from lactose. *J. Am. Chem. Soc.* 1930. Vol. 52. P. 2101–2106.
69. Ouweband A., Salminen S., Isolauri E. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41, Suppl. 1. P. 132–137.
70. Rinne M., Kirjavainen P., Salminen S., Isolauri E. Lactulose – any clinical benefits beyond constipation relief? A pilot study in infants with allergic symptoms. *Bioscience Microflora*. 2003. Vol. 22, No. 4. P. 155–157.
71. Rotstein O. D., Kay R. M., Wayman M., Strasberg S. M. Prevention of cholesterol gallstones by lignin and lactulose in the hamster. *Gastroenterology*. 1981. Vol. 81. P. 1098–1103.
72. Rowland I. R., Bearne C. A., Fischer R., Pool-Zobel B. L. The effect of lactulose on DNA damage induced by DMH in the colon of human flora-associated rats. *Nutr. Cancer*. 1996. Vol. 26. P. 7–47.
73. Ryan D., Wilson A., Muir T. S., Judge T. G. The reduction of faecal incontinence by the use of 'Duphalac' in geriatric patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 1974. Vol. 2. P. 329–333.
74. Schomerus H., Schreiegg J. Хроническая печеночная недостаточность: Распространенность латентной печеночной энцефалопатии в группе пациентов с циррозом печени в общеврачебной практике. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2000. № 4. С. 1–4.

75. Schumann C. Die immunologischen effekte der lactulose. *Notabene medici*. 1997. Bd. 27. S. 288–290.
76. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41, Suppl. 1. P. 17–25.
77. Szilagyi A., Rivard J., Bitton A. et al. Short term effects of lactulose in patients with stable IBD: Coladapt study. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118, No 4, Suppl. 2. P. 6240.
78. Tedesco F. J., DiPiro J. T. Laxative use in constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 1985. Vol. 80. P. 303.
79. Thornton J. R., Heaton K. W. Do colonic bacteria contribute to cholesterol gall-stone formation? Effects of lactulose on bile. *Br. Med. J.* 1981. Vol. 282. P. 1018–1020.
80. Tuohy K. M., Ziemer C. J., Klinder A. et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2002. Vol. 14. P. 165–173.
81. van den Heuvel E. G. H. M., Weidauer T. Role of the non-digestible carbohydrate lactulose in the absorption of calcium. *Med. Sci. Monit.* 1999. Bd. 5. S. 1231–1237.
82. Vogt B., Frey F. J. Lactulose and renal failure. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997. Vol. 222, Suppl. P. 100–101.
83. Wizemann V., Spring M., Rink W., Schütterle G. Lactulose in chronic renal failure: Action on aromatic amines and phosphate. *Kidney Int.* 1983. Suppl. P. 341.

УДК 615.246.4/.6 Лактулоза:615.015.11:575.172.3  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.11

### RU **Лактулоза — калейдоскоп плейотропных эффектов (обзор литературы и собственные данные)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** лактулоза, запоры, синдром избыточного бактериального роста, печеночная энцефалопатия, диагностическое применение

В статье подробно проанализированы данные литературы о многогранных эффектах лактулозы и возможности ее применения на практике. Описана история изучения лечебных эффектов лактулозы. В настоящее время лактулоза как лекарственное средство зарегистрирована более чем в 100 странах. Показаниями являются запор и печеночная энцефалопатия, в некоторых странах — лечение сальмонеллезного носительства. Однако перспективы и возможности клинического применения лактулозы очень широки.

В 2005 г. лактулоза официально признана препаратом первого выбора при хроническом запоре с позиции доказательной медицины. Проанализирован механизм действия лактулозы при запоре, приведены данные литературы о ее безопасности у беременных, детей и пожилых.

Лактулоза имеет превосходство перед другими вариантами лечения печеночной энцефалопатии. Она успешно применялась при любой степени тяжести этого состояния, включая латентную энцефалопатию и печеночную кому. Эффективность и безопасность лактулозы при печеночной энцефалопатии подтверждены большим количеством высокодоказательных исследований.

Перспективные показания — в качестве пребиотика для лечения синдрома избыточного бактериального роста, первичная и вторичная профилактика желчно-каменной болезни, для ликвидации эндотоксемии при гепаторенальном синдроме, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, гиперхолесте-

ринемии. Несмотря на сладкий вкус, лактулоза абсолютно не противопоказана, а, наоборот, полезна при сахарном диабете.

Противопоказания к лечению лактулозой ограничены. В статье представлены также собственные данные, демонстрирующие эффективность Медулака в пребиотической дозе в лечении хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста.

УДК 615.246.4/.6 Лактулоза:615.015.11:575.172.3  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.11

### UA **Лактулоза — калейдоскоп плейотропних ефектів (огляд літератури і власні дані)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** лактулоза, закрепи, синдром надлишкового бактеріального росту, печінкова енцефалопатія, діагностичне застосування

У статті детально проаналізовані дані літератури про багатогранні ефекти лактулози і можливості її застосування на практиці. Описана історія вивчення лікувальних ефектів лактулози. Наразі лактулоза як лікарський засіб зареєстрована більш ніж у 100 країнах. Показаннями є закрепи і печінкова енцефалопатія, у деяких країнах — лікування сальмонельозного носійства. Однак перспективи і можливості клінічного застосування лактулози дуже широкі.

У 2005 р. лактулоза офіційно визнана препаратом першого вибору при хронічних закрепах з позиції доказової медицини. Проаналізовано механізм дії лактулози при закрепах, наведені дані літератури про її безпеку у вагітних, дітей і літніх осіб.

Лактулоза має перевагу перед іншими варіантами лікування печінкової енцефалопатії. Вона успішно застосовувалася за будь-якого ступеня тяжкості цього стану, включаючи латентну енцефалопатію та печінкову кому.

Ефективність та безпечність лактулози при печінковій енцефалопатії підтверджені великою кількістю високо-доказових досліджень.

Перспективні показання — як пребіотик для лікування синдрому надлишкового бактеріального росту, первинна та вторинна профілактика жовчнокам'яної хвороби, для ліквідації ендотоксемії при гепаторенальному синдромі, зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, гіперхолестеринемії. Незважаючи на солодкий смак, лактулоза абсолютно не протипоказана, а, навпаки, корисна при цукровому діабеті.

Протипоказання до лікування лактулозою обмежені.

У статті також наведені власні дані, що демонструють ефективність Медулака у пребіотичній дозі для лікування хронічного панкреатиту із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у поєднанні з синдромом надлишкового бактеріального росту.

### EN **Lactulose: a kaleidoscope of pleiotropic effects (literature review and own data)**

**N. B. Gubergits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, G. M. Lukashevich<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** lactulose, constipation, bacterial overgrowth syndrome, hepatic encephalopathy, diagnostic use

The article presents in-depth analysis of literature data on the multifaceted effects of lactulose and the opportu-

nities for its practical use. History of the study of lactulose therapeutic effects is described. Currently, lactulose as a medicine is registered in more than 100 states. Indications are constipation and hepatic encephalopathy, in some countries — treatment of salmonella carriage. However, the prospects and possibilities for the clinical use of lactulose are very broad.

In 2005, lactulose was officially recognized as the first choice for chronic constipation from the point of view of evidence-based medicine. Mechanism of lactulose action in case of constipation is analyzed; literature data on its safety in pregnant women, children and the elderly are presented.

Lactulose is superior to other treatment options for hepatic encephalopathy. It has been successfully used for any stage of severity of this condition, including latent encephalopathy and hepatic coma. The effectiveness and safety of lactulose in hepatic encephalopathy is confirmed by a large number of high-evidential studies.

Possible indications are: as a prebiotic for the treatment of bacterial overgrowth syndrome, primary and secondary prevention of gallstone disease, for the elimination of endotoxemia in hepatorenal syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hypercholesterolemia. Despite its sweet taste, lactulose is not contraindicated, but, on the contrary, is useful in diabetes.

Contraindications to treatment with lactulose are limited. The article also presents authors' own data demonstrating the effectiveness of Medulak in a prebiotic dose in the treatment of chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency combined with bacterial overgrowth syndrome.

# Возможности современной медикаментозной коррекции метаболического синдрома: роль желчных кислот

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, гипергликемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз сосудов

Метаболический синдром (МС) является одной из актуальных проблем практического здравоохранения во всем мире, учитывая его способность увеличивать распространенность сердечно-сосудистой патологии и провоцировать рост сердечно-сосудистой смертности [18]. В настоящее время существует несколько дефиниций МС; как правило, термин МС используют для описания патологического состояния, сопровождающегося развитием инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, дислипидемии, АГ и ожирения, нарушения толерантности к глюкозе [9, 18]. Помимо «привычных» кардиологических проявлений МС выделяют гепатологическую составляющую этого синдрома — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).

Среди факторов, способствующих развитию МС, особое внимание уделяют генетической предрасположенности, экологической составляющей, а также высококалорийной диете и низкому уровню физической активности [2, 16]. Современные подходы к коррекции МС предполагают коррекцию указанных выше факторов риска, при недостаточной эффективности данных мер рекомендуют прием различных лекарственных средств. Одним из действенных современных направлений медикаментозного лечения МС является использование желчных кислот (ЖК).

## **Свойства и функции ЖК**

На протяжении последних нескольких лет опубликовано множество работ, констатирующих не только классические функции ЖК (участие в пищеварении и сольюбилизации липофильных питательных веществ, лекарств в тонкой кишке), но и описывающих их сигнальные/эндокринные свойства [20, 25]. Благодаря сигнальной активности ЖК и их дериваты принимают участие в различных метаболических реакциях.

## **Биосинтез ЖК и их классические функции**

Биосинтез ЖК представляет собой основной способ катаболизма холестерина (ХС) в организме человека. Преобразование ХС в ЖК представляет собой сложный ферментативный процесс, происходящий в гепатоцитах, единственных клетках, содержащих все необходимые ферменты для преобразования ядра молекулы ХС, удаления его боковых цепей, конъюгации с глицином (~75%) или таурином (~25%). Трансформация ХС в ЖК происходит в ходе реакций гидроксирования, насыщения двойной связи С5-С6, эпимеризации гидроксильной группы С3 и окислительного расщепления трех углеродов боковой цепи [12, 18]. Все перечисленные реакции протекают в различных компартментах гепатоцита, в том числе в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, цитоплазме и пероксисомах. В результате образуются две первичные ЖК (холевая и хенодесоксихолевая кислоты), впоследствии — вторичные ЖК (десоксихолевая и литохолевая кислоты, урсодесоксихолевая кислота (УДХК)), выполняющие хорошо известные «классические» биохимические функции по перевариванию пищи.

## **Физико-химические свойства и сигнальная функция ЖК**

ЖК обладают уникальными структурными и физико-химическими свойствами, позволяющими им проявлять сигнальную активность. ЖК содержат гидрофобный пергидроциклопентанофенантрен с гибкой боковой цепью, в которой расположены аминокислоты и полярные гидроксильные группы. Стероидное ядро с угловыми метильными группами в положении С-18 и С-19 обуславливает появление выпуклой гидрофобной β-поверхности, тогда как наличие полярных гидроксильных групп способствует формированию гидрофильной вогнутой

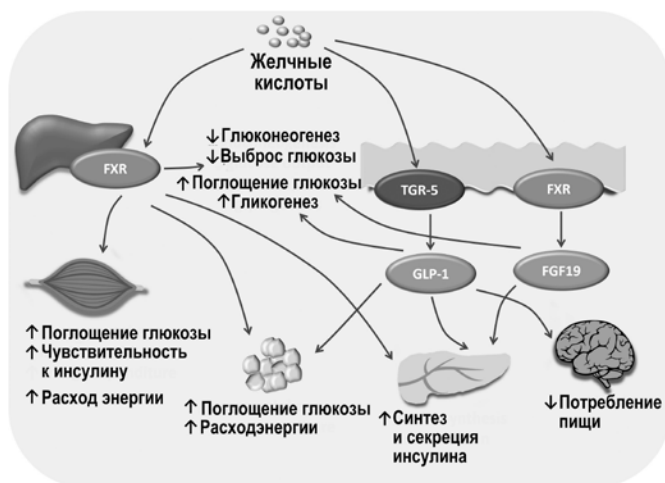
$\alpha$ -поверхности [4, 9]. Таким образом, ЖК являются амфифильными молекулами, обладающими выраженной поверхностной активностью и способными самоассоциироваться в водных растворах, образовывать мицеллы, если их концентрация превышает определенный уровень, называемый критической мицеллярной концентрацией. Основным фактором, определяющим самоассоциацию ЖК, является их гидрофобность, которая зависит от химической структуры, в частности от количества и ориентации гидроксильных групп. ЖК, содержащие небольшое количество гидроксильных групп, обычно являются более гидрофобными, и наоборот [3]. Гидрофобные ЖК обладают более выраженными цитотоксическими свойствами (способность стимулировать образование активных форм кислорода, некроз и апоптоз) по сравнению с гидрофильными ЖК [9]. Самой гидрофобной ЖК, согласно данным хроматографического исследования, является литохолевая кислота, максимально гидрофильной — УДХК [15]. Будучи слабыми кислотами, в физиологических условиях ЖК пребывают в ионизированной форме, т. е. в виде солей желчи. Конъюгация этих соединений с глицином или таурином улучшает их физико-химические характеристики за счет снижения гидрофобных свойств и увеличения водорастворимости [9].

Специфическая структура ЖК, обусловленная амфифильными свойствами, позволяет выполнять им разнообразные специфические функции. Помимо солюбилизации жирных кислот, ХС и жирорастворимых витаминов, участия в их переваривании и транспорте, ЖК являются сигнальными молекулами, опосредуют различные метаболические процессы и сигнальные каскады [4, 6, 9, 14]. Энтерогепатическая рециркуляция ЖК ассоциируется с активацией фарнезоидного рецептора X (FXR) — транскрипционного фактора, принимающего участие в регуляции биосинтеза и транспорта ЖК. Транскишечное выделение реабсорбированных ЖК способствует активации FXR в кишечнике и нормализации регуляции энтерогепатической рециркуляции этих амфифильных молекул. Благодаря перечисленным реакциям, протекающим в печени и кишечнике, гепатоциты защищены от перегрузки и накопления токсичных концентраций ЖК (так называемого гепатоцеллюлярного повреждения). Поддержание оптимального уровня ЖК в билиарном дереве и просвете кишечника необходимо для эмульгирования липидов пищи, взаимодействия с ядерными рецепторами, FXR, прегнан-Х рецептором (PXR), рецептором витамина D (VDR) и конститутивным рецептором андростана (CAR), а также мембранным рецептором TGR5, что обуславливает появление системных сигнальных эффектов за пределами энтерогепатических тканей [8, 12].

#### Участие ЖК в регуляции метаболизма глюкозы

На протяжении последних нескольких лет опубликовано множество работ, описывающих участие ЖК в регуляции постпрандиального метаболизма глюкозы. Если первоначальные исследования утверждали, что ЖК и специфические

синтетические агонисты FXR индуцируют экспрессию фермента, контролирующего скорость глюконеогенеза, — фосфоэнолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), что сопровождается увеличением уровня глюкозы в гепатоцитах человека и крыс, а также у мышей *in vivo*, то в более поздних работах получены совершенно другие результаты [9]. Установлено, что ЖК подавляют экспрессию генов глюконеогенеза PEPCK, глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-1,6-бис фосфатазы в условиях как *in vivo*, так и *in vitro* [9, 22]. Снижение экспрессии PEPCK рассматривают как один из возможных способов коррекции гипергликемии при сахарном диабете (СД) 2-го типа [9]. Рис. 1 демонстрирует способность ЖК влиять на метаболизм глюкозы посредством FXR и TGR5-сигнальных путей.



**Рис. 1.** Сигнальные пути метаболизма глюкозы, опосредованные ЖК (по M. Danic et al., 2018 [9]). Активация FXR и TGR5 под воздействием ЖК приводит к ингибированию глюконеогенеза и способствует синтезу гликогена в печени, глюкозо-опосредованному высвобождению инсулина в поджелудочной железе, увеличению расхода энергии, особенно в скелетной мускулатуре и коричневой жировой ткани. В головном мозге под воздействием ЖК-TGR5-опосредованного сигнального пути появляется ощущение сытости.

Кроме того, активация FXR в печени приводит к повышению активности гликогенсинтазы и снижению уровня гликемии [19, 22]. FXR-индуцированная активация транскрипции и секреции инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы регулируется различными механизмами, включающими как геномные, так и негеномные эффекты. Геномные эффекты FXR-активации основаны на индукции глюкозозависимой транскрипции ксиеррел-подобного фактора 11 (KLF11), который, как доказано, является основным фактором транскрипции гена инсулина. Негеномные эффекты FXR-активации в  $\beta$ ТС6-клетках обеспечивают увеличение фосфорилирования Akt и транслокации транспортера глюкозы 2-го типа (GLUT2), входящего в состав мембранных белков, облегчающих транспорт глюкозы благодаря градиенту концентрации на плазмемной мембране (рис. 2) [9]. Кроме того, активация FXR индуцирует экспрессию GLUT4 в печени, уровень которого у больных СД 1-го и 2-го типов снижен.



**Рис. 2.** Рецептор-зависимая и рецептор-независимая регуляция метаболических и сигнальных путей под воздействием ЖК при метаболическом синдроме (по M. Danic et al., 2018 [9]). Влияние ЖК-активированных рецепторов FXR и TGR5 на метаболизм глюкозы, липидов и энергии, атеросклероз-ассоциированные кардиоваскулярные события. FXR и TGR5 опосредуют значительное количество разнообразных и взаимосвязанных эффектов. С другой стороны, влияние УДХК не связано с непосредственной активацией указанных рецепторов ЖК, вместо этого УДХК оказывает различные физиологические/фармакологические воздействия, опосредованные ее специфическими структурными свойствами.

Есть данные, демонстрирующие способность ЖК влиять на гомеостаз глюкозы, не влияя на FXR [26]. Доказано, что активация мембранного рецептора TGR5 под действием ЖК сопровождается увеличением интестинальной секреции GLP-1 в энтероэндокринных L-клетках как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, что стимулирует высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы и уменьшение постпрандиальной гликемии [11].

Имеются доказательные данные, подтверждающие способность УДХК уменьшать гипергликемию и гиперинсулинемию, ИР и стеатоз у мышей линии KK-A(y), получающих рацион с высоким содержанием жира [27].

Способность УДХК влиять на метаболизм глюкозы зафиксирована в различных клинических исследованиях и подтверждена в недавно опубликованном метаанализе [23]. Метаанализ результатов семи клинических исследований зафиксировал достоверное снижение уровня гликемии натощак после терапии УДХК (взвешенная разность средних (ВРС) -3,30 мг/дл; 95% доверительный интервал (ДИ) от -6,36 до -0,24;  $p=0,034$  [23]. Отмечено также значимое снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (ВРС -0,41% мг/дл; 95% ДИ от -0,81 до -0,01;  $p=0,042$ ) и уровня инсулина в плазме крови (ВРС -1,50 мг/дл; 95% ДИ от -2,81 до -0,19;  $p=0,025$ ) и недостоверное влияние на значения НОМА-IR (ВРС -0,20 мг/дл; 95% ДИ от -0,42 до 0,01;  $p=0,057$ ) [23]. Результаты этого метаанализа доказали, что УДХК достоверно снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, уровень HbA1c и инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии этой ЖК на гомеостаз глюкозы.

## ЖК и атеросклеротические изменения сосудов

Помимо системного воздействия на уровень липидов в сыворотке крови, ЖК могут оказывать антиатеросклеротическое действие через FXR непосредственно на стенки артерий. Сосудистая стенка, как правило, не участвует в метаболизме ЖК, но установлено, что FXR экспрессируется в эндотелиальных и сосудистых клетках гладкой мускулатуры [19]. Активация FXR циркулирующими ЖК благоприятно влияет на тонус сосудов, подавляя действие мощного вазоконстрикторного пептида (эндотелина-1) и усиливая выработку вазодилатирующего вещества — оксида азота (NO).

Установлено, что назначение УДХК (13–19 мг/кг 2 раза в сутки) на протяжении 6 недель пациентам с ишемической болезнью сердца сопровождалась эндотелийзависимой и NO-независимой вазодилатацией [24]. В условиях *in vitro* зафиксированы антиатерогенные свойства УДХК в модели диабетического атеросклероза в линии клеток Raw 264.7 и HUVEC посредством ингибирования неферментативного гликозилирования, окисления белков и липидов [7]. УДХК уменьшает стресс эндоплазматического ретикулума, улучшает функционирование сигнального пути в эндотелиальных клетках, тканях аорты у мышей, страдающих СД и нокаутированных по ApoE, ингибирует продукцию реактивных форм кислорода с помощью индукции Nrf2 (основного транскрипционного фактора, стимулирующего транскрипцию и синтез антиоксидантных ферментов), а также ингибирует NF-κB и JNK-опосредованное воспаление эндотелия сосудов. УДХК угнетает формирование пенистых клеток за счет повышения экспрессии ABCA1 и ABCG1, подавляет макрофагобусловленный воспалительный ответ, значительно уменьшая выраженность атеросклероза [7]. Эти данные показывают, что УДХК, как широко используемый химический шаперон, может использоваться для профилактики или лечения диабетического атеросклероза. Скармливание УДХК (400–600 мг/кг/сутки) мышам линии ApoE KO с поток-индуцированным атеросклерозом (за счет частичной перевязки левой коронарной артерии), которые содержались на высокожировой диете, уменьшало выраженность атеросклеротического поражения сосудов и ассоциировалось с ингибированием эндоплазматического стресса [7].

В клинических исследованиях получены подобные данные. В работе B. Ozel Coskun и соавт., назначавших УДХК (15 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев) больным неалкогольным стеатогепатитом без сопутствующего СД, АГ, гиперлипидемии, зафиксировано достоверное снижение значений индекса НОМА с  $3,4 \pm 1,89$  до  $2,06 \pm 1,68$  ( $p < 0,001$ ) [21]. Исследователи констатировали значимое уменьшение уровня apo A1 и индекса apo B/A1 с достоверным сокращением средних значений толщины комплекса интима-медиа ( $0,56 \pm 0,15$  до  $0,47 \pm 0,12$ ;  $p = 0,001$ ). Полученные данные авторы объяснили снижением ИР и повышением уровня липопротеина-апо A1 в сыворотке крови под влиянием УДХК.

# УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

300 мг №20

ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,  
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



ПІП/УН/72572/01/02



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ  
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ<sup>1</sup>**



**ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ УТВОРЕННЮ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ  
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ,  
ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ШВИДКО СКИНУТИ ВАГУ<sup>1</sup>**



**СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ<sup>2</sup>**



**НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ<sup>2</sup>**



**БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ<sup>2,3</sup>**

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

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

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

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

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

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

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



**ЖК и НАЖБП**

НАЖБП, характеризується избыточним накопленням тригліцеридів в гепатоцитах, являється одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени [5]. НАЖБП асоційована с некоторыми компонентами МС, в частности СД 2-го типа и ожирением [17], являясь, таким образом, важным фактором риска смертности вследствие как патологии печени, так и сердечно-сосудистых заболеваний [10, 17]. В настоящее время НАЖБП рассматривается как гепатологическое проявление МС. ИР является одним из основополагающих факторов формирования НАЖБП и СД 2-го типа. Помимо ИР, прогрессированию НАЖБП способствуют окислительный стресс, гипoadипонектинемия и висцеральное ожирение [13]. Накопление тригліцеридов в гепатоцитах является результатом липолиза вследствие ИР, воспаления, увеличения количества жировой ткани, нарушения митохондриального окисления жирных кислот или нарушения образования и экспорта липопротеинов низкой плотности [4].

Положительное влияние FXR и TGR5-опосредованной активации ЖК в целом ряде метаболических процессов, включая метаболизм глюкозы, тригліцеридов, ХС и инсулиновый сигнальный путь, является основанием для применения препаратов, их содержащих, для коррекции гепатологических проявлений МС. По данным J. Nu, анализировавшего влияние раствора УДХК на содержание липидов в линии клеток LO2 со стеатозом, индуцированным введением олеиновой кислоты, УДХК подавляет активацию АКТ, mTOR, CRTG2 и экспрессию nSREBP-1, тормозит развитие стеатоза, спровоцированного олеиновой кислотой, за счет регуляции трансдукции сигнала АКТ/mTOR/SREBP-1 [14].

Согласно результатам клинического исследования, проведенного под руководством И. Пироговой, 24-недельный прием УДХК пациентами мужского пола, страдающими НАЖБП и МС (n=70), сопровождался снижением уровня гликозилированного гемоглобина на 17% (p<0,05), индекса НОМА на 15% (p<0,04), уровня общего ХС на 12% (p<0,05), тригліцеридов на 21% (p<0,05), липопротеинов низкой плотности на 21% (p<0,05), увеличением содержания липопротеинов высокой плотности на 28% (p<0,05), уменьшением выраженности стеатоза печени (dB/m<sup>2</sup>) на 26% (p<0,01) и снижением стадии фиброза печени по Metavir в 40% случаев [1].

**Заклучение**

В настоящее время МС расценивается как полиморбидное состояние, предрасполагающее к возникновению сопутствующих заболеваний, в том числе атеросклероза и ишемической болезни сердца, СД и НАЖБП. Патогенетически обоснованным способом профилактики и коррекции МС и коморбидных патологий может быть применение ЖК, в частности УДХК (Урсоност, представляемый компанией Organosyn Life Sciences). Назначение УДХК (Урсоност) позволяет скорректировать разнообразные клинические проявления МС: нормализовать метаболизм глюкозы, снизить ИР, уменьшить атеросклеротическое поражение сосудов и выраженность стеатоза печени. Сигнальная функция такой вторичной ЖК, как УДХК (Урсоност), подтвержденная в экспериментальных, клинических исследованиях, позволяет противодействовать прогрессированию патологических процессов, развивающихся при МС.

**Литература:**

1. Пирогова И. Ю., Яковлева С. В., Неймина Т. В. и др. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. *Consilium Medicum*. 2019. No 21(8). С. 65–70.
2. Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., Wong R. J. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015. No 313. P. 1973–1974.
3. Ashby K., Navarro Almario E., Tong W., Borlak J., Mehta R. et al. Review article: therapeutic bile acids and the risks for hepatotoxicity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. No 47. P. 1623–1638.
4. Bellanti F., Villani R., Tamborra R., Blonda M., Ianneli G. et al. Synergistic interaction of fatty acids and oxysterols impairs mitochondrial function and limits liver adaptation during nafld progression. *Redox Biol*. 2018. Vol. 15. P. 86–96.
5. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. *World J. Hepatol*. 2017. No 9. P. 715–732.
6. Chávez-Talavera O., Tailleux A., Lefebvre P., Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010. No 152. P. 1679–1694.e3.
7. Chung J., An S., Kang S., Kwon K. Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anti-atherogenic effects by inhibiting RAGE signaling in diabetic atherosclerosis. *PLoS One*. 2016. No 11. e0147839.
8. Comeglio P., Morelli A., Adorini L., Maggi M., Vignozzi L. Beneficial effects of bile acid receptor agonists in pulmonary disease models. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2017. No 26. P. 1215–1228.
9. Đanić M., Stanimirov B., Pavlović N., Golocorbin-Kon S. et al. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Front. Pharmacol*. 2018. No 9. P. 1382.
10. Demir M., Lang S., Steffen H. M. Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. *J. Dig. Dis*. 2015. No 16. P. 541–557.
11. Duboc H., Tache Y., Hofmann A. F. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig. Liver Dis*. 2014. Vol. 46, No 4. P. 302–312.
12. Gioiello A., Cerra B., Mostarda S., Guercini C., Pellicciari R. et al. Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid x receptor: molecular determinants for bile

- acid binding and receptor modulation. *Curr. Top. Med. Chem.* 2014. No 14. P. 2159–2174.
13. Gruben N., Shiri-Sverdlov R., Koonen D. P., Hofker M. H. Nonalcoholic fatty liver disease: a main driver of insulin resistance or a dangerous liaison? *Biochem. Biophys. Acta.* 2014. No 1842. P. 2329–2343.
  14. Hu J., Hong W., Yao K. N., Zhu X. H., Chen Z. Y. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 12. P. 1492–1501.
  15. Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid–microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. No 15. P. 111–128.
  16. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2014. No 94. P. 3162.
  17. Lam D., LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012. No 19. P. 93–96.
  18. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin. Dermatol.* 2018. No 36. P. 14–20.
  19. Mencarelli A., Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2010. No 14. P. 79–92.
  20. Molinaro A., Wahlstrom A., Marschall H. Role of bile acids in metabolic control. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. No 29. P. 31–41.
  21. Ozel Coskun B. D., Yucesoy M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2015. Vol. 27, No 2. P. 142–149.
  22. Renga B., Mencarelli A., Vavassori P., Brancaleone V., Fiorucci S. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion. *Biochem. Biophys. Acta.* No 1802, P. 363–372.
  23. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018. No 135. P. 144–149.
  24. Sinisalo J., Vanhanen H., Pajunen P., Vapaatalo H. et al. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 47, No 6. P. 661–665.
  25. Shapiro H., Kolodziejczyk A., Halstuch D., Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J. Exp. Med.* 2018. No 215. P. 383–396.
  26. Stanimirov B., Stankov K., Mikov M. Pleiotropic functions of bile acids mediated by the farnesoid X receptor. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2012. No 75. P. 389–398.
  27. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012. Vol. 61, No 7. P. 944–953.

УДК 616-008.9-085.272:612.357.15

doi: 10.33149/vkp.2020.02.12

## RU **Возможности современной медикаментозной коррекции метаболического синдрома: роль желчных кислот**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>,  
Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, гипергликемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз сосудов

После открытия метода синтеза урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и публикации доказательств, подтверждающих ее способность уменьшать литогенные свойства желчи, началось активное клиническое применение УДХК во всем мире. Этот препарат помимо доказанного холеретического, цитопротекторного, литолитического, антиапоптотического действия обладает сигнальной активностью, позволяющей УДХК оказывать влияние на такие компоненты метаболического синдрома, как гипергликемия, гиперхолестеринемия.

Под воздействием УДХК происходит активация FXR в печени, что обуславливает повышение активности гликогенсинтазы и снижение уровня гликемии. Другой механизм, посредством которого УДХК влияет на уровень гликемии, опосредован активацией мембранного рецептора TGR5 под воздействием этой желчной кислоты, а также высвобождением инсулина из β-клеток поджелудочной железы и уменьшением постпрандиальной гликемии. При приеме УДХК снижается концентрация гликозилированного гемоглобина, инсулина в плазме крови, уменьшаются явления инсулинорезистентности. УДХК благотворно влияет на сосудистую стенку, уменьшая выраженность атеросклеротических поражений и нормализуя средние значения толщины комплекса интима-медиа. УДХК улучшает метаболизм липидов за счет регуляции активности сигнального пути AKT/mTOR, снижает синтез холестерина (ХС), уменьшает фракционную скорость синтеза ХС и фракционную скорость синтеза триглицеридов. Доказано, что прием УДХК сопровождается снижением уровня общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности. Нормализация метаболизма глюкозы, триглицеридов, ХС и инсулинового сигнального пути под воздействием желчных кислот является основанием для применения УДХК для коррекции метаболического синдрома, а также его гепатологических проявлений — НАЖБП.

УДК 616-008.9-085.272:612.357.15  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.12

## UA **Можливості сучасної медикаментозної корекції метаболічного синдрому: роль жовчних кислот**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беяєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>,  
Г. М. Лукашевич<sup>3</sup>, П. Г. Фоменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, атеросклероз судин

Після відкриття методу синтезу урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і публікації доказів, що підтверджують її здатність зменшувати літогенні властивості жовчі, почалось активне клінічне застосування УДХК у всьому світі. Цей препарат крім доведеної холеретичної, літолitiчної, антиапоптичної дії володіє сигнальною активністю, що дозволяє УДХК впливати на такі компоненти метаболічного синдрому, як гіперглікемія, гіперхолестеринемія.

Під впливом УДХК відбувається активація FXR в печінці, що сприяє підвищенню активності глікогенсинтази і зниженню рівня глікемії. Інший механізм, за допомогою якого УДХК впливає на рівень глікемії, опосередкований активацією мембранного рецептора TGR5 під впливом цієї жовчної кислоти, а також вивільненням інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози і зменшенням постпрандіальної глікемії. При прийомі УДХК знижується концентрація глікозильованого гемоглобіну, інсуліну в плазмі крові, зменшуються явища інсулінорезистентності. УДХК благотворно впливає на судинну стінку, зменшуючи виразність атеросклеротичних уражень і нормалізуючи середні значення товщини комплексу інтима-медіа. УДХК покращує метаболізм ліпідів за рахунок регуляції активності сигнального шляху AKT/mTOR, знижує синтез холестерину (ХС), зменшує фракційну швидкість синтезу ХС і фракційну швидкість синтезу тригліцеридів. Доведено, що прийом УДХК супроводжується зниженням рівня загального ХС і ХС ліпопротеїнів низької щільності. Нормалізація метаболізму глюкози, тригліцеридів, ХС і інсулінового сигнального шляху під впливом жовчних кислот є підставою для застосу-

вання УДХК для корекції метаболічного синдрому, а також его гепатологічних проявів — НАЖБП.

## EN **Possibilities of modern drug correction of metabolic syndrome: the role of bile acids**

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, T. L. Mozhyina<sup>2</sup>,  
G. M. Lukashevich<sup>3</sup>, P. G. Fomenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, hyperglycemia, hypercholesterolemia, vascular atherosclerosis

After the discovery of the method of synthesis of ursodeoxycholic acid (UDCA) and the publication of evidence confirming its ability to reduce the lithogenic properties of bile, active clinical use of UDCA began around the world. This drug, in addition to the proven choleric, cytoprotective, litholytic, anti-apoptotic effects, has a signaling activity that allows UDCA to influence metabolic syndrome components such as hyperglycemia, hypercholesterolemia.

Under the influence of UDCA, FXR is activated in the liver, which leads to an increase in the activity of glycogen synthase and decrease in the level of glycaemia. Another mechanism by which UDCA affects glycaemia is mediated by the activation of the TGR5 membrane receptor under the influence of this bile acid, as well as the release of insulin from pancreatic  $\beta$ -cells and decrease in postprandial glycaemia. When taking UDCA, the concentration of glycosylated hemoglobin, insulin in the blood plasma decreases the effects of insulin resistance decrease. UDCA has a beneficial effect on the vascular wall, reducing the severity of atherosclerotic lesions and normalizing the average thickness of the intima-media complex. UDCA improves lipid metabolism by regulating the activity of the AKT/mTOR-signaling pathway, reduces the synthesis of cholesterol, and decreases the fractional rate of cholesterol synthesis and the fractional rate of triglyceride synthesis. It is proved that UDCA administration is accompanied by a drop in the level of total cholesterol and cholesterol of low-density lipoproteins. Normalization of the metabolism of glucose, triglycerides, cholesterol and the insulin-signaling pathway under the influence of bile acids is the basis for the use of UDCA for the correction of metabolic syndrome, as well as its hepatological manifestations — NAFLD.

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](mailto:redmed.dm@gmail.com). Стоимость 500 грн.

Отправка по Украине «Новой почтой».

**Звоните, заказывайте!**



# 54<sup>TH</sup> MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

**KYIV, UKRAINE,  
22-25 JUNE  
2022**



# ЗДОРОВІ КЛІТИНИ – ТРИВАЛЕ ЖИТТЯ

# УЛЬТРА ЛЕЦИТИН

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

1000 мг

Олія насіння сафлору красильного

200 мг

Містить  
натуральний  
вітамін Е

Збагачений  
сафлоровою  
олією

Ефективне  
дозування –  
1000 мг  
есенціальних  
фосфоліпідів

Потенційований  
клінічний ефект



✓  
✓  
✓  
✓

Поліпшує ліпідний обмін, знижує  
рівень холестерину

Запобігає утворенню каменів у  
жовчному міхурі

Відновлює бар'єрну функцію печінки

Чинить протизапальний ефект

Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції щодо застосування.

Без ГМО. Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників та для поширення на заходах з медичної тематики. Вироблено для: «ЮАМЕД ЮА», Торміняє тн 7-54, Кесклинн, Таллінн, Харьюмаа, 10145. Виробник: «Санте Натюрель (А.Г.) ЛТЕЕ», бульвар Маті 3555, Броссард, Квебек, J4Y 2P4. Імпортер: ТОВ «Квінтамед», Сумська 53, Харків, Україна, 61058.



ВАШЕ ЗДОРОВ'Я – НАШЕ НАТХНЕННЯ!

# Працює для Вас!



**активність  
- це важливо**

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

**Визнано в Європі!**

**Тільки в синій упаковці!**

## До уваги лікарів!

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

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

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

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