

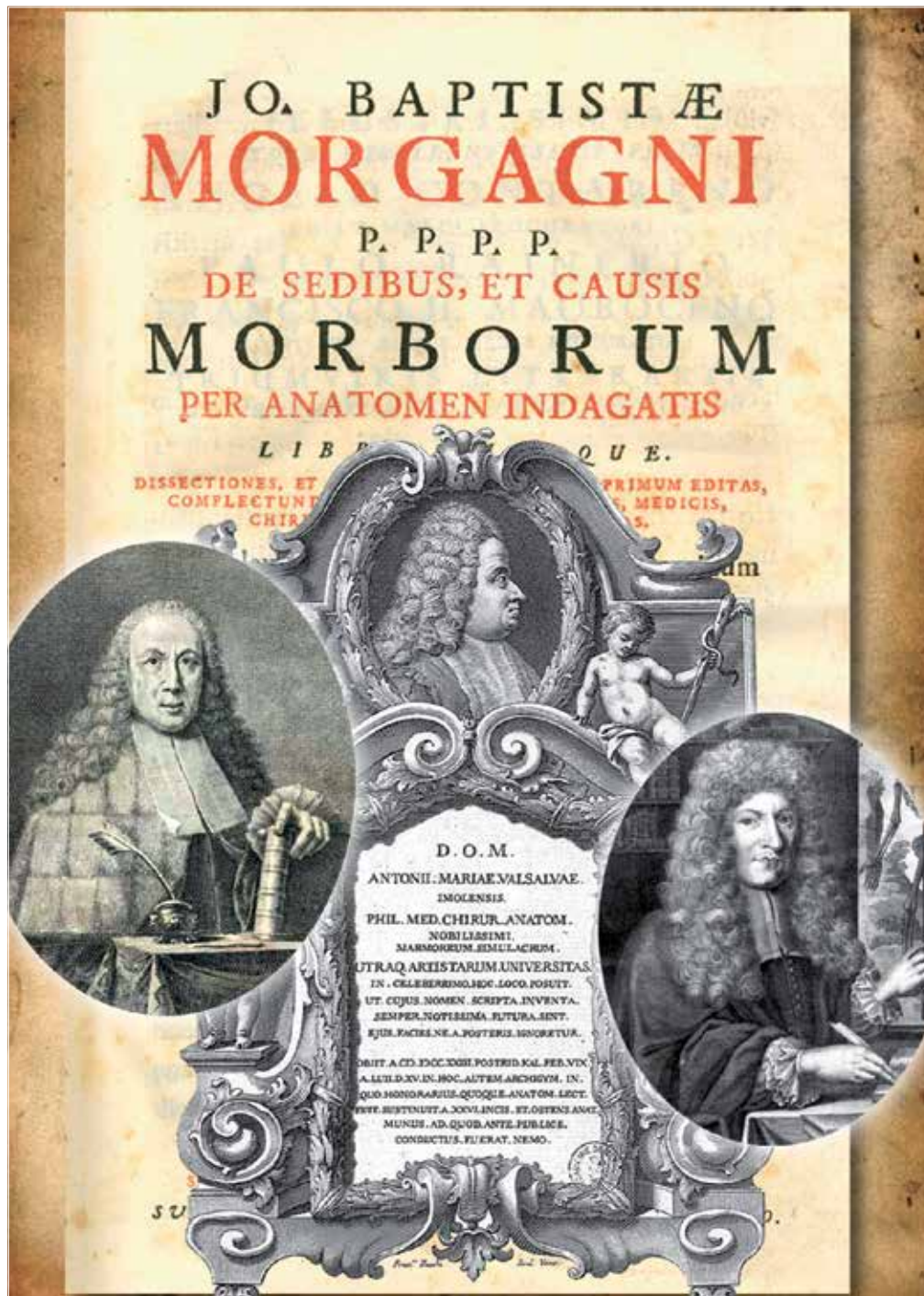
ВЕСТНИК

№3 (48)
АВГУСТ 2020

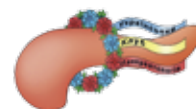
КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

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

ВІСНИК КЛУБУ ПАКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №3 (48) • СЕРПЕНЬ 2020 • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ:

РАЗВЕНЧАННЫЕ МИФЫ

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ:

РОЗВІНЧАНІ МІФИ

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва

ОСОБЕННОСТИ И НОВЫЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ВЕДЕНИЯ

ПАЦИЕНТОВ С НПВП-

ГАСТРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ

ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

В ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ

ПРАКТИКЕ

Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая

ОСОБЛИВОСТІ І НОВІ

ПЕРСПЕКТИВИ ВЕДЕННЯ

ПАЦІЄНТІВ З НПЗП-ГАСТРО-

ПАТІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО

ПАНКРЕАТИТУ У ЗАГАЛЬНО-

ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

ОСЛОЖНЕНИЯ ПАНКРЕАТИТОВ:

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И

ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Д. А. Гонцарюк, М. В. Патратий

УСКЛАДНЕННЯ ПАНКРЕАТИТІВ:

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ

І ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

Д. О. Гонцарюк, М. В. Патратий



IAP

INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

агепта®

адеметіонін

Сублінгвальний прийом адеметіоніну забезпечує тривалу високу концентрацію активної речовини в крові, перевищуючи показники для традиційних таблеток адеметіоніну*

ПОЗИЦІЯ УКРАЇНСЬКИХ ЕКСПЕРТІВ

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
ТИПУ 2

Антонів А. А., Хухліна О. С., Мандрик О. Є. (2017)

АГЕПТА® у дозі 600 мг на добу сублінгвально дозволяє зменшити інтенсивність прогресування захворювання, гальмує фіброзування печінкової тканини, покращує печінковий кровообіг та усуває загрозу ускладнень.

ЛІКАРСЬКІ УРАЖЕННЯ
ПЕЧІНКИ У
ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ
ПАЦІЄНТІВ

Зак М. Ю., Шинкаренко Ю. Н. (2018)

Застосування **АГЕПТА®** у дозі 400 мг на добу 21 день (між курсами поліхіміотерапії) сприяє покращенню самопочуття пацієнтів та позитивній динаміці біохімічних показників активності гепатиту,

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ
У ПОЄДНАННІ З
ОЖИРІННЯМ ІЗ НАЯВНИМ
АЛКОГОЛЬНИМ
ФАКТОРОМ

Бабінець Л. С. (2019)

Застосування препарату адеметіоніну сублінгвального **АГЕПТА®** сприяє достовірному покращенню клінічних синдромів, нормалізації структурного стану печінки і підшлункової залози,

СОЦІАЛЬНА ПРОГРАМА
В МЕРЕЖІ АПТЕК
«БАЖАЄМО ЗДОРОВ'Я»

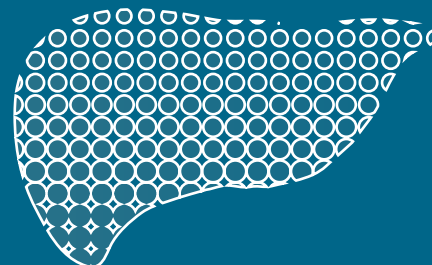
OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua

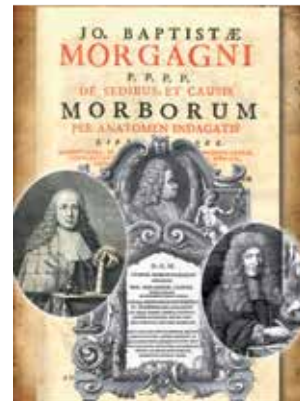
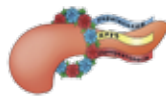
Добавка дієтична. Вироблено в Італії на замовлення ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ



ПЕРШІ в Україні
СУБЛІНГВАЛЬНІ
ТАБЛЕТКИ
АДЕМЕТИОНІНУ

за звітами СДР ФАРМСТАНДАРТ





Antonio Maria Valsalva (в центрі) був висококваліфікованим анатомом і фізіологом, а також відмінним хірургом в Ospedale degli Incurabili у Bologna. У 1705 р. після того, як він був призначений цензором першого видання Morgagni «*Adversaria Anatomica*» (Bologna, 1706 р.), Valsalva попросив дати йому час для складання розумної й точної думки. Відповідаючи на докори з приводу надмірної затримки публікації книги, Valsalva зауважив: «Такий я. Я люблю Morgagni, але правду я люблю більше». У процесі вивчення роботи **Morgagni** (внизу зліва) «*De Sedibus et Causis Morborum*» (на задньому плані) він побічно зробив свій внесок таким чином, що остаточний текст містив велику кількість виправлень, зроблених Valsalva. Сам Morgagni був не менш видатним лікарем і дослідником з хорошою репутацією; навіть через століття суворий та критичний Virchow назвав його «батьком сучасної фізіології». Працюючи в Padua, Morgagni завершив відому працю «*On the Seats and Causes of Disease*» («Про місця та причини захворювань»), яка в подальшому стала основою сучасної патофізіології. В цій роботі більшість спостережень про патологію підшлункової залози взято з робіт швейцарського лікаря **Théophile Bonet** (1620–1689) (внизу праворуч), який опублікував у 1679 р. великий трактат з патофізіології «*Sepulchretum*», що містив результати 3000 аутопсій. Morgagni увійшов в історію панкреатології як перший учений, котрий точно описав карциному підшлункової залози.

Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №7 від 23.06.2020 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: 20.07.2020 р.

№ замовлення: 0107-863/2020

Ціна договірна

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Штененко, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 500 87 03

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергітц (N. B. Gubergits), 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)

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. 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)

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 ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

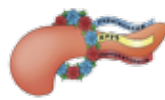


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

Одобрено Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,
Протокол №7 от 23.06.2020 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: 20.07.2020 г.
№ заказа: 0107-863/2020
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

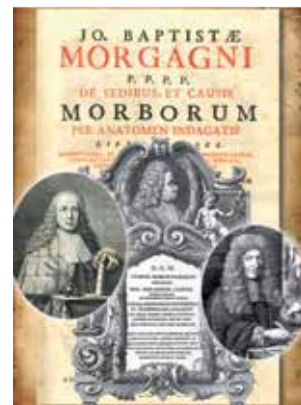
А. Н. Агибалов (A. N. Agibalov), Запорожье, Украина
(многопрофильная больница «ВитаЦентр»)

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. Dorofeev), Киев, Украина
(Национальная медицинская академия последилового
образования им. П. Л. Шулика, Киев)
Д.мед.н., проф. Е. А. Дядык (E. A. Dyadyk), Киев, Украина
(Национальная медицинская академия последилового
образования им. П. Л. Шулика, 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)



Antonio Maria Valsalva (в центре)

был высококвалифицированным анатомом и физиологом, а также отличным хирургом в Ospedale degli Incurabili в Bologna. В 1705 г. после того, как он был назначен цензором первого издания Morgagni *Adversaria Anatomica* (Bologna, 1706 г.), Valsalva попросил дать ему время для составления разумного и точного мнения. Отвечая на возражения по поводу чрезмерной задержки публикации книги, Valsalva заметил: «Таков я. Я люблю Morgagni, но правду я люблю больше». В процессе изучения работы Morgagni (внизу слева) *De Sedibus et Causis Morborum* (на заднем плане) он косвенно внес вклад таким образом, что окончательный текст включал большое количество исправлений, сделанных Valsalva. Сам Morgagni был не менее выдающимся врачом и исследователем с хорошей репутацией; даже спустя столетие строгий и критичный Virchow назвал его «отцом современной физиологии». Работая в Padua, Morgagni завершил известный труд *On the Seats and Causes of Disease* («О местах и причинах заболеваний»), который в последующем явился основой современной патофизиологии. В этой работе большинство наблюдений о патологии поджелудочной железы взяты из работ швейцарского доктора Théophile Bonet (1620–1689) (внизу справа), опубликовавшего в 1679 г. крупный трактат по патофизиологии *Sepulchretum*, включавший результаты 3000 аутопсий. Morgagni вошел в историю панкреатологии как первый ученый, точно описавший карциному поджелудочной железы.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



Содержание

Зміст

Contents

- 4 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРЫ
- 6 Хронический панкреатит: факторы риска рака поджелудочной железы
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. В. Цыс, Т. Л. Можина, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
- 13 Лечение аутоиммунного панкреатита
V. S. Akshintala, V. K. Singh
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 18 Сравнительный анализ резекционных и дренирующих вмешательств у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы
А. П. Кошель, С. С. Клоков, Т. В. Дибина, Е. С. Дроздов, Ю. Ю. Ракина
- 23 Повышение осведомленности увеличивает понимание врачами роли курения в развитии хронического панкреатита
T. Muniraj, D. Yadav, J. N. Abberbock, S. Alkaade, S. T. Amann, M. A. Anderson, P. A. Banks, R. E. Brand, D. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, N. Guda, M. D. Lewis, J. Romagnuolo, B. S. Sandhu, S. Sherman, V. K. Singh, A. Slivka, G. Tang, D. C. Whitcomb, C. M. Wilcox
- 32 Особенности и новые перспективы ведения пациентов с НПВП-гастропатией на фоне хронического панкреатита в общетерапевтической практике
Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- 38 Осложнения панкреатитов: особенности течения и тактики ведения пациентов
Д. А. Гонцарюк, М. В. Патратий
- 44 Панкреатология: развенчанные мифы
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
- 54 Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка
Н. Б. Губергриц, Н. Е. Моногарова, Н. В. Беляева, А. А. Зейналова, П. Г. Фоменко, С. А. Шпак, Е. Л. Бахчеван, А. А. Бурка
- 70 Метаболический тандем: неалкогольная жировая болезнь печени и стеатоз поджелудочной железы; терапевтическая значимость пробиотиков (клинический случай)
О. О. Бондаренко, М. И. Сорочка
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 76 Фиброз печени: патогенез, диагностика, перспективы лечения
Я. С. Циммерман
- 85 Полипы желчного пузыря: видим чаще — вопросов больше
Н. В. Ширинская, Н. В. Калятина, А. В. Ширинская
- 91 Проблема неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза: от единства патогенеза к возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляева
- 103 Рецензия на монографию Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляевой, А. Е. Клочкова, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроэнтерология: трудные больные» (Киев, 2019)

- ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРИ
- Хронічний панкреатит: фактори ризику раку підшлункової залози
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, О. В. Цис, Т. Л. Можина, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко
- Лікування аутоімунного панкреатиту
V. S. Akshintala, V. K. Singh
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Порівняльний аналіз резекційних і дренуючих втручань у пацієнтів із кистозними утвореннями підшлункової залози
А. П. Кошель, С. С. Клоков, Т. В. Дібіна, Е. С. Дроздов, Ю. Ю. Ракіна
- Підвищення обізнаності збільшує розуміння лікарями ролі паління у розвитку хронічного панкреатиту
T. Muniraj, D. Yadav, J. N. Abberbock, S. Alkaade, S. T. Amann, M. A. Anderson, P. A. Banks, R. E. Brand, D. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, N. Guda, M. D. Lewis, J. Romagnuolo, B. S. Sandhu, S. Sherman, V. K. Singh, A. Slivka, G. Tang, D. C. Whitcomb, C. M. Wilcox
- Особливості і нові перспективи ведення пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту у загальнотерапевтичній практиці
Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- Ускладнення панкреатитів: особливості перебігу і тактики ведення пацієнтів
Д. О. Гонцарюк, М. В. Патратий
- Панкреатологія: розвінчані міфи
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- Ідіопатичний рецидивуючий панкреатит у молодій жінки: несподівана розгадка
Н. Б. Губергриц, Н. Є. Моногарова, Н. В. Беляєва, А. А. Зейналова, П. Г. Фоменко, С. О. Шпак, О. Л. Бахчеван, О. О. Бурка
- Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок)
О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка
НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- Фіброз печінки: патогенез, діагностика і перспективи лікування
Я. С. Циммерман
- Поліпи жовчного міхура: бачимо частіше — питань більше
Н. В. Ширинська, Н. В. Калятіна, А. В. Ширинська
- Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічного синдрому та атеросклерозу: від єдності патогенезу до можливості корекції урсодезоксихолевою кислотою
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- Рецензія на монографію Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєвої, О. Є. Клочкова, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроентерологія: важкі хворі» (Київ, 2019)

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
REVIEWS
- Chronic pancreatitis: pancreatic cancer risk factors**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. V. Tsys, T. L. Mozhyzna, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko
- Management of autoimmune pancreatitis**
V. S. Akshintala, V. K. Singh
ORIGINAL RESEARCH
- Comparative analysis of resection and draining interventions in patients with cystic pancreatic lesions**
A. P. Koshel, S. S. Klokov, T. V. Dibina, E. S. Drozdov, Yu. Yu. Rakina
- Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis**
T. Muniraj, D. Yadav, J. N. Abberbock, S. Alkaade, S. T. Amann, M. A. Anderson, P. A. Banks, R. E. Brand, D. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, N. Guda, M. D. Lewis, J. Romagnuolo, B. S. Sandhu, S. Sherman, V. K. Singh, A. Slivka, G. Tang, D. C. Whitcomb, C. M. Wilcox
- Peculiarities and new prospects of management of patients with NSAID-gastropathy on the background of chronic pancreatitis in general-therapy practice**
L. S. Babinets, I. M. Halabitska
LECTURES
- Complications of pancreatitis: features of the course and tactics of treatment**
D. A. Hontsariuk, M. V. Patratii
- Pancreatology: debunked myths**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva
CLINICAL CASE
- Idiopathic recurrent pancreatitis in a young woman: unexpected clue**
N. B. Gubergrits, N. Ye. Monogarova, N. V. Byelyayeva, A. A. Zeynalova, P. G. Fomenko, S. A. Shpak, E. L. Bakhchevan, A. A. Burka
- Metabolic tandem: non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic steatosis; therapeutic significance of probiotics (clinical case)**
O. O. Bondarenko, M. I. Sorochka
NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Liver fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment prospects**
Ya. S. Tsymmerman
- Gallbladder polyps: the more cases we observe, the more questions we ask**
N. V. Shirinskaya, N. V. Kalyatina, A. V. Shirinskaya
- The problem of non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and atherosclerosis: from the unity of pathogenesis to the possibility of ursodeoxycholic acid correction**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- Review of the monograph "Gastroenterology: serious cases" by N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko (Kyiv, 2019)**



Шановні колеги!

Третій номер нашого журналу розпочинається з огляду літератури про фактори ризику раку підшлункової залози при хронічному панкреатиті. Ми проаналізували основні літературні дані з цієї проблеми. Сподіваємося, що цей аналіз допоможе лікарям раціонально проводити спостереження в динаміці за пацієнтами з хронічним панкреатитом. Другий огляд знайомить лікарів із сучасними підходами до лікування аутоімунного панкреатиту, який ми стали все частіше діагностувати.

У журналі опубліковано результати трьох оригінальних досліджень. Перше з них проведене хірургами-панкреатологами з Томська. Хірургічне лікування кістозних утворень підшлункової залози потребує ретельної доопераційної діагностики, а вибір варіанта хірургічного втручання викликає значні труднощі. Науковий та практичний інтерес має дослідження колег зі США. Автори довели, що інформування лікарів про роль куріння в розвитку і прогресуванні хронічного панкреатиту покращує перебіг захворювання та його прогноз. Важливим для практики є дослідження проф. Л. С. Бабинець із співавт. (Тернопіль) про лікування НПЗП-гастропатії у хворих на хронічний панкреатит.

Лекція учнів проф. Т. М. Христич (Чернівці) має практичну спрямованість і відображає великий клінічний досвід ведення хворих на хронічний панкреатит, діагностики і тактики лікування його ускладнень.

Наша лекція про міфи, що стосуються замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, на підставі даних доказової медицини «розвінчує» ці міфи. Ми намагалися

переконливо продемонструвати патогенетичну обґрунтованість правил призначення ферментних препаратів.

Становлять інтерес два клінічні випадки. Перший з них – рецидивний гострий панкреатит, причиною якого виявився муковісцидоз. Друге спостереження описано проф. О. О. Бондаренко та її ученицею. Автори показали патогенетичну спільність неалкогольної жирової хвороби печінки і підшлункової залози та обґрунтували доцільність призначення пробіотиків за наявності такої поєднаної патології.

Розділ «Не тільки панкреатологія» відкриває, як завжди, блискуча лекція класика гастроентерології проф. Я. С. Циммермана про фіброз печінки. Автор критично узагальнив сучасні знання з цієї проблеми, висвітлив питання патогенезу, діагностики та лікування фіброзу печінки. Цікаві, на наш погляд, й інші статті цього розділу: про холестероз жовчного міхура, спільність патогенезу неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічного синдрому та атеросклерозу. В останній статті автори обґрунтували доцільність призначення урсодезоксихолевої кислоти при комбінації захворювань.

Сподіваємося, що науковці, викладачі та практичні лікарі знайдуть у цьому номері журналу цікаву й корисну інформацію.

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

Уважаемые коллеги!

Третий номер нашего журнала открывается обзором литературы о факторах риска рака поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Мы проанализировали основные литературные данные по этой проблеме. Надеемся, что этот анализ поможет врачам рационально проводить наблюдение в динамике пациентов с хроническим панкреатитом. Второй обзор знакомит врачей с современными подходами к лечению аутоиммунного панкреатита, который мы стали все чаще диагностировать.

В журнале опубликованы результаты трёх оригинальных исследований. Первое из них проведено хирургами-панкреатологами из Томска. Хирургическое лечение кистозных образований поджелудочной железы требует тщательной дооперационной диагностики, а выбор варианта хирургического вмешательства представляет значительные трудности. Научный и практический интерес представляет исследование коллег из США. Авторы доказали, что информирование врачей о роли курения в развитии и прогрессировании хронического панкреатита улучшает течение заболевания и его прогноз. Важным для практики является исследование проф. Л. С. Бабинца с соавт. (Тернополь) о лечении НПВП-гастропатии у больных хроническим панкреатитом.

Лекция учеников проф. Т. Н. Христинич (Черновцы) имеет практическую направленность и отражает большой клинический опыт ведения больных хроническим панкреатитом, диагностики и тактики лечения его осложнений.

Наша лекция о мифах, касающихся заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, на основании

данных доказательной медицины «развенчивает» эти мифы. Мы постарались убедительно продемонстрировать патогенетическую обоснованность правил назначения ферментных препаратов.

Представляют интерес два клинических случая. Первый из них — рецидивирующий острый панкреатит, причиной которого оказался муковисцидоз. Второе наблюдение описано проф. О. А. Бондаренко и ее ученицей. Авторы показали патогенетическую общность неалкогольной жировой болезни печени и поджелудочной железы и обосновали целесообразность назначения пробиотиков при такой сочетанной патологии.

Раздел «Не только панкреатология» открываетя как всегда блестящей лекцией классика гастроэнтерологии проф. Я. С. Циммермана о фиброзе печени. Автор критически обобщил современные знания по этой проблеме, осветил вопросы патогенеза, диагностики и лечения фиброза печени. Интересны, на наш взгляд, и другие статьи этого раздела: о холестерозе желчного пузыря, общности патогенеза неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза. В последней статье авторы обосновали целесообразность назначения урсодезоксихолевой кислоты при комбинации заболеваний.

Надеемся, что научные работники, преподаватели и практические врачи найдут в настоящем номере журнала интересную и полезную информацию.

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

Хронический панкреатит: факторы риска рака поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. В. Цыс², Т. Л. Можина³, Г. М. Лукашевич⁴, П. Г. Фоменко⁴

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

³Центр здорового сердца, Харьков, Украина

⁴Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, риск, исследования, факторы образа жизни

В конце XIX века немецкий патолог Rudolph Virchow высказал предположение о существовании тесной связи между хроническим воспалением и раком. Эта гипотеза основывалась на результатах микроскопических клеточных исследований. С тех пор замечено, что воспалительные заболевания, такие как эзофагит, гастрит и колит, иногда предшествуют развитию рака соответствующих органов. В течение всего XX века периодически появлялись сообщения о панкреатите, предшествующем раку поджелудочной железы (ПЖ). Эти сообщения послужили основой для проведения большого ретроспективного когортного анализа, выполненного в конце XX века. В этой статье мы рассмотрим и суммируем доказательства, связывающие хронический панкреатит (ХП) и рак ПЖ.

Факторы риска рака ПЖ

Рак ПЖ представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, быстро приводящее к смерти или развитию тяжелого состояния пациента. Диагностика этого заболевания, особенно ранняя, является достаточно непростой задачей, поэтому рак ПЖ диагностируют в большинстве случаев поздно: у 85–90% больных на момент подтверждения неопластического поражения ПЖ обнаруживают метастазы, и только у 7% пациентов возможно проведение оперативного лечения. Средняя продолжительность жизни больных после появления первых симптомов составляет 6 месяцев. Во многих развитых странах частота этого заболевания примерно такая же, как и ХП — 5–10 случаев на 100 тысяч населения. В Украине заболеваемость раком ПЖ составляет 8,2 на 100 тысяч населения. Частота заболевания неуклонно растет: на протяжении последних 30 лет этот показатель в разных странах мира увеличился в 2–4 раза [26, 35].

К факторам риска развития рака ПЖ, роль которых считается доказанной, относятся:

- курение (вероятность неопластической трансформации возрастает в 2,5 раза);
- употребление в пищу некоторых продуктов питания (крепкого кофе, жирной, жареной пищи, большого количества мясных

продуктов, продуктов соевого происхождения, некоторых фруктов и т. д.);

- действие некоторых химических соединений, используемых в промышленности и в сельском хозяйстве;
- длительно протекающий сахарный диабет (риск увеличивается на 50–100%);
- генетические заболевания ПЖ.

Последний фактор имеет место приблизительно у 5–10% пациентов с раком ПЖ, но все вышеперечисленные факторы могут объяснить не более чем 1/3 случаев развития рака ПЖ [26].

Рак ПЖ — закономерный исход острого и хронического панкреатита?

Острый панкреатит, ХП и рак ПЖ являются тремя наиболее распространенными заболеваниями ПЖ. Как соотносится заболеваемость этими патологиями? Принимая во внимание возможную связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные вышеуказанных нозологических форм (табл. 1). Для неопластической трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет [25].

На рис. 1 продемонстрирована взаимосвязь между этими тремя заболеваниями и потенциальными путями развития от острого панкреатита к ХП и, в ряде случаев, раку ПЖ. У пациентов с билиарным панкреатитом своевременная холецистэктомия исключает вероятность развития дополнительных панкреатических атак. Но острый панкреатит также развивается по многим другим причинам, и если причиной является злоупотребление алкоголем, курение или генетическое заболевание, могут возникать повторные приступы острого панкреатита (рецидивирующий панкреатит), а прогрессирование заболевания впоследствии способно привести к формированию ХП. Из общего числа пациентов, у которых развивается ХП, лишь у небольшой части формируется рак ПЖ. Средний возраст установления диагноза

Таблица 1

Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности (по J. M. Lohr et al., 2005 [23])

| Показатель | Панкреатит | Рак ПЖ |
|-----------------------------------|---|--|
| Встречаемость в развитых странах | 5–10 до 68 на 100 000 | Мужчины: 5–10 случаев, женщины: 3–7 случаев на 100 000 |
| Этиологический вариант | Алкогольный: чаще у мужчин. Идиопатический: чаще у женщин | Частота у мужчин на 30–40% выше, чем у женщин |
| Раса | Темнокожим свойственен более высокий риск | У темнокожих риск выше на 40–50% |
| Начало болезни (возраст) | 40–49 лет | 60 и более лет |
| Доля пациентов до 50 лет | 80–90% | 5–10% |
| Курение | Кофактор | Риск повышен в 2 раза по сравнению с некурящими |
| Алкоголь | Сильный фактор риска | Данные отсутствуют |
| Сахарный диабет | У 50% пациентов | У 10–15% пациентов |
| Генетические факторы | Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями <i>7q35</i> ; идиопатический панкреатит — с мутациями <i>SPINK1</i> и <i>CFTR</i> ; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию <i>SPINK1</i> | <i>BRCA2</i> является частым генетическим дефектом |
| Частота мутаций <i>K-ras</i> гена | Около 5–10% | Около 80% |

алкогольного ХП составляет около 45–49 лет, примерно на десятилетие раньше, чем средний возраст больных раком ПЖ. Эта временная последовательность подчеркивает, что направление причинности совместимо с прогрессированием доброкачественного процесса в неопластическое заболевание (табл. 1) [25].

Помимо возраста, каковы другие факторы сходства и различия между ХП и раком ПЖ? Примечательно, что оба эти заболевания имеют одинаковые факторы риска: курение и ожирение [23], в то же

время взаимосвязь между злоупотреблением алкоголя и развитием ХП более сильная, чем между избыточным потреблением спиртных напитков и формированием рака ПЖ [1]. Оба заболевания чаще встречаются у представителей негроидной расы, чем у европеоидов, а сахарный диабет часто сопровождает оба этих заболевания (табл. 1) [25].

Данные доказательной медицины

Результаты различных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов подтверждают наличие взаимосвязи между ХП и раком ПЖ. Так, в одном многоцентровом когортном исследовании, в котором приняли участие больные с подтвержденным ХП (n=2015), риск развития рака ПЖ в течение 5 лет после установления диагноза ХП в 14,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 8,5–22,8) превышал таковой в общей популяции. Вероятность появления опухоли у пациентов с алкогольным панкреатитом оказалась сопоставимой с аналогичным показателем у больных неалкогольным панкреатитом [27]. В течение всего периода наблюдения (около 20 лет), общая заболеваемость раком ПЖ составила 4%. Это означает, что ХП хотя и является сильным фактором риска опухолевой трансформации, объясняет лишь небольшую долю случаев рака ПЖ. Кроме того, в отличие от 29 пациентов, которые умерли от рака ПЖ, 137 пациентов умерли от рака другой локализации, что связывают с курением и злоупотреблением алкоголем.

Ещё в нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между ХП и раком ПЖ [11, 37, 40]. S. Raimondi et al. в 2010 году опубликовали результаты метаанализа, основанные на данных 18 исследований [37], из которых в 11 трайлах анализировались особенности течения панкреатита неуточненного генеза, в 4 работах — ХП,

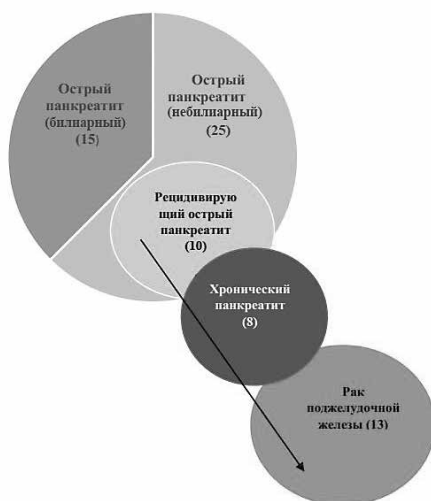


Рис. 1. Показатели заболеваемости разнообразной патологией ПЖ в США. Цифры внутри кружков отражают показатели заболеваемости на 100 000 населения. Стрелка указывает на прогрессирование патологии от доброкачественного процесса до злокачественного заболевания. Обращает на себя внимание небольшое наложение кругов, представляющих ХП и рак ПЖ (по D. Yadav et al., 2013 [43]).

в 3 публикациях — наследственного панкреатита. Получены следующие обобщенные оценки риска рака ПЖ: при панкреатите неутонченного генеза относительный риск (ОР) составил 5,1 (95% ДИ 3,5–7,3), при ХП — 13,3 (95% ДИ 6,1–29), наследственном панкреатите — 69 (95% ДИ 56–84). Этот метаанализ также включал одно сообщение о риске ПЖ при тропическом панкреатите, где ОР составил 100 (95% ДИ 37–218) (рис. 2).

В 2014 году G. X. Tong et al. опубликовали систематический обзор эпидемиологических исследований, связывающих панкреатит и рак ПЖ [40]. В этом обзоре проанализированы результаты 14 исследований «случай — контроль» и 3 когортных исследований, в которых ОР составил 7,1 (95% ДИ 6,4–7,8). Как и в предыдущем метаанализе, вероятность развития рака ПЖ оказалась выше в когортных исследованиях, чем в исследованиях «случай — контроль». E. J. Duell et al. — авторы другого метаанализа, основанного на анализе результатов 10 исследований типа «случай — контроль», сообщили о почти трехкратном увеличении риска рака ПЖ у пациентов, у которых было как минимум 2 года, чтобы дифференцировать диагноз панкреатита от рака ПЖ [11].

Общенациональный отчет из Дании представил дополнительные доказательства тесной взаимосвязи между панкреатитом и раком ПЖ [4]. В этом исследовании наблюдали за состоянием почти 12 000 больных ХП и таким же количеством представителей контрольной группы; авторы зафиксировали 6,9-кратное повышение риска смерти от рака ПЖ у лиц, страдающих панкреатитом, по сравнению с контролем. Риск рака ПЖ оказался сопоставим у пациентов с алкогольным или неалкогольным панкреатитом.

Анализ данных, накопленных за несколько десятилетий, показывает наличие тесной связи между ХП и раком ПЖ. Клиницистам по-прежнему следует помнить о возможности обратной связи, поскольку одним из проявлений рака ПЖ может

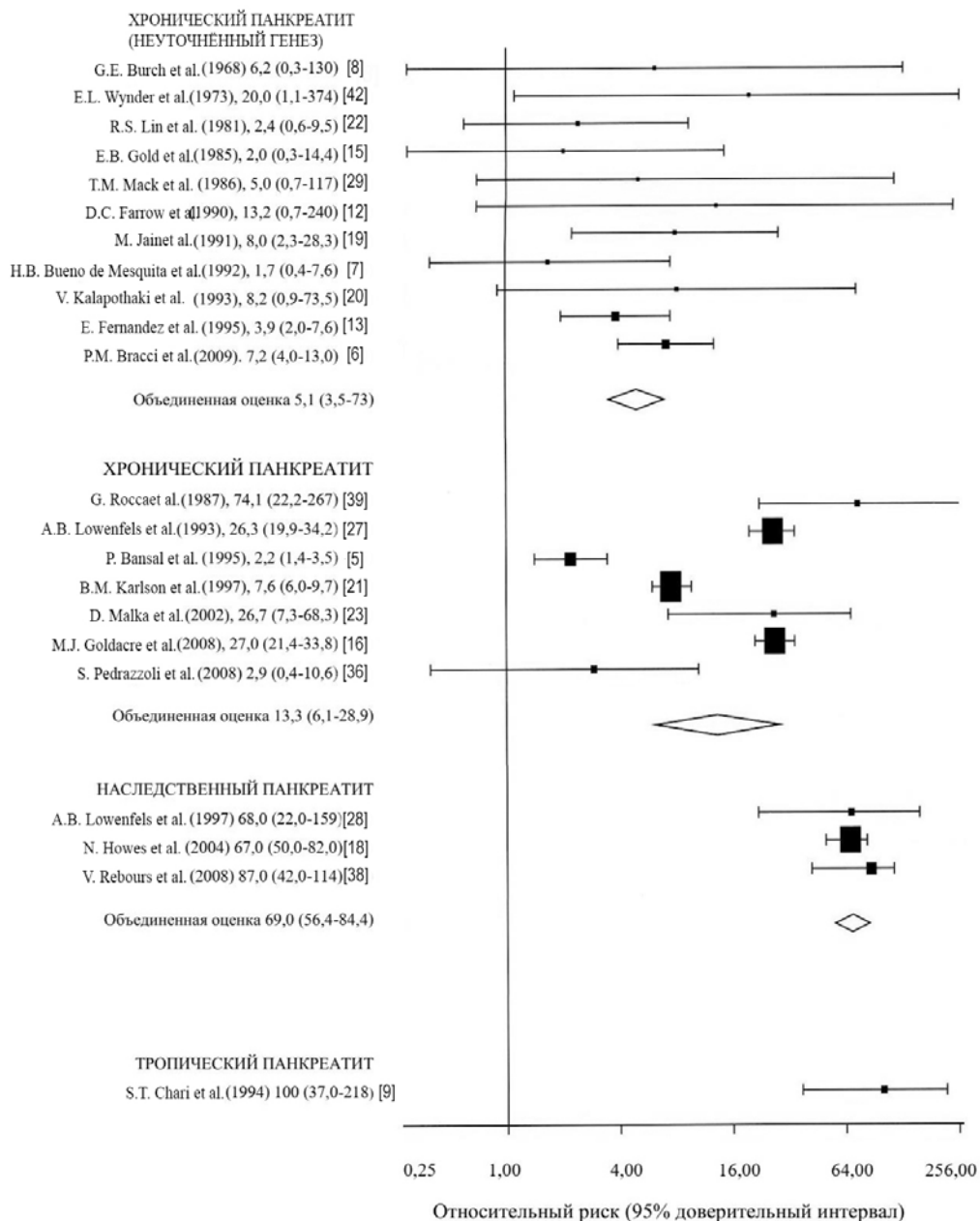


Рис. 2. Результаты метаанализа, демонстрирующие оценку риска в каждом конкретном исследовании и суммарную оценку риска развития рака ПЖ при различных видах панкреатита (по S. Raimondi et al., 2010 [37]).

быть панкреатит при отсутствии отчётливой причины (алкоголь, желчнокаменная болезнь). Тем не менее данные нескольких исследований, за исключением случаев рака ПЖ с ранним началом, подтверждают связь между панкреатитом и раком ПЖ. Эта связь соответствует гипотезе Rudolph Virchow. Пока у нас нет полного понимания механизмов, лежащих в основе перехода от доброкачественного заболевания к раку [25].

Все сообщения указывают на то, что совокупный риск рака ПЖ у пациентов с подтвержденным ХП низок — вероятно, менее 5%. Это означает, что до тех пор, пока мы не разработаем неинвазивные процедуры скрининга с большей чувствительностью и специфичностью, чем у доступных в настоящее время, скрининг пациентов с ХП вряд ли будет полезным.

Исключение составляет наследственный панкреатит — редкое наследственное аутосомно-доминантное генетическое заболевание, которое вызывает ранний панкреатит, характеризующийся рецидивирующими приступами, в итоге приводящими к ХП. В совокупности с другими факторами риска, такими как курение, длительный воспалительный процесс в ПЖ, наследственный панкреатит увеличивает риск рака ПЖ. Поскольку у пациентов с этим типом панкреатита риск развития рака ПЖ составляет около 70%, минимально инвазивный скрининг с помощью эндоскопического ультразвука, многофазной спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии/магнитно-резонансной холангиопанкреатографии считают целесообразным, начиная с 40-летнего возраста [41].

Рак ПЖ: генетическая предрасположенность больных ХП

Может ли у больных ХП фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация *K-ras* гена? По данным литературы общая частота этой мутации у пациентов с ХП составляет приблизительно 13%, а у больных раком ПЖ — 80–90% (значительно чаще, чем при каких-либо других формах рака) [24].

Мутации *K-ras* гена изучались во многих исследованиях, однако получены противоречивые результаты. По данным одной, более ранней работы, сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией *K-ras* гена после наблюдения за ними в течение 78 месяцев [14]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП на протяжении 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 больных, имеющих мутацию *K-ras* гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [2]. Сочетание мутации *K-ras* гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ при ХП [10]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией *K-ras* гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

Рак ПЖ и муковисцидоз

Какие сферы для дополнительных исследований могут принести пользу для ранней диагностики рака ПЖ? Повышенный риск рака имеет место при некоторых кистозных образованиях ПЖ. Кистозный фиброз — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, которое чаще развивается у представителей европеоидной расы и очень редко у азиатов и темнокожих людей. Ежегодно регистрируется около 25 тысяч случаев заболевания у детей в США и примерно столько же в Европе. При этом заболевании поражаются многие органы: бронхи, легкие, придаточные пазухи носа, слезные и слюнные железы, органы пищеварения. У 75–80% больных в патологический процесс вовлекается ПЖ. В результате различных мутаций гена *CFTR* (трансмембранного регулятора кистозного фиброза) нарушается транспорт электролитов, происходит недостаточная гидратация секрета экзокринных желез, он становится вязким и густым, что затрудняет его

продвижение по протокам, способствует образованию пробок и закупорке протоков. В последующем над этими пробками происходит расширение протоков, образуются кисты. Патологический процесс начинается во внутриутробном периоде и тогда же или вскоре после рождения у 90% пациентов развивается функциональная недостаточность ПЖ вследствие дегенеративно-атрофических изменений ткани органа, требующая заместительной терапии ферментными препаратами (Креоном), либо происходит аутоактивация заблокированных в протоках ферментов с аутолизом ПЖ (т. е. развивается панкреатит).

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в т. ч. ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск возрастает в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, составляет 37 лет, что почти на 30 лет раньше появления рака у лиц, не имеющих признаков кистозного фиброза. Большинство пациентов с данной патологией не доживает до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта стремительно увеличивается [30, 34].

В исследовании N. Malats et al., 2001 [31] изучалась одна из разновидностей мутации гена *CFTR* F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования обнаружено, что частота мутации F508 у больных раком ПЖ составила 2,4%, что сходно с частотой в общей популяции [31]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена *CFTR* выявлена у 14 (8,4%) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1%) из 5349 больных раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [33].

Выводы

Рак ПЖ может быть ошибочно диагностирован при аутоиммунном панкреатите, что приводит у некоторых пациентов к ненужной операции [3, 17]. Нам необходимо разработать биологические тесты и/или биомаркеры, с помощью которых можно четко дифференцировать ХП и рак ПЖ. Наконец, сбор и хранение биологических образцов пациентов с хорошо задокументированным ХП поможет лучше понять постепенный переход панкреатита к раку ПЖ.

Необратимые патологические изменения, характерные для ХП, затрудняют лечение этого заболевания, а прогрессирующие деструкция и атрофия клеток желез и протоков в итоге приводят у некоторых пациентов к раку ПЖ. Усилия, направленные на снижение роли таких факторов образа жизни, как курение и употребление алкоголя, у пациентов с рецидивирующими приступами острого панкреатита дают возможность уменьшить риск и предотвратить возникновение рака ПЖ [1, 43].

Литература:

1. Alsamarrai A., Das S. L., Windsor J. A., Petrov M. S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 10. P. 1635–1644.
2. Arvanitakis M., Van Laethem J. L., Parma J., et al. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation. *Endoscopy.* 2004. Vol. 36. P. 535–542.
3. Asbun H. J., Conlon K., Fernandez-Cruz L., et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2014. Vol. 155, No 5. P. 887–892.
4. Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L., Bendtsen F., et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146, No 4. P. 989–994.
5. Bansal P., Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109, No 1. P. 247–251.
6. Bracci P. M., Wang F., Hassan M. M., Gupta S., Li D., Holly E. A. Cancer Causes Control. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. 2009. Vol. 20, No 9. P. 1723–1731.
7. Bueno de Mesquita H. B., Maisonneuve P., Moerman C. J., Walker A. M. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int. J. Cancer.* 1992. Vol. 52, No 1. P. 17–23.
8. Burch G. E., Ansari A. Chronic alcoholism and carcinoma of the pancreas. A correlative hypothesis. *Arch. Intern Med.* 1968. Vol. 122, No 3. P. 273–275.
9. Chari S. T., Mohan V., Pitchumoni C. S., Viswanathan M., Madanagopalan N., Lowenfels A. B. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas.* 1994. Vol. 9, No 1. P. 62–66.
10. Crnogorac-Jurcevic T., Gangeswaran R., Bhakta V., et al. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. P. 1454–1463.
11. Duell E. J., Lucenteforte E., Olson S. H., et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, No 11. P. 2964–2970.
12. Farrow D. C., Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int. J. Cancer.* 1990. Vol. 45, No 5. P. 816–820.
13. Fernandez E., La Vecchia C., Porta M., Negri E., d'Avanzo B., Boyle P. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas.* 1995. Vol. 11, No 2. P. 185–189.
14. Furuya N., Kawa S., Akamatsu T., Furihata K. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gen mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 593–598.
15. Gold E. B., Gordis L., Diener M. D., Seltser R., Boitnott J. K., Bynum T. E., Hutcheon D. F. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer.* 1985. Vol. 55, No 2. P. 460–467.
16. Goldacre M. J., Wotton C. J., Yeates D., Seagroatt V., Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2008. Vol. 20, No 5. P. 384–392.
17. Hart P. A., Zen Y., Chari S. T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 1. P. 39–51.
18. Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W., Stocken D. D., Ellis I., et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2, No 3. P. 252–261.
19. Jain M., Howe G. R., St Louis P., Miller A. B. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case-control study from Toronto. *Int. J. Cancer.* 1991. Vol. 47, No 3. P. 384–389.
20. Kalapothaki V., Tzonou A., Hsieh C. C., Karakatsani A., et al. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control.* 1993. Vol. 4, No 4. P. 383–389.
21. Karlson B. M., Ekblom A., Josefsson S., McLaughlin J. K., et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113, No 2. P. 587–592.
22. Lin R. S., Kessler I. I. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. Epidemiologic evidence. *JAMA.* 1981. Vol. 245, No 2. P. 147–152.
23. Lohr J. M., Heinemann V., Friess H. M. Pancreatic Cancer. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2005. 160 p.
24. Lohr M., Kloppel G., Maisonneuve P., et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia.* 2005. Vol. 7. P. 17–23.
25. Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Chronic pancreatitis: risk factors in cancer. In: *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* Ed. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford: Willey Blackwell. 2018. P. 417–420.
26. Lowenfels A. B., Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J. Cell. Biochem.* 2005. Vol. 95. P. 649–656.
27. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328, No 20. P. 1433–1437.
28. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMaggio E. P., Elitsur Y., et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89, No 6. P. 442–446.
29. Mack T. M., Yu M. C., Hanisch R., Henderson B. E. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986. Vol. 76, No 1. P. 49–60.
30. Maisonneuve P., FitzSimmons S. C., Neglia J. P., et al. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 381–387.

31. Malats N., Casals T., Porta M., et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 70–74.
32. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. Vol. 51, No 6. P. 849–852.
33. McWilliams R., Highsmith W. E., Rabe K. G., et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 1661–1662.
34. Neglia J. P., FitzSimmons S. C., Maisonneuve P., et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. P. 494–499.
35. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 38. P. 315–326.
36. Pedrazzoli S., Pasquali C., Guzzinati S., Berselli M., Sperti C. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2008. Vol. 12, No 11. P. 1930–1937.
37. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24, No 3. P. 349–358.
38. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M., Férec C., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103, No 1. P. 111–119.
39. Rocca G., Gaia E., Iuliano R., Caselle M. T., Rocca N., et al. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 1987. Vol. 9, No 2. P. 175–179.
40. Tong G. X., Geng Q. Q., Chai J., et al. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014. Vol. 15, No 12. P. 5029–5034.
41. Ulrich C. D. Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatology.* 2001. Vol. 1, No 5. P. 416–422.
42. Wynder E. L., Mabuchi K., Maruchi N., Fortner J. G. A case control study of cancer of the pancreas. *Cancer.* 1973. Vol. 1, No 3. P. 641–648.
43. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.

УДК 616.37-002.2-039.38:616.37-006.6

doi: 10.33149/vkr.2020.03.01

RU Хронический панкреатит: факторы риска рака поджелудочной железы

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, А. В. Цыс²,
Т. Л. Можина³, Г. М. Лукашевич⁴, П. Г. Фоменко⁴**

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

³Центр здорового сердца, Харьков, Украина

⁴Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, риск, исследования, факторы образа жизни

В статье рассматриваются известные факторы риска рака поджелудочной железы (ПЖ) у больных хроническим панкреатитом (ХП), начиная с гипотезы, высказанной немецким патологом Rudolph Virchow в конце XIX века, до современных мировоззрений. Отмечены сложности своевременной диагностики рака ПЖ и малая продолжительность жизни пациентов с ХП, у которых развился рак ПЖ. Согласно современным представлениям, трансформации воспалительного процесса в ткани ПЖ в неопластическое образование способствуют не

только особенности привычного пищевого рациона и известные вредные привычки, но и воздействие ряда химических соединений, наличие сопутствующей патологии и генетическая предрасположенность. В статье указан средний период времени, необходимый для неопластической трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, пребывающих в состоянии хронического воспаления. Представлены результаты клинических исследований и метаанализов, демонстрирующих наличие взаимосвязи между различными типами ХП и развитием рака ПЖ. Подчеркнуто, что совокупный риск рака ПЖ у пациентов с подтвержденным ХП составляет менее 5%, что косвенно свидетельствует о недостаточной чувствительности и специфичности неинвазивных процедур в скрининге неопластического поражения ПЖ. Рассмотрена вероятность развития рака ПЖ у больных наследственным панкреатитом, носителей мутантного гена *K-ras*, а также у пациентов, страдающих муковисцидозом. Сделан акцент на необходимости дальнейших разработок биологических тестов и биомаркеров, с помощью которых можно дифференцировать ХП и рак ПЖ. Исключение известных факторов риска у пациентов с рецидивирующими приступами острого панкреатита, ХП позволит уменьшить риск и предотвратить возникновение рака ПЖ.

UA Хронічний панкреатит: фактори ризику раку підшлункової залози**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. В. Цис²,
Т. Л. Можина³, Г. М. Лукашевич⁴, П. Г. Фоменко⁴**¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна²Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна³Центр здорового серця, Харків, Україна⁴Донецький національний медичний університет, Україна**Ключові слова:** хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, ризик, дослідження, фактори способу життя

У статті розглядаються відомі фактори ризику раку підшлункової залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП), починаючи з гіпотези, висловленої німецьким патологом Rudolph Virchow наприкінці XIX століття, до сучасних поглядів. Зазначено складності своєчасної діагностики раку ПЗ і малу тривалість життя пацієнтів із ХП, у яких розвився рак ПЖ. Відповідно до сучасних уявлень, перетворенню запального процесу у тканині ПЗ на неопластичне утворення сприяють не тільки особливості звичайного харчового раціону та відомі шкідливі звички, а також вплив деяких хімічних сполук, наявність супутньої патології та генетична схильність. У статті вказаний середній період часу, необхідний для неопластичної трансформації ацинарних або протокових епітеліальних клітин, які перебувають у стані хронічного запалення. Представлені результати клінічних досліджень і метааналізів, що демонструють наявність взаємозв'язку між різними типами ХП і розвитком раку ПЗ. Підкреслено, що сукупний ризик раку ПЗ у пацієнтів із підтвердженим ХП становить менше 5%, що свідчить про недостатню чутливість і специфічність неінвазивних процедур скринінгу неопластичного ураження ПЗ. Розглянуто ймовірність розвитку раку ПЗ у хворих на спадковий панкреатит, носіїв мутантного гена *K-ras*, а також у пацієнтів, які страждають на муковісцидоз. Зроблено акцент на необхідності подальших розробок біологічних тестів і біомаркерів, за допомогою яких можна диференціювати ХП і рак ПЖ. Вилучення відомих факторів ризику у пацієнтів із рецидивуючими нападами гострого панкреатиту, ХП дозволить зменшити ризик і запобігти виникненню раку ПЗ.

EN Chronic pancreatitis: pancreatic cancer risk factors**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. V. Tsys²,
T. L. Mozhyzna³, G. M. Lukashevich⁴, P. G. Fomenko⁴**¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine²Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine³Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine⁴Donetsk National Medical University, Ukraine**Key words:** chronic pancreatitis, pancreatic cancer, risk, research, lifestyle factors

The article discusses the known risk factors for pancreatic cancer (PC) in patients with chronic pancreatitis (CP), starting with the hypothesis expressed by the German pathologist Rudolph Virchow at the end of the 19th century, to modern worldviews. The difficulties of timely PC diagnosis and the short life expectancy of patients with CP who have PC are noted. According to modern concepts, the transformation of the inflammatory process in the pancreatic tissue into a neoplastic formation is caused not only by the features of the ordinary diet and well-known bad habits, but also by the effects of a number of chemical compounds, the presence of a concomitant pathology and genetic predisposition. The article shows the average period of time required for the neoplastic transformation of acinar or ductal epithelial cells in a state of chronic inflammation. The results of clinical studies and meta-analysis showing the correlation between different types of CP and the development of PC are presented. It is emphasized that the total risk of PC in patients with confirmed CP is less than 5%, which indirectly indicates a lack of sensitivity and specificity of non-invasive procedures in screening for neoplastic pancreatic lesions. The probability of developing PC in patients with hereditary pancreatitis, carriers of the mutant *K-ras* gene, as well as in patients suffering from cystic fibrosis is considered. Emphasis is placed on the need for further development of biological tests and biomarkers, which make it possible to differentiate CP and PC. The exclusion of known risk factors in patients with recurrent attacks of acute pancreatitis, CP will reduce the risk and prevent the occurrence of PC.

Лечение аутоиммунного панкреатита

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клиника Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, идиопатический протоковый центральный панкреатит, лечение, кортикостероиды

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является хроническим, стероид-чувствительным фибро-воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ). Заболеваемость и распространенность АИП остаются точно неизвестными, но заболевание диагностируют все чаще. В японском исследовании было показано, что заболеваемость АИП составляет 1 на 100 000 населения, в то время как распространенность оценивается в 5–6% среди всех пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) [13]. АИП часто имитирует рак ПЖ и выявляется в 2–3% резекций по поводу предполагаемого рака ПЖ [3]. Международные консенсусы классифицируют АИП как АИП 1-го типа, или лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (LPSP), АИП 2-го типа, или идиопатический протоковый центральный панкреатит (IDCP), и АИП неуточненного типа [9]. Долгосрочные последствия от длительного воспаления ПЖ включают экзокринную недостаточность и сахарный диабет, аналогично ХП другой этиологии. Четких доказательств повышенного риска рака ПЖ у пациентов с АИП нет. Существуют данные, свидетельствующие о том, что риск его развития при АИП сходен с банальным ХП [7].

Описание клинической проблемы, включая диагностику и лечение

У пациентов с LPSP чаще всего развивается механическая желтуха, тогда как у 50% пациентов с IDCP — острый панкреатит [11]. Механическая желтуха при LPSP может быть вызвана дистальным сдавлением желчных протоков отеком головки ПЖ или проксимальной билиарной стриктурой. Несмотря на интенсивное воспаление, у пациентов, как правило, нет боли в животе или она невыраженная. В таблице 1 сравниваются ключевые характеристики LPSP и IDCP. LPSP относится к спектру нарушений, связанных с иммуноглобулинами G подкласса 4 (IgG4); поражение других органов включает стриктуры желчных протоков, интерстициальный нефрит, псевдоопухоль орбиты, IgG4-ассоциированную плазмоцитарную экзокринопатию слюнных желез, легочный интерстициальный фиброз или узелки, медиастинальный или забрюшинный фиброз. LPSP у 50% пациентов также может протекать в виде

изолированного поражения ПЖ. Воспалительные заболевания кишечника, особенно язвенный колит (ЯК), тесно связаны с IDCP; у большинства пациентов ЯК диагностируется до или одновременно с IDCP. Сообщается, что совокупная вероятность диагноза IDCP после диагноза ЯК составляет 0,2% через 1 год, 0,6% через 5 лет и 0,8% через 10 лет [10]. IgG4 является отличительным серологическим маркером для LPSP, и уровень ≥ 2 верхнего предела нормы (280 мг/дл) считается доказательством уровня 1 для диагностики LPSP с чувствительностью 53% и специфичностью 99% [9]. У больных раком ПЖ могут быть повышенные уровни IgG4, но только 1% среди них имеют уровень выше двукратного верхнего предела нормы (280 мг/дл). Однако повышенный уровень IgG4 не характерен для IDCP, и в настоящее время нет надежного серологического маркера, способного помочь в диагностике IDCP. Характерные рентгенологические особенности LPSP при выполнении компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии включают диффузное увеличение ПЖ («форма колбасы»), слабо проявляющуюся капсулу («ободок») и, реже, очаговое поражение или диффузную атрофию ПЖ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография могут выявить диффузное сужение или несколько сужений протока ПЖ без супрастенотической дилатации. Очаговые поражения ПЖ чаще обнаруживаются при IDCP и отмечаются примерно у 35% пациентов [5]. Отличительные гистологические характеристики LPSP и IDCP описаны в таблице 1, но важно отметить, что биопсия ПЖ не является простой процедурой, потому что тонкоигольная аспирационная цитология под контролем эндоскопического УЗИ имеет низкую чувствительность, даже при использовании игл больших диаметров [8]. Несмотря на беспокойство по поводу развития постоперационных осложнений, исследования небольших групп показали безопасность и эффективность тонкоигольной биопсии при диагностике LPSP [2]. Рекомендуется использовать игольную биопсию при наличии очаговой массы и/или механической желтухи в случае, когда диагноз остается неясным [12].

Таблица 1

Характерные различия между LPSP и IDCP

| | LPSP | IDCP |
|--|------------------------|------------------------|
| Возраст (чаще всего) | 70 лет | 50 лет |
| Мужской пол | 75% | 50% |
| Вовлечение других органов | ~50% | Нет |
| Ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника | Низкая | Высокая (10–20%) |
| Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови | Присутствует в ~66% | Присутствует в ~25% |
| Гистологические данные: | | |
| Лимфоплазмозитарная инфильтрация | Имеется | Имеется |
| Сториформный фиброз | Имеется | Имеется |
| Облитерирующий флебит | Характерно | Редко отмечается |
| Гранулоцитарное эпителиальное поражение | Отсутствует | Характерно |
| Перипротоковое воспаление | Имеется | Имеется |
| Окрашивание IgG4 | ≥10 клеток/поле зрения | <10 клеток/поле зрения |
| Реакция на стероиды | ~100% | ~100% |
| Риск рецидива | До 60% | <10% |

Адаптировано с разрешения Р. А. Hart et al. [6]

Для диагностики LPSP и IDCP, а также их дифференцирования от рака ПЖ были предложены многочисленные рекомендации на основе сочетания характеристик, описанных в таблице 1. Лечение LPSP и IDCP в первую очередь является медикаментозным, как показано на рисунке 1, но требует тщательного последующего наблюдения и мониторинга вероятности скрытого злокачественного новообразования, поскольку LPSP и IDCP относительно редки и имеют проявления, сходные с раком ПЖ. Эндоскопические вмешательства, такие как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и стентирование желчевыводящих путей, показаны при наличии механической желтухи. Хотя стентирование желчевыводящих путей снижает риск развития холангита и облегчает получение цитологических смывов для дифференциации доброкачественных и злокачественных стриктур, рекомендуют лечить легкую желтуху без каких-либо признаков инфекции только с помощью стероидной терапии [9]. Хирургические вмешательства показаны при подозрении на злокачественную опухоль.

Описание таблицы и рисунка

Пациенты с симптомами механической желтухи, острым панкреатитом, болью в животе и болями в спине рассматриваются для лечения без промедлений, а бессимптомные пациенты рассматриваются для лечения только при наличии очага в ПЖ при ее визуализации или при стойких нарушениях функции печени в случае IgG4-склерозирующего холангита/вовлечения других органов. После лечения нет смысла следить за уровнем сывороточного IgG4, чтобы предсказать или диагностировать рецидив [4]. Несмотря на эффективность терапии кортикостероидами, нормальная морфология и функция ПЖ могут не восстановиться, поскольку разрешение воспаления

может сделать фиброатрофический компонент заболевания более выраженным. Поэтому гистологическая переоценка после лечения не рекомендуется. Рецидив после первоначального ответа отмечается у 60% пациентов с LPSP во время снижения дозы стероидов или после прекращения их приема. Пациенты с повышенными уровнями IgE до лечения и вовлечением других органов, со стриктурой проксимального отдела желчного протока или IgG4-склерозирующим холангитом имеют более высокий риск рецидива и могут быть рассмотрены для длительной поддерживающей терапии стероидами или иммуномодуляторами, как описано на рисунке 1 [1, 4].

Заключение

LPSP и IDCP являются относительно редкими причинами механической желтухи без боли и рецидивирующего острого панкреатита, но поддаются лечению стероидами. Диагностика LPSP и IDCP, а также их дифференциация от рака ПЖ основана на сочетании серологических, визуализирующих и гистологических характеристик. Хотя IgG4 является классическим описанным серологическим маркером LPSP, он имеет ограниченную информативность в мониторинге риска или диагностике рецидива. Легкую механическую желтуху при LPSP без признаков инфекции можно лечить только кортикостероидами, это состояние не требует вмешательства для дренирования желчевыводящих путей. IgG4-склерозирующий холангит или проксимальные стриктуры желчевыводящих путей и повышенные уровни IgE могут идентифицировать пациентов с более высоким риском рецидива. Интолерантность к стероидам или рецидив лечат с помощью комбинации стероидов и иммуномодуляторов или ритуксимаба.

Перевод — аспирант А. В. Цыс
Редактирование — проф. Н. Б. Губергриц

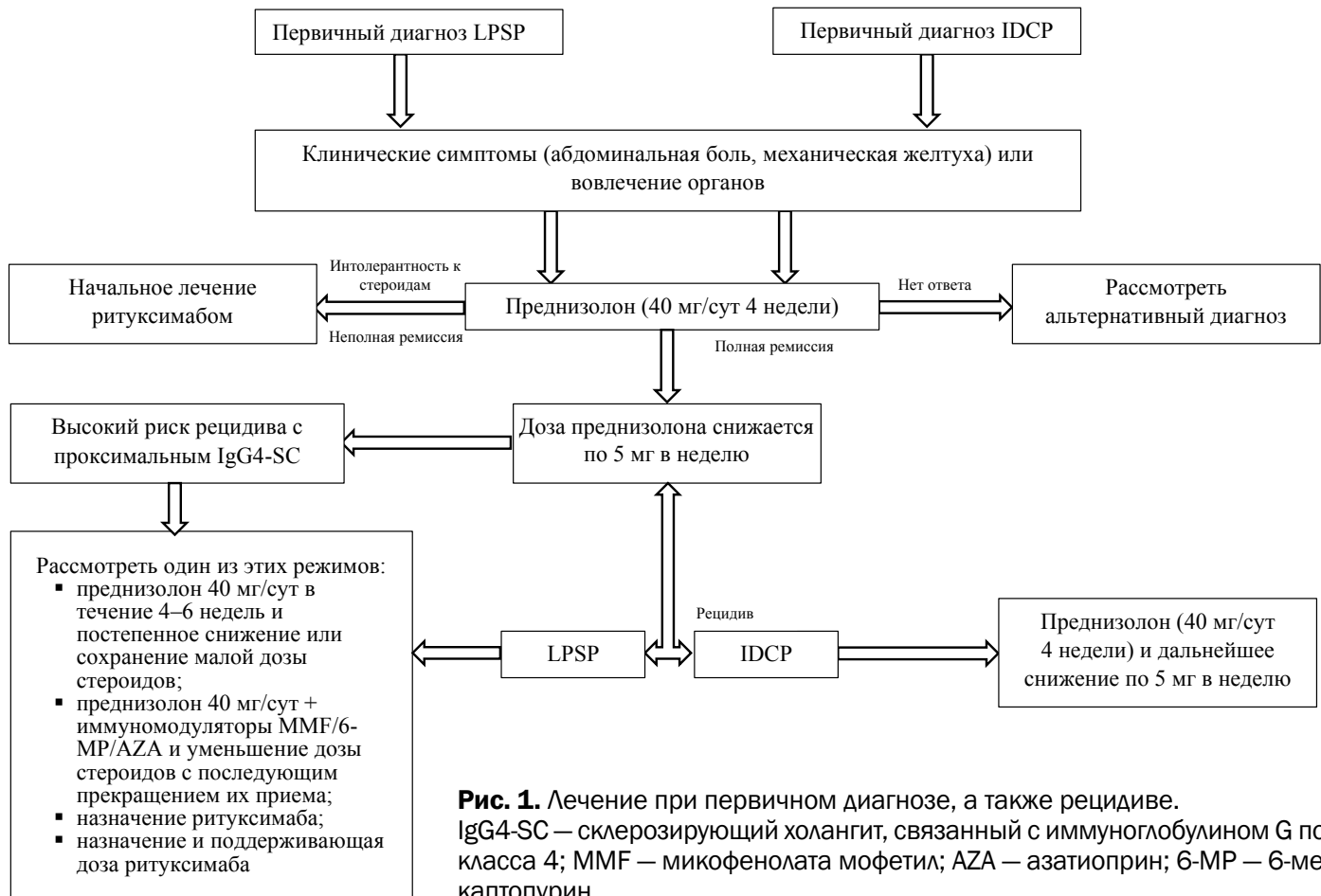


Рис. 1. Лечение при первичном диагнозе, а также рецидиве. IgG4-SC — склерозирующий холангит, связанный с иммуноглобулином G подкласса 4; MMF — микофенолата мофетил; AZA — азатиоприн; 6-MP — 6-меркаптопурин

Литература:

1. Culver E. L., Sadler R., Bateman A. C., et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. P. 1444–1452 e6.
2. Detlefsen S., Joergensen M. T., Mortensen M. B. Microscopic findings in EUS-guided fine needle (Shark-Core) biopsies with type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pathol. Int.* 2017. Vol. 67. P. 514–520.
3. Hardacre J. M., Iacobuzio-Donahue C. A., Sohn T. A., et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann. Surg.* 2003. Vol. 237. P. 853–858, discussion 8–9.
4. Hart P. A., Kamisawa T., Brugge W. R., et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 1771–1776.
5. Hart P. A., Levy M. J., Smyrk T. C., et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2016. Vol. 65. P. 1702–1709.
6. Hart P. A., Zen Y., Chari S. T. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 1. P. 39–51.
7. Ikeura T., Miyoshi H., Uchida K., et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. *Pancreatology.* 2014. Vol. 14. P. 373–379.
8. Morishima T., Kawashima H., Ohno E., et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2016. Vol. 84. P. 241–248.
9. Okazaki K., Chari S. T., Frulioni L., et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2017. Vol. 17. P. 1–6.
10. Park S. H., Kim D., Ye B. D., et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 47. P. 520–525.
11. Sah R. P., Chari S. T., Pannala R., et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. P. 140–148, quiz e12–13.
12. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulioni L., et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 352–358.
13. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012. P. 358–371.

УДК 616.37-002-097-08
doi: 10.33149/vkr.2020.03.02

RU Лечение аутоиммунного панкреатита

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клиника Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, идиопатический протоковый центральный панкреатит, лечение, кортикостероиды

В статье представлены современные сведения о таком хроническом заболевании поджелудочной железы, как аутоиммунный панкреатит (АИП). Приведены статистические данные о распространенности и заболеваемости АИП, рассмотрена действующая международная классификация этой патологии, приведены основные характеристики АИП 1-го (лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, LPSP) и 2-го (идиопатический протоковый центральный панкреатит, IDCP) типов. Клиническая манифестация указанных типов различна: у больных LPSP чаще развивается механическая желтуха, у пациентов с IDCP — острый панкреатит. Подчеркнуто наличие и многообразие внепанкреатических проявлений заболевания с чрезвычайно частым сопутствующим развитием язвенного колита. Рассмотрены особенности серологической диагностики АИП и место определения уровня IgG4 в установлении типа заболевания. Перечислены оптимальные методы инструментальной диагностики АИП, рассмотрены характерные изменения, выявляемые в ходе компьютерной томографии, и отличительные гистологические характеристики LPSP и IDCP. Указана целесообразность проведения дифференциального диагноза между АИП и раком поджелудочной железы при помощи анализа результатов серологических, визуализирующих и гистологических исследований. Приведен алгоритм ведения больных АИП в зависимости от типа заболевания, описана тактика назначения кортикостероидов, иммуномодуляторов при LPSP и IDCP. Указаны оптимальные иммуномодуляторы (микофенолата мофетил, азатиоприн), рассмотрены особенности назначения ритуксимаба. Перечислены вероятные признаки рецидива АИП (IgG4-склерозирующий холангит, высокий уровень IgE).

УДК 616.37-002-097-08
doi: 10.33149/vkr.2020.03.02

UA Лікування аутоімунного панкреатиту

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клініка Джонса Хопкінса, Балтімор, Меріленд, США

Стаття опублікована у журналі *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Ключові слова: аутоімунний панкреатит, лімфоплазматичний склерозуючий панкреатит, ідіопатичний протоковий центричний панкреатит, лікування, кортикостероїди

У статті представлені сучасні відомості щодо такого хронічного захворювання підшлункової залози, як аутоімунний панкреатит (АІП). Наведено статистичні дані щодо поширеності та захворюваності АІП, розглянута діюча міжнародна класифікація цієї патології, наведені основні характеристики АІП 1-го (лімфоплазматичний склерозуючий панкреатит, LPSP) і 2-го (ідіопатичний протоковий центричний панкреатит, IDCP) типів. Клінічна манифестація зазначених типів різна: у хворих на LPSP частіше розвивається механічна жовтяниця, у пацієнтів з IDCP — гострий панкреатит. Підкреслена наявність і різноманіття позапанкреатичних проявів захворювання із надзвичайно частим супутнім розвитком виразкового коліту. Розглянуто особливості серологічної діагностики АІП і місце визначення рівня IgG4 у встановленні типу захворювання. Перераховано оптимальні методи інструментальної діагностики АІП, розглянуті характерні зміни, які виявляються в ході комп'ютерної томографії, та особливості гістологічних характеристик LPSP і IDCP. Вказана доцільність проведення диференціального діагнозу між АІП і раком підшлункової залози за допомогою аналізу результатів серологічних, візуалізуючих і гістологічних досліджень. Наведений алгоритм ведення хворих на АІП залежно від типу захворювання, описана тактика призначення кортикостероїдів, імуномодуляторів при LPSP і IDCP. Вказані оптимальні імуномодулятори (мікофенолату мофетил, азатиоприн), розглянуті особливості призначення ритуксимабу. Перераховано ймовірні ознаки рецидиву АІП (IgG4-склерозуючий холангіт, високий рівень IgE).

EN Management of autoimmune pancreatitis

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Key words: autoimmune pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, idiopathic duct centric pancreatitis, treatment, corticosteroids

The article contains modern data on such a chronic pancreatic disease as autoimmune pancreatitis (AIP). Statistical data on the prevalence and incidence of AIP are presented, the current international classification of this pathology is considered, the main features of type 1 AIP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP) and type 2 AIP (idiopathic duct centric pancreatitis, IDCP) are put forward. The clinical manifestation of these types is different: obstructive jaundice develops more often in patients with LPSP, while patients with IDCP mostly have acute pancreatitis. The presence

and variety of extrapancreatic manifestations of the disease with extremely frequent concomitant development of ulcerative colitis is emphasized. The features of serological diagnosis of AIP and the role of IgG4 level in determining the type of disease are considered. The proper techniques of AIP instrumental diagnostics are listed, the typical changes detected during computed tomography and the distinctive histological characteristics of LPSP and IDCP are considered. The feasibility of a differential diagnosis between AIP and pancreatic

cancer is indicated by analyzing the results of serological, imaging, and histological studies. The algorithm of management of AIP patients depending on the type of disease is described, as well as the tactics of prescribing corticosteroids, immunomodulators upon LPSP and IDCP. Immunomodulators of choice (mycophenolate mofetil, azathioprine) are indicated, and rituximab administration features are considered. Possible signs of AI recurrence are listed (IgG4-sclerosing cholangitis, high IgE level).

Сравнительный анализ резекционных и дренирующих вмешательств у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы

А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{2,3}, Т. В. Дибина³, Е. С. Дроздов^{2,4}, Ю. Ю. Ракина⁵

¹Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

⁴Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

⁵Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

Ключевые слова: кистозные образования, поджелудочная железа, хирургическое лечение

Введение

Частота обнаружения кистозных образований поджелудочной железы (ПЖ) в последнее время резко возросла в результате широкого внедрения в практику новых методов диагностики с высокой разрешающей способностью [15].

По этиологии все кистозные образования ПЖ можно разделить на опухолевые и неопухолевые кисты [14]. Наиболее частым представителем неопухолевых кист являются панкреатические псевдокисты, которые наиболее часто встречаются у пациентов в исходе панкреатита (острого или хронического) или травмы [9].

Основными гистологическими подтипами опухолевых кистозных образований являются серозные кистозные неоплазии (SCN), внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии (IPMNs) и муцинозные кистозные неоплазии (MCN), на долю которых приходится около 90% опухолевых кистозных образований [1, 17].

До недавнего времени хирургическое лечение оставалось основным методом выбора для лечения пациентов с кистозными образованиями ПЖ, при показателях рецидивирования до 5% и частотой осложнений до 30% [7]. Также необходимо отметить, что смертность при операциях на ПЖ колеблется от 1% до 3% даже в высокоспециализированных центрах [10].

Наиболее частыми видами дренирующих операций являются цистогастростомия, цистодуоденостомия и цистоеюностомия [5]. Применяются также резекционные и резекционно-дренирующие операции (операции типа Beger, Frey) [4, 12].

В настоящее время хирургическое лечение кистозных образований ПЖ является оправданным, когда

другие способы лечения оказались неэффективными, в случае рецидивирования заболевания после ранее выполненных оперативных вмешательств, при подозрении на кистозные панкреатические опухоли, а также при осложненном течении заболевания (стенотоз холедоха, нарушение эвакуации из желудка или двенадцатиперстной кишки) [1, 3, 13].

Выбор оптимального метода оперативного лечения, который, с одной стороны, будет максимально щадящим для пациента, а с другой — обеспечит минимальное количество рецидивов кисты, остается крайне сложной клинической проблемой [8, 16].

Цель исследования: оценить результаты дренирующих и резекционных вмешательств у пациентов с кистозными образованиями ПЖ.

Материалы и методы

Произведен ретроспективный анализ лечения 50 пациентов с кистозными образованиями ПЖ, проходивших лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» в период с 2008 по 2017 гг., в их числе 21 (42,0%) мужчина и 29 (58,0%) женщин в возрасте от 26 до 73 лет (средний возраст 48,9±1,9 года). Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось хирургическое лечение, из них в 20 (40,0%) случаях резекционные вмешательства, тогда как в 30 (60,0%) — дренирующие вмешательства. Размер кистозных образований колебался в пределах от 25 мм до 210 мм, средний размер составлял 84,8±9 мм.

По этиологии кистозных образований пациенты были разделены на 3 группы: 1) с кистозными образованиями в исходе хронического панкреатита — 33 (66,0%) случая; 2) кисты в исходе острого панкреатита — 9 (18,0%) случаев; 3) опухолевые

кистозные образования — 8 (16,0%) случаев. По гистологическому строению встречались следующие кистозные неоплазии: муцинозная цистаденома (3), серозная цистаденома (2), цистаденокарцинома (2), солидно-псевдопапиллярная опухоль (1), смешанная серозно-нейроэндокринная кистозная опухоль (1).

Показаниями к оперативному вмешательству были отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии, наличие связи кисты с панкреатическим протоком, подозрение на опухолевый характер кисты.

До поступления в стационар (операции) все пациенты проходили комплексное обследование с использованием общепринятых методов — ультразвуковое исследование (в том числе с 3D-моделированием), фиброгастродуоденоскопия и эндоскопическая ультрасонография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, компьютерная и/или магнитно-резонансная томография, тонкоигольная биопсия, видеолапароскопия.

Цистоеюноанастомоз и панкреатодуоденальная резекция выполнялись по методике Г. К. Жерлова с формированием арелюксного клапана в отводящем фрагменте тонкой кишки [2]. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась по классификации Clavien — Dindo [11].

Всем пациентам из группы операций внутреннего дренирования выполнялось экспресс-гистологическое исследование стенки кистозного образования для исключения опухолевого характера кистозного образования ПЖ. У пациентов из группы резекционных вмешательств выполнялось экспресс-гистологическое исследование краев резекции.

Все пациенты проходили послеоперационное наблюдение с периодичностью каждые 6 месяцев в первый год наблюдения, далее 1 раз в год. Стандартное обследование включало в себя объективный осмотр, общеклинические анализы, ультразвуковое исследование или компьютерную томографию органов брюшной полости, рентгенографию легких. По показаниям (при подозрении на рецидив заболевания) выполнялась эндоскопическая ультрасонография.

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 или в виде медианы (диапазон значений). 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 χ^2 -теста, или точного критерия Фишера. Статистически значимым различием считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Дренирующие операции чаще выполнялись у мужчин, чем у женщин (68,4% и 54,8% соответственно), тогда как у женщин несколько чаще выполнялись резекционные вмешательства (45,2% и 31,6%) (табл. 1).

Таблица 1

Виды оперативных вмешательств

| Пациенты | n | Дренирование | | | | Резекционные вмешательства | |
|----------|----|--------------|------|----------|-----|----------------------------|------|
| | | внутреннее | | наружное | | абс. | % |
| | | абс. | % | абс. | % | | |
| Мужчины | 19 | 12 | 63,1 | 1 | 5,3 | 6 | 31,6 |
| Женщины | 31 | 15 | 48,4 | 2 | 6,4 | 14 | 45,2 |
| Всего | 50 | 27 | 54,0 | 3 | 6,0 | 20 | 40,0 |

Варианты оперативных вмешательств в зависимости от этиологии кистозных образований представлены в таблице 2. Стоит отметить, что в группе пациентов с кистами в исходе хронического панкреатита чаще выполняли операции внутреннего дренирования, при кистах в исходе острого панкреатита дренирующие и резекционные вмешательства выполнялись одинаково часто, тогда как при опухолевых кистозных образованиях выполнялись только резекционные вмешательства.

Таблица 2

Варианты оперативных вмешательств в зависимости от этиологии кистозных образований

| Этиология кистозных образований | n | Дренирование | | | | Резекционные вмешательства | |
|---------------------------------|----|--------------|------|----------|-----|----------------------------|------|
| | | внутреннее | | наружное | | абс. | % |
| | | абс. | % | абс. | % | | |
| Хронический панкреатит | 38 | 25 | 65,8 | 3 | 7,9 | 10 | 26,3 |
| Острый панкреатит | 4 | 2 | 50,0 | 0 | 0 | 2 | 50,0 |
| Опухолевые кисты | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 100 |
| Всего | 50 | 27 | 55,9 | 3 | 5,9 | 20 | 38,2 |

Внутреннее дренирование выполнялось в различных модификациях: цистоеюноанастомоз, панкреатогастроанастомоз, панкреатоеюноанастомоз (табл. 3).

Таблица 3

Виды операций внутреннего дренирования

| Пациенты | n | Цистоеюноанастомоз | | Панкреатогастроанастомоз | | Панкреатоеюноанастомоз | |
|----------|----|--------------------|------|--------------------------|------|------------------------|------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Мужчины | 12 | 8 | 66,7 | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 |
| Женщины | 15 | 12 | 80,0 | 3 | 20 | 0 | 0 |
| Всего | 27 | 20 | 74,1 | 5 | 18,5 | 2 | 7,4 |

Резекционные методики включали в себя дистальную резекцию ПЖ, пилорус-сохранную панкреатодуоденальную резекцию (операция Traverso — Longmire, операции типа Beger, Frey, резекции или иссечение кист) (табл. 4).

Таблица 4

Виды резекционных операций

| Пациенты | n | Дистальная резекция ПЖ | | Пилорус-сохранная панкреатодуоденальная резекция | | Операции типа Beger, Frey | | Резекция, иссечение кисты ПЖ | |
|----------|----|------------------------|------|--|------|---------------------------|------|------------------------------|-----|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Мужчины | 6 | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Женщины | 14 | 9 | 64,3 | 2 | 14,3 | 2 | 14,3 | 1 | 7,1 |
| Всего | 20 | 11 | 55,0 | 6 | 30,0 | 2 | 10,0 | 1 | 5,0 |

Наружное дренирование выполнялось как в открытом (1), так и лапароскопическом варианте (1).

Пациенты из групп резекционных и дренирующих оперативных вмешательств были сравнимы по возрасту и индексу массы тела. Однако наблюдалось статистически значимое различие при анализе групп по средней продолжительности операции, средней операционной кровопотере, а также длительности госпитализации. В группе пациентов, перенесших дренирующие вмешательства, данные показатели были достоверно ниже (табл. 5).

Анализ послеоперационных осложнений не подтвердил статистически достоверную связь между развитием послеоперационных осложнений и этиологией кистозных образований ПЖ ($p < 0,05$).

При анализе тяжести послеоперационных осложнений обнаружено, что у пациентов в группе резекционных вмешательств тяжесть послеоперационных осложнений была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым были проведены дренирующие вмешательства ($p < 0,05$) (рис. 1).

В отдаленные сроки после операции (2 года и более) было обследовано 42 (84%) пациента. Безрецидивное течение заболевания наблюдалось у 37 (88,1%) пациентов. Из них в 22 (59,5%) случаях выполнены дренирующие операции (в том числе цистоеюностомия – 13, панкреатоеюностомия – 5, панкреатогастростомия – 2). В 15 (40,5%) случаях выполнены резекционные вмешательства (дистальная резекция в 9 случаях, ПДР – 5, удаление кисты – 1). Стоит отметить, что рецидив заболевания наблюдался только в группе дренирующих заболеваний.

Анализируя причины неэффективности оперативного лечения или рецидива кистозного образования по данным нашего исследования, мы пришли

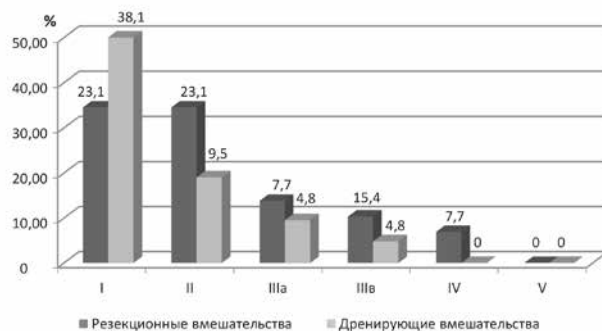


Рис. 1. Тяжесть послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo у пациентов с кистозными образованиями ПЖ.

к следующим выводам:

1) при наличии изменений в панкреатическом протоке (стриктуры, панкреатолитиаз) операции внутреннего дренирования необходимо дополнять вмешательствами на панкреатическом протоке (панкреатикотомия, при необходимости – литоэкстракция панкреатических камней, далее панкреатоеюностомия);

2) при сочетании кисты ПЖ с псевдотуморозными изменениями в головке ПЖ показано дополнение дренирующего вмешательства резекционным. При доказанном отсутствии неопластического процесса предпочтение следует отдавать дуоденум-сохранным резекциям (операции типа Beger или Frey), как более физиологичным.

Заключение. Выбор метода хирургического лечения пациентов с кистозными образованиями ПЖ остается крайне сложной и до конца не решенной проблемой. При возможности технического

Таблица 5

Сравнение пациентов, основных интраоперационных и послеоперационных характеристик

| | Дренирующие вмешательства (n = 30) | Резекционные вмешательства (n = 20) | P |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Средний возраст, лет | 47,2±1,2 | 49,8±0,9 | 0,2 |
| Индекс массы тела, кг/м ² , медиана (мин–макс) | 28,2 (18,3–38,3) | 27,5 (17,8–36,9) | 0,6 |
| Среднее время операции, мин | 142,5±4,9 | 278,5±6,9 | <0,001* |
| Средняя операционная кровопотеря, мл | 390±28,4 | 500±27,4 | 0,008* |
| Длительность госпитализации, средняя, сут | 8,5±0,9 | 13,8±3,9 | <0,001* |

Примечание. * – статистически значимое различие

выполнения, операции внутреннего дренирования у пациентов с псевдокистами ПЖ более предпочтительны, чем резекционные вмешательства, поскольку тяжесть послеоперационных осложнений, время

операции, интраоперационная кровопотеря в указанной группе пациентов по данным нашего исследования ниже. У пациентов с кистозными неоплазиями показано выполнение резекционных вмешательств.

Литература:

1. Вишневецкая А. Н. Выбор хирургической тактики при осложненных кистах поджелудочной железы. *Бюлетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2007. № 4. С. 46–47.
2. Жерлов Г. К., Зыков Д. В., Плотииков Е. В. Хирургическое лечение псевдокист поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 1999. № 4 (2). С. 156–162.
3. Копчак В. М., Копчак К. В., Хомяк И. В., Дувалко А. В., Андроник С. В., Перерва Л. А. Хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. *Український журнал хірургії*. 2013. № 3. С. 116–120.
4. Криворучко И. В. Дифференцированный подход к выбору метода лечения псевдокист поджелудочной железы. *Клінічна хірургія*. 2013. № 7. С. 16–19.
5. Тарасенко С. В., Рахмаев Т. С., Копейкин А. А., Песков О. Д., Зайцев О. В., Соколова С. Н., Баконица И. В. Результаты хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы. *Хирургическая практика*. 2011. № 3. С. 24–28.
6. Adsay N. V., Klimstra D. S., Compton C. C. Cystic lesions of the pancreas. Introduction. *Semin. Diagn. Pathol.* 2000. Vol. 17, No 1. P. 1–6.
7. Andalib I., Dawod E., Kahaleh M. Modern management of pancreatic fluid collections. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 2. P. 97–104.
8. Bouquot M., Gaujoux S., Cauchy F., Birnbaum D., Dokmak S., Levy P., Soubrane O., Sauvanet A. Pancreatectomy for pancreatic incidentaloma: what are the risks? *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 114–121.
9. Brugge W. R., Lauwers G. Y., Sahani D., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A. L. Cystic neoplasms of the pancreas. *New Engl. J. Medicine*. 2004. Vol. 351, No 12. P. 1218–1226.
10. Cameron J. L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J. Am. Coll. Surg.* 2015. Vol. 220. P. 530e6.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240, No 2. P. 205–213.
12. Jawad Z. A. R., Tsim N., Pai M., Bansi D., Westaby D., Vlavianos P., Jiao L. R. Short and long-term postoperative outcomes of duodenum preserving pancreatic head resection for chronic pancreatitis affecting the head of pancreas: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2016. Vol. 18, No 2. P. 121–128.
13. Khanna A. K., Tiwary S. K., Kumar P. Pancreatic pseudocyst: therapeutic dilemma. *Int. J. Inflam.* 2012. Vol. 2012.
14. Kosmahl M., Pauser U., Peters K., Sipos B., Lüttges J., Kremer B., Klöppel G. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Archiv.* 2004. Vol. 445, No 2. P. 168–178.
15. Lee K. S., Sekhar A., Rofsky N. M., Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105, No 9. P. 2079–2084.
16. Roch A. M., Bigelow K., Schmidt C. M., Carr R. A., Jester A. L., Ceppa E. P., House M. G., Zyromski N. J., Nakeeb A., Schmidt C. M. Management of undifferentiated solitary mucinous cystic lesion of the pancreas: a clinical dilemma. *J. Am. Coll. Surg.* 2017. Vol. 224, No 4. P. 717–723.
17. Sahani D. V., Kadavigere R., Saokar A., Fernandez-del Castillo C., Brugge W. R., Hahn P. F. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*. 2005. Vol. 25, No 6. P. 1471–1484.

УДК 616.37-006.2-089.85/.87]:001.8

doi: 10.33149/vkr.2020.03.03

RU Сравнительный анализ резекционных и дренирующих вмешательств у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы

А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{2,3}, Т. В. Дибина³,
Е. С. Дроздов^{2,4}, Ю. Ю. Ракина⁵

¹Городская клиническая больница № 3 им. Б. И. Альперовича, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

⁴Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

⁵Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

Ключевые слова: кистозные образования, поджелудочная железа, хирургическое лечение

Цель исследования: оценить результаты дренирующих и резекционных вмешательств у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 50 пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии. Всем больным, включенным в исследование, проводилось хирургическое лечение, в частности выполнено 20 (40,0%) резекций, 30 (60,0%) дренирующих вмешательств. Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения между двумя группами проводили при помощи стандартных статистических методов.

Результаты. Статистически значимых межгрупповых различий в значениях индекса массы тела не зафиксировано. Средняя продолжительность оперативного вмешательства в группе дренирующих операций оказалась достоверно меньше, чем в группе резекции ($142,5 \pm 4,9$ vs $278,5 \pm 6,9$, $p < 0,001$). Средняя интраоперационная кровопотеря, как и длительность госпитализации, была достоверно ниже при выполнении дренирующих операций по сравнению с резецирующими вмешательствами (соответственно $390 \pm 28,4$ мл vs $500 \pm 27,4$ мл, $p = 0,008$; $8,5 \pm 0,9$ сут vs $13,8 \pm 3,9$ сут, $p < 0,001$). Доказано, что в постоперационном периоде у больных, перенесших резекцию, чаще развивались различные осложнения, чем у пациентов, которым выполнялось дренирование ($p < 0,05$). Однако при анализе отдаленных результатов безрецидивное течение заболевания наблюдалось только в группе больных, перенесших резекционные вмешательства.

Выводы. При наличии соответствующих технических возможностей, у пациентов с псевдокистами поджелудочной железы следует отдавать предпочтение вмешательствам, обеспечивающим внутреннее дренирование, а не резекционным операциям. Больным кистозными неоплазиями поджелудочной железы показано выполнение резекционных вмешательств.

УДК 616.37-006.2-089.85/.87]:001.8
doi: 10.33149/vkr.2020.03.03

UA Порівняльний аналіз резекційних і дренуючих втручань у пацієнтів із кистозними утвореннями підшлункової залози

**А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{2,3}, Т. В. Дібіна³,
Є. С. Дроздов^{2,4}, Ю. Ю. Ракіна⁵**

¹Міська клінічна лікарня № 3 ім. Б. І. Альперовича, Томськ, Росія

²Сибірський державний медичний університет, Томськ, Росія

³Медичний центр ім. Г. К. Жерлова, Сєверськ, Росія

⁴Томський обласний онкологічний диспансер, Томськ, Росія

⁵Сибірський федеральний науково-клінічний центр Федерального медико-біологічного агентства, Сєверськ, Росія

Ключові слова: кистозні утворення, підшлункова залоза, хірургічне лікування

Мета дослідження: оцінити результати дренуючих та резекційних втручань у пацієнтів із кистозними утвореннями підшлункової залози.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз лікування 50 пацієнтів із кистозними утвореннями підшлункової залози різної етіології. Всім хворим, включеним у дослідження, проводили хірургічне лікування, зокрема виконано 20 (40,0%) резекцій, 30 (60,0%) дренуючих втручань. Аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування між двома групами проводили за допомогою стандартних статистичних методів.

Результати. Статистично значущих міжгрупових відмінностей у значеннях індексу маси тіла не зафіксова-

но. Середня тривалість оперативного втручання у групі дренуючих операцій виявилася достовірно меншою, ніж у групі резекції ($142,5 \pm 4,9$ vs $278,5 \pm 6,9$, $p < 0,001$). Середня інтраопераційна крововтрата, як і тривалість госпіталізації, була достовірно нижче при виконанні дренуючих операцій порівняно з резекцією (відповідно $390 \pm 28,4$ мл vs $500 \pm 27,4$ мл, $p = 0,008$; $8,5 \pm 0,9$ діб vs $13,8 \pm 3,9$ діб, $p < 0,001$). Доведено, що в постопераційному періоді у хворих, які перенесли резекцію, частіше розвивалися різні ускладнення, ніж у пацієнтів, яким виконували дренування ($p < 0,05$). Однак при аналізі віддалених результатів безрецидивний перебіг захворювання спостерігався тільки у групі хворих, які перенесли резекційне втручання.

Висновки. За наявності відповідних технічних можливостей, у пацієнтів із псевдокистами підшлункової залози слід віддавати перевагу втручанням, що забезпечують внутрішнє дренування, а не резекційним операціям. Хворим із кистозними неоплазіями підшлункової залози показано виконання резекційних втручань.

EN Comparative analysis of resection and draining interventions in patients with cystic pancreatic lesions

**A. P. Koshel^{1,2}, S. S. Klokov^{2,3}, T. V. Dibina³,
E. S. Drozdov^{2,4}, Yu. Yu. Rakina⁵**

¹City clinical hospital No 3 n. a. B. I. Alperovich, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Medical center n. a. G. K. Zherlov, Seversk, Russia

⁴Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia

⁵Siberian Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Seversk, Russia

Key words: cystic lesions, pancreas, surgical treatment

Aim of study: to evaluate the results of draining and resection interventions in patients with pancreatic cystic lesions.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment of 50 patients with pancreatic cystic lesions of various etiologies was conducted. All patients included in the study underwent surgical treatment, namely 20 (40.0%) resection interventions (RI) and 30 (60.0%) draining interventions (DI). Comparison of short- and long-term outcomes of treatment between the two groups was carried out.

Results. There were no statistically significant differences in body mass index in the compared groups. The average duration of surgery in DI group was significantly lower than in RI group (142.5 ± 4.9 and 278.5 ± 6.9 , $p < 0.001$). The mean intraoperative blood loss, as well as the length of hospitalization, was significantly lower in DI group as compared with RI (390 ± 28.4 ml, 500 ± 27.4 ml, $p = 0.008$; 8.5 ± 0.9 days, 13.8 ± 3.9 days, $p < 0.001$). The severity of postoperative complications was proved to be significantly higher in RI group ($p < 0.05$). However, when analyzing long-term results, the attacks-free course of the disease was observed only in RI group.

Conclusion. If technically possible, DI is more preferable than RI in patients with pancreatic pseudocysts. RI should be performed in patients with cystic neoplasia.

Повышение осведомленности увеличивает понимание врачами роли курения в развитии хронического панкреатита

T. Muniraj¹, D. Yadav², J. N. Abberbock³, S. Alkaade⁴, S. T. Amann⁵, M. A. Anderson⁶, P. A. Banks⁷, R. E. Brand², D. Conwell⁸, G. A. Cote⁹, C. E. Forsmark¹⁰, T. B. Gardner¹¹, A. Gelrud¹², N. Guda¹³, M. D. Lewis¹⁴, J. Romagnuolo¹⁵, B. S. Sandhu¹⁶, S. Sherman¹⁷, V. K. Singh¹⁸, A. Slivka², G. Tang³, D. C. Whitcomb^{2,19,20}, C. M. Wilcox²¹

¹Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

²Медицинский факультет, Питтсбургский университет, Питтсбург, Пенсильвания, США

³Отделение биостатистики, Высшая школа общественного здравоохранения, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

⁴Медицинский факультет, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США

⁵Специалисты по здоровому питанию, Тупело, США, США

⁶Медицинский факультет Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган, США

⁷Медицинское отделение, Бригам и женская больница, Бостон, Массачусетс, США

⁸Медицинский факультет, Университет штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

⁹Медицинский факультет, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина, США

¹⁰Медицинский факультет Университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида, США

¹¹Медицинский факультет Медицинского центра Дартмаус Хичкок, Ливан, Нью-Гемпшир, США

¹²Институт здоровья и рака им. Кастро, Майами, Флорида, США

¹³Associates LLC, Система здравоохранения «Aurora Health Care», Медицинский центр Св. Луки, Милуоки, Висконсин, США

¹⁴Медицинское отделение, Клиника Майо, Джексонвилл, Флорида, США

¹⁵Организация здравоохранения «Palmetto Health», Колумбия, Южная Каролина, США

¹⁶Гастроэнтерологическое объединение Ричмонд, Больница Св. Марии, Ричмонд, Вирджиния, США

¹⁷Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

¹⁸Департамент медицины, Медицинские учреждения им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

¹⁹Департамент клеточной биологии и физиологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

²⁰Кафедра генетики человека, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

²¹Медицинский факультет, Университет Алабамы, Бирмингем, Бирмингем, Алабама, США

Ключевые слова: панкреатит, этиология, факторы риска, курение, осведомленность врачей

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*.
2019. Vol. 19. P. 500–506.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) — это хроническое фибровоспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется различными сочетаниями признаков, включая боль в животе, один или несколько приступов острого панкреатита (ОП), сахарный диабет, мальабсорбцию, морфологические изменения ПЖ, местные осложнения и рак ПЖ [3]. В то время как злоупотребление алкоголем является наиболее распространенной причиной ХП, возрастает понимание роли других факторов в возникновении заболевания, таких как курение, генетические, аутоиммунные факторы, а также анатомические аномалии [18]. Сложность патогенеза ХП и влияние множества факторов было признано в недавно предложенном определении международной группы экспертов [12].

Несколько клинических исследований определили и количественно оценили риск различных форм панкреатита при курении [20]. В большом проспективном многоцентровом перекрестном исследовании панкреатита (North American Pancreatitis Studies — NAPS2) мы сообщили о дозозависимой связи курения с ХП [17]. Курение также связано с прогрессированием ОП или рецидивирующего ОП (РОП) до ХП, и результаты небольших исследований также указывают на то, что прекращение курения после начала заболевания может замедлять его прогрессирование [8, 11]. Мы только начали понимать основы механизма, которым курение увеличивает риск панкреатита и влияет на прогрессирование заболевания [2, 4, 7, 10, 16]. Эти данные подчеркивают необходимость включения оценки врачами курения при курировании пациентов с ХП и, при наличии показаний,

предоставление соответствующих консультаций по прекращению курения. В вышеупомянутом исследовании NAPS2 мы обнаружили, что врачи часто не признавали курение в качестве фактора риска ХП даже у пациентов, которые, согласно самооценкам, являются заядлыми курильщиками [19]. Врачи также указывали на высокую степень вариабельности в отношении оценки курения в качестве фактора риска ХП.

Со времени нашего первоначального исследования в двух дополнительных исследованиях NAPS2 были дополнительно отобраны дополнительные пациенты для исследования общей геномной ассоциации и для целенаправленного анализа у афроамериканских пациентов. Мы проанализировали эти данные, чтобы определить, повлияла ли наша публикация о роли курения при ХП на восприятие врачами данной ассоциации. Мы выдвинули гипотезу, что демонстрация сильной связи между курением и ХП приведет к тому, что врачи будут определять курение как фактор риска у большей части курильщиков.

Методы

Популяция исследования

Группа NAPS2 проспективно включала пациентов с РОП или ХП и контрольных пациентов из 26 центров в трех последовательных перекрестных исследованиях, а именно в оригинальном NAPS2 (2000–2006 гг.) [13], исследовании продолжения и валидации NAPS2 (North American Pancreatitis Studies Continuation and Validation Study — NAPS2-CV) (2008–2012 гг.) [15], а также во вспомогательном исследовании NAPS2 (North American Pancreatitis Studies Ancillary Study — NAPS2-AS) (2011–2014 гг.) [14]. Целью первоначального исследования NAPS2 являлось изучение роли генетических факторов и факторов окружающей среды в риске панкреатита; для исследования NAPS2-CV необходимо было определить когорту репликации для исследования широкой ассоциации генома; а исследование NAPS2-AS — исключительно для определения афроамериканских пациентов, которые были недостаточно представлены в первых двух исследованиях. Каждое исследование было одобрено институциональными контрольными комиссиями отдельных центров, и все участники исследования подписали форму информированного согласия до начала исследования.

ХП определяли по наличию характерных изменений по данным любого из следующих исследований: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография/магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическое ультразвуковое исследование; учитывали наличие ≥ 5 признаков или кальцификации ПЖ, или гистологических признаков ХП. Подробный протокол исследований NAPS2 был опубликован [13–15].

Ранее мы сообщали о восприятии врачом курения как фактора риска ХП, используя данные из оригинального исследования NAPS2 [19]. В настоящем анализе мы провели аналогичный анализ у пациентов с ХП, которые были включены в исследования NAPS2-CV и NAPS2-AS, и сравнили данные с оригинальным исследованием NAPS2.

Анкет для пациентов и врачей

В исследованиях NAPS2 данные были собраны с использованием двух комплексных опросников, один из которых заполнялся пациентами при помощи координатора клинических исследований, а другой — врачом [13–15]. Анкета для пациентов включала информацию о демографических данных, подверженности факторам риска, личном и семейном анамнезе, клинических симптомах, госпитализации и неотложной помощи, приеме лекарственных препаратов и качестве жизни. Анкета врача включала информацию о клинике заболевания, этиологии и факторах риска, экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, результатах визуализации ПЖ, предшествующих методах лечения и их эффективности.

Самостоятельно сообщаемый пациентами статус курения

Каждому зарегистрированному пациенту было предложено сообщить, курил ли он когда-либо (>100 сигарет в течение жизни), возраст начала курения, возраст прекращения курения (если применимо) и среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки [13]. Используя эту информацию, пациенты были разделены на когда-либо куривших и никогда не куривших, а далее курившие когда-либо делились на курящих в настоящее время и бросивших курить. Объем курения был разделен на <1 пачки в сутки или ≥ 1 пачки в сутки или <12 пачко-лет, 12 – 35 пачко-лет и >35 пачко-лет. В это исследование мы включили только пациентов, самостоятельно сообщивших о курении.

Определенная врачом этиология и курение как фактор риска

Врачей, участвующих в исследовании, попросили определить наиболее вероятную этиологию, которая может объяснить ХП пациента, из списка вариантов, включающих алкоголь, генетические, идиопатические факторы, обструкцию, аутоиммунный фактор, гиперлипидемию, камни в желчном пузыре, лекарственные препараты и другие причины (указывается как «другое»). В отдельном опроснике лечащим врачам было также предложено определить, имел ли пациент один или несколько хорошо известных факторов риска панкреатита, используя классификацию факторов риска TIGAR-O [3]. Этот список включал курение как один из вариантов в токсико-метаболической категории как в оригинальных, так и в последующих исследованиях. Информация из этих двух опросников использовалась для определения того, идентифицировал ли лечащий врач алкоголь как этиологию и определял ли курение как фактор риска ХП пациента. В первоначальном исследовании NAPS2 для каждого фактора риска был установлен один флажок для врача, чтобы указать, присутствовал ли фактор риска. В исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS врача попросили выбрать поле «да» или «нет» для каждого фактора риска.

Анализ данных

Для этого анализа мы объединили данные исследований NAPS2-CV и NAPS2-AS. Сначала мы провели описательный анализ исследований NAPS2-CV и NAPS2-AS, чтобы оценить, как часто врачи

идентифікували курення як фактор ризику у пацієнтів, які повідомляли про курення, в цілому і після розділення за статусом курення (когда-либо куривший, куривший в прошлом или в настоящее время) и объему курению (<1 или ≥ 1 упаковки в сутки) или в пачко-лет (<12, 12–35, >35). Затем в каждой категории курения проводилось сравнение на основе того, определил ли лечащий врач алкоголь как этиологию ХП пациента. Затем мы сравнили данные о том, как часто лечащий врач идентифицировал курение в качестве фактора риска в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS с оригинальным исследованием NAPS2 в каждой категории курения, в целом и после разделения на основе определяемой врачом алкогольной этиологии.

Чтобы лучше понять независимое влияние исследования (NAPS2-CV или NAPS2-AS против оригинального исследования NAPS2) на восприятие врача, мы выполнили многофакторный логистический регрессионный анализ отдельно для всех пациентов и для каждой категории курения (когда-либо куривший, бросивший курить и курящий в настоящее время, <1 пачки в сутки, ≥ 1 пачки в сутки), в результате чего врач идентифицировал курение как фактор риска ХП, а независимыми переменными являлись тип исследования (NAPS2-CV или NAPS2-AS против оригинального исследования NAPS2) и другие потенциальные помехи (возраст, пол, раса и определяемая врачом алкогольная этиология).

Наконец, чтобы понять, ограничивалось ли влияние на восприятие врачом курения как фактора риска ХП конкретными центрами, мы проанализировали данные по центрам, которые участвовали в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS, а также были участниками оригинального исследования NAPS2, и где лечащий врач определил курение как фактор риска у <70% респондентов, сообщивших о курении, в оригинальном исследовании NAPS2. Несмотря на формальность, мы выбрали данную точку отсечения данных, чтобы иметь возможность оценить положительное влияние на осведомленность врача, то есть увеличение распознавания в исследованиях NAPS2-CV/AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2.

Для всех сравнений значение $p < 0,05$ считалось значимым. Данные анализировали с использованием SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Результаты

Демографические данные, самооценка статуса курения и алкогольная этиология в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS

В исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS о курении самостоятельно сообщали 508/655 (77,6%) пациентов с ХП, которые составляли исследуемую популяцию для данного анализа. Средний возраст пациентов на момент регистрации составлял 53,2 года (44,9–60,0), 306 (60,2%) пациентов были мужчинами, 331 (65,2%) были европейцами, 170 (33,5%) афроамериканцами, а остальные 7 (1,4%) были представителями другой расы. Приблизительно две трети пациентов (334, 65,8%)

были курильщиками в настоящее время, в то время как остальные сообщили о курении в прошлом (174, 34,3%). Объем курения был приблизительно распределен по количеству пачек в сутки (275, 54,1% <1 пачки в сутки; 229,45,1% ≥ 1 пачки в сутки). Объем курения <12 пачко-лет был зарегистрирован у 160 (31,5%) пациентов, 12–35 пачко-лет — у 212 (41,7%) и >35 пачко-лет у 131 (25,8%) пациента. Врачи определяли алкоголь как этиологию у 315 (62,0%) пациентов.

Признание врачом курения как фактора риска ХП в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS

Врачи определили курение как фактор риска у 410/508 (80,7%) когда-либо куривших респондентов с ХП (табл. 1). Врачи чаще ссылались на курение в качестве фактора риска, когда они считали алкоголь этиологическим фактором ХП, по сравнению с теми, у кого они идентифицировали другие этиологические факторы (89,8% против 65,8%, $p < 0,001$).

Врачи значительно чаще ссылались на курение в качестве фактора риска у нынешних курильщиков по сравнению с бросившими курить (91,3% против 60,3%, $p < 0,001$). Интересно отметить, что процент пациентов, у которых врач определил курение как фактор риска, был сходным вне зависимости от количества пачек в сутки (79,3% для <1 пачки в сутки против 83,0% для ≥ 1 пачки в сутки, $p = 0,31$). Тем не менее интенсивность курения влияет на интерпретацию врача, что отражается в ответах на показатель пачко-лет курения. Врачи с большей вероятностью идентифицировали курение как фактор риска у пациентов, которые курили 12–35 пачко-лет (84,9%) и >35 пачко-лет (89,3%), по сравнению с теми, кто курил <12 пачко-лет (68,8%, $p < 0,001$).

Признание врачом курения как фактора риска ХП в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS в сравнении с оригинальным исследованием NAPS2

Распространенность курения всегда была выше на несколько процентных пунктов в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 (508/655, 77,6% против 382/535, 71,4%, $p = 0,02$). Процент курильщиков, у которых лечащий врач определял алкоголь как наиболее вероятную этиологию в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS, был аналогичен оригинальному исследованию NAPS2 (315/508, 62,0% против 222/382, 58,1%, $p = 0,27$). Врачи, участвующие в исследовании, определили курение как фактор риска развития ХП у значительно большего процента пациентов (все $p < 0,001$) в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2, включая когда-либо куривших (80,7% против 45,3%), куривших в прошлом (60,3% против 30,2%) или курящих в настоящее время (91,3% против 53,0%), а также сообщавших о курении <1 пачки в сутки (79,3% против 39,5%) или ≥ 1 пачки в сутки (83,0% против 49,8%). Эти различия сохранялись в каждой подгруппе при анализе данных после разделения по алкогольной этиологии (табл. 2 и рис. 1).

Чтобы оценить, было ли повышение признания курения в качестве фактора риска ХП

Таблица 1

Самостоятельно сообщаемый статус курения и вероятность того, что врач определил курение как фактор риска ХП в исследовании NAPS-CV или NAPS2-AS

| | Количество | Врач определил курение как фактор риска ХП | % | p |
|---------------------------|------------|--|------|---------|
| Когда-либо курившие | 508 | 410 | 80,7 | <0,001 |
| Алкогольная этиология | 315 | 283 | 89,8 | |
| Неалкогольная этиология | 193 | 127 | 65,8 | |
| Статус курения | | | | |
| Курящие в настоящее время | 334 | 305 | 91,3 | <0,0001 |
| Курившие в прошлом | 174 | 105 | 60,3 | |
| Объем курения | | | | |
| <1 пачки в сутки | 275 | 218 | 79,3 | 0,31 |
| ≥1 пачки в сутки | 229 | 190 | 83,0 | |
| Курение, пачко-лет | | | | |
| <12 | 160 | 110 | 68,8 | <0,0001 |
| 12-35 | 212 | 180 | 84,9 | |
| >35 | 131 | 117 | 89,3 | |

Примечания: Алкогольная этиология была основана на оценке врача. Отсутствующие данные: статус курения (4), количество пачек (5).

Таблица 2

Сравнение определения врачом курения как фактора риска ХП на основе статуса курения и алкогольной этиологии в исследованиях NAPS2

| Самостоятельно сообщаемый статус курения | Алкогольная этиология | Исследование NAPS2-CV или NAPS2-AS | | Оригинальное исследование NAPS2 | |
|--|-----------------------|------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| | | Количество | Врач определил курение как фактор риска ХП, n (%) | Количество | Врач определил курение как фактор риска ХП, n (%) |
| Когда-либо курившие | | 508 | 410 (80,7) | 382 | 173 (45,3) |
| | Да | 315 | 283 (89,8) | 222 | 121 (54,5) |
| | Нет | 193 | 127 (65,8) | 160 | 52 (32,5) |
| Курящие в настоящее время | | 334 | 305 (91,3) | 253 | 134 (53,0) |
| | Да | 236 | 220 (93,2) | 177 | 98 (55,4) |
| | Нет | 98 | 85 (86,7) | 76 | 36 (47,4) |
| Курившие в прошлом | | 174 | 105 (60,3) | 129 | 39 (30,2) |
| | Да | 79 | 63 (79,8) | 45 | 23 (51,1) |
| | Нет | 95 | 42 (44,2) | 84 | 16 (19,0) |
| <1 пачка в сутки | | 229 | 190 (83,0) | 213 | 106 (49,8) |
| | Да | 142 | 126(88,7) | 127 | 74 (58,3) |
| | Нет | 87 | 64 (73,6) | 86 | 32 (37,2) |
| ≥1 пачки в сутки | | 275 | 218 (79,3) | 147 | 58 (39,5) |
| | Да | 170 | 155 (91,2) | 85 | 42 (49,4) |
| | Нет | 105 | 63 (60,0) | 62 | 16 (25,8) |

Примечания: Алкогольная этиология была основана на оценке врача. Все сравнения между исследованиями NAPS2-CV или NAPS2-AS с оригинальным исследованием NAPS2 составляли <0,001.

в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS смешано с другими потенциальными факторами, мы выполнили анализ логистической регрессии, который в дополнение к типу исследования также включал возраст, пол, расу и этиологию ХП на основе оценки врача (алкоголь в сравнении без алкоголя) в модели. Как

показано в таблице 3, после контроля этих смешивающих факторов шансы врача включить курение в качестве фактора риска развития ХП были в 3,32–8,49 раза больше в различных категориях курения в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS при сравнении с оригинальным исследованием NAPS2.

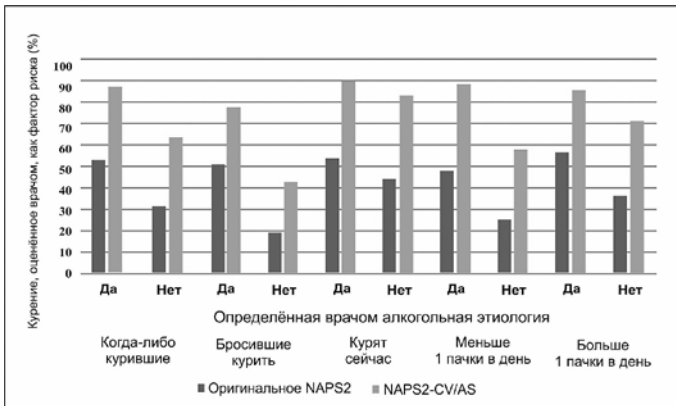


Рис. 1. Определение врачом курения в качестве фактора риска в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS при сравнении с оригинальным исследованием NAPS2.

Таблица 3

Логистический регрессионный анализ, оценивающий независимое влияние типа исследования (NAPS2-CV или NAPS2-AS против оригинального NAPS2) при определении врачом курения как фактора риска ХП

| Самостоятельно сообщаемый статус курения | Исследование NAPS2-CV или NAPS2-AS в сравнении с оригинальным исследованием NAPS2 |
|--|---|
| | Отношение шансов (95% доверительный интервал) |
| Когда-либо курили | 5,06 (3,67, 6,99) |
| Бросившие курить | 8,49 (5,32, 13,56) |
| Курящие в настоящее время | 3,32 (1,95, 5,65) |
| <1 пачки в сутки | 6,56 (3,98, 10,82) |
| ≥1 пачки в сутки | 4,88 (3,08, 7,75) |

С поправкой на пол, возраст, расу и алкогольную этиологию

Оценка влияния центра при признании врачом курения как фактора риска ХП

Чтобы оценить, было ли повышенное признание курения в качестве фактора риска для ХП ограничено определенными центрами, мы провели анализ подмножества семи центров, которые участвовали в исследованиях NAPS2-CV и/или NAPS2-AS, а также в оригинальном исследовании NAPS2, и в случаях, когда врачи определили курение как фактор риска развития ХП у <70% когда-либо курящих. Этот анализ был ограничен пациентами, которые самостоятельно сообщали о том, что когда-либо курили, из-за небольших размеров выборки для других категорий курения (например, курение в прошлом/в настоящее время, объем курения). Как показано на рис. 2, в каждом из этих центров было отмечено значительное повышенное признание врачом курения как фактора риска развития ХП.

Обсуждение

В этом большом исследовании мы демонстрируем, что доступность эмпирических данных и повышение осведомленности привели к значительному увеличению признания врачом курения как фактора

риска развития ХП. Это было отражено врачами, которые идентифицировали курение как фактор риска ХП у пациентов чаще в исследованиях NAPS2-CV/AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2. Это наблюдение было отмечено среди нынешних и бывших курильщиков, а также при разделении в зависимости от объема курения. Кроме того, повышенное признание сохранялось после контроля за влиянием смешанных факторов и, по-видимому, не зависело от центра исследования.

Несмотря на первое сообщение в 1982 г. [21], только в последние несколько лет широко признается, что курение является независимым фактором риска для развития и прогрессирования панкреатита. Это изменение в восприятии связано с наличием эмпирических данных из многочисленных исследований [8, 20], что привело к изучению роли влияния курения на развитие панкреатита.

В оригинальном исследовании NAPS2 мы продемонстрировали независимую и дозозависимую связь курения с риском развития ХП [17]. Интересно, что в этом исследовании мы также наблюдали высокую вариабельность признания врачом курения как фактора риска [19]. В настоящем анализе мы оценили, как часто врачи идентифицировали курение как фактор риска для ХП в двух впоследствии набранных когортах NAPS2. По сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 лечащие врачи определили, что курение является фактором риска у гораздо большего процента когда-либо куривших, куривших в прошлом или курящих в настоящее время, а также в зависимости от объема курения. Результаты были сходными после разделения пациентов по алкогольной этиологии. В многопараметрических анализах врачи в 3–8 раз чаще ссылались на курение в качестве фактора риска в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 после контроля влияния возраста, пола и алкогольной этиологии. Кроме того, это увеличенное признание врача не зависело от центра исследования. Это наблюдение также не объясняется возможностью изменения состава популяции пациентов — процент пациентов, у которых лечащий врач считал алкоголь наиболее вероятной этиологией, был сходным, и хотя распространенность курения, о котором сообщалось самими пациентами, была выше в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 (77,6% против 71,4%), эта разница не была клинически значимой для наблюдений. Наконец, в большинстве центров врачи были теми же на разных этапах исследований NAPS2.

В сигаретный дым включено множество соединений. Из них влияние двух ключевых компонентов, а именно никотина и табачного нитрозамина — 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона (NNK — nicotine-derived nitrosamine ketone), было оценено в экспериментальных исследованиях. Эти соединения (одно или оба) оказывают ряд эффектов на структуру и функцию ПЖ, в т. ч. секрецию ацинарных клеток, активацию ферментов, про- и антивоспалительные эффекты, дефицит тиамина, которые

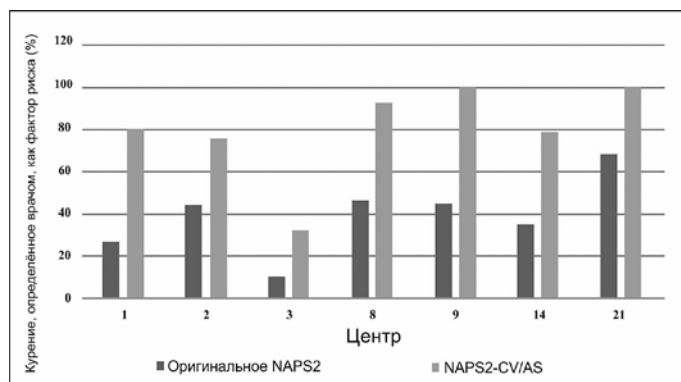


Рис. 2. Определение врачом курения как фактора риска в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2. В анализ были включены только центры, которые участвовали в оригинальном исследовании NAPS2 и в одном или обоих исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS и в которых лечащий врач определял курение как фактор риска у <70% когда-либо куривших в оригинальном исследовании NAPS2.

могут привести к нарушению функций митохондрий [4]. Исследования, посвященные влиянию сигаретного дыма, показали, что он вызывает изменение функции ацинарных и протоковых клеток и способствует фиброзу ПЖ, воздействуя на звездчатые клетки [2, 10, 16]. В недавнем исследовании проведен *in vitro* и *in vivo* анализ синергетической роли курения и алкоголя в развитии панкреатита. Было обнаружено, что сигаретный дым подавляет адаптивные и защитные механизмы реакции развернутого белка, которые предотвращают повреждения ПЖ алкоголем. Такое подавление защитного белка сигаретным дымом привело к стрессу эндоплазматического ретикулума, ведущему к гибели ацинарных клеток и панкреатиту [7]. Сигаретный дым также может приводить к ингибированию активности CFTR (трансмембранного регулятора кистозного фиброза — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) в панкреатических протоках, что приводит к снижению секреции секрета ПЖ и уровня антиоксидантов (глутатиона), который частично зависит от активности CFTR [6].

Целевая группа по профилактическим услугам США (United States Preventive Services Task Force — USPSTF) рекомендует врачам направлять курящих пациентов на терапию по прекращению курения [9]. Врачи имеют много возможностей для консультирования пациентов о прекращении курения. Как видно из настоящего исследования, большая осведомленность гастроэнтерологов привела к увеличению их понимания взаимосвязи между курением и ХП. Отказ от курения может быть непростой задачей для

пациента и, как показало недавнее небольшое исследование, может быть чрезвычайно сложным для пациентов с ХП [5]. Поэтому в нашем исследовании нельзя ответить, насколько это увеличенное признание врачами повлияет на снижение частоты курения у пациентов. Однако распространение этой информации о повышении признания врачами побудит не только гастроэнтерологов, но и врачей общей практики, врачей первичной медицинской помощи, семейных врачей и других специалистов распространить информацию о курении, проконсультировать их о связи между курением и панкреатитом и побудить их рассмотреть программы по прекращению курения. Это приведет к тому, что врач будет придерживаться рекомендации Службы общественного здравоохранения США по использованию модели пяти А (**A**sk, **A**dvice, **A**ssess, **A**ssist, **A**rrange — спросить, посоветовать, оценить, помочь и договориться) при лечении пациентов с ХП с анамнезом курения [1].

Потенциальным ограничением нашего исследования является набор пациентов из специализированных центров, что лимитирует возможность обобщения результатов. Врачи, участвующие в исследованиях NAPS2, были гастроэнтерологами с интересом к заболеваниям ПЖ. Мы считаем, что повышение осведомленности врачей привело к более широкому упоминанию курения как фактора риска ХП, и этот подход будет применяться у всех гастроэнтерологов и врачей других специальностей. Однако также возможно, что другие факторы могли способствовать этому наблюдению. Хотя мы специально не спрашивали врачей о том, что привело их к более широкому признанию курения как фактора риска ХП, мы смогли оценить несколько потенциальных факторов, которые могли бы повлиять на наши выводы. В многослойном однофакторном анализе было отмечено увеличение степени узнаваемости врачами независимо от участия центров в оригинальном исследовании NAPS2 (данные не показаны). Распространенность курения и определяемой врачом алкогольной этиологии в целом была сходной во всех исследованиях NAPS2. Кроме того, мы смогли контролировать влияние возраста, пола и определенной врачом алкогольной этиологии в многопараметрических анализах.

В заключение, наши результаты показывают, что повышение осведомленности врачей и, возможно, всех медицинских работников повысило бы признание курения в качестве одного из основных факторов риска развития ХП. Повышенное признание может привести к консультированию и прекращению курения среди пациентов с ХП.

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

Литература:

1. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am. J. Prev. Med.* 2008. Vol. 35, No 2. P. 158–176.
2. David T. P., Venglovecz V., Eleondéra G., Téth K., Schnitir A., Maléth J., Csupor D., Rakonczay Jr Z., Hegyi P.

Cigarette Smoke Extract Inhibits Fluid and HCO₃-secretion and CFTR activity in Guinea pig pancreatic ductal cells. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al]*. 2017. Vol. 17, No 3. P. S48.

3. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, No 3. P. 682–707.

4. Greer J. B., Thrower E., Yadav D. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. *Curr. Treat Options Gastroenterol.* 2015. Vol. 13, No 3. P. 332–346.
5. Han S., Kheder J., Bocelli L., et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 9. P. 1303–1308.
6. Hegyi P., Wilschanski M., Muallem S., et al. CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2016. Vol. 170. P. 37–66.
7. Lugea A., Gerloff A., Su H. Y., et al. The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153, No 6. P. 1674–1686.
8. Sankaran S. J., Xiao A. Y., Wu L. M., Windsor J. A., Forsmark C. E., Petrov M. S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 6. P. 1490–1500.
9. Siu A. L. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163, No 8. P. 622–634
10. Sliwinska-Mosson M., Milnerowicz H., Jablonowska M., Milnerowicz S., Nabzdyk S., Rabczynski J. The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2012. Vol. 12, No 4. P. 295–304.
11. Talamini G., Bassi C., Falconi M., et al. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. *Pancreas.* 2007. Vol. 35, No 4. P. 320–326.
12. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P., et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.
13. Whitcomb D. C., Yadav D., Adam S., et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2008. Vol. 8, No 4–5. P. 520–531.
14. Wilcox C. M., Sandhu B. S., Singh V., et al. Racial differences in the clinical profile, causes, and outcome of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111, No 10. P. 1488–1496.
15. Wilcox C. M., Yadav D., Ye T., et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2015. Vol. 13, No 3. P. 552–560. Quiz e528–559.
16. 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, No 6. P. 1206–1217.
17. Yadav D., Hawes R. H., Brand R. E., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, No 11. P. 1035–1045.
18. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.
19. Yadav D., Slivka A., Sherman S., et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2010. Vol. 10, No 6. P. 713–719.
20. Ye X., Lu G., Huai J., Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No 4. P. e0124075.
21. Yen S., Hsieh C. C., MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am. J. Epidemiol.* 1982. Vol. 116, No 3. P. 407–414.

УДК 616.37-002.2-02:613.84.004

doi: 10.33149/vkr.2020.03.04

RU Повышение осведомленности увеличивает понимание врачами роли курения в развитии хронического панкреатита

T. Muniraj¹, D. Yadav², J. N. Abberbock³, S. Alkaade⁴, S. T. Amann⁵, M. A. Anderson⁶, P. A. Banks⁷, R. E. Brand², D. Conwell⁸, G. A. Cote⁹, C. E. Forsmark¹⁰, T. B. Gardner¹¹, A. Gelrud¹², N. Guda¹³, M. D. Lewis¹⁴, J. Romagnuolo¹⁵, B. S. Sandhu¹⁶, S. Sherman¹⁷, V. K. Singh¹⁸, A. Slivka², G. Tang³, D. C. Whitcomb^{2,19,20}, C. M. Wilcox²¹

¹Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

²Медицинский факультет, Питтсбургский университет, Питтсбург, Пенсильвания, США

³Отделение биостатистики, Высшая школа общественного здравоохранения, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

⁴Медицинский факультет, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США

⁵Специалисты по здоровому питанию, Тупело, США, США

⁶Медицинский факультет Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган, США

⁷Медицинское отделение, Бригам и женская больница, Бостон, Массачусетс, США

⁸Медицинский факультет, Университет штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

⁹Медицинский факультет, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина, США

¹⁰Медицинский факультет Университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида, США

¹¹Медицинский факультет Медицинского центра Дартмаус Хичкок, Ливан, Нью-Гемпшир, США

¹²Институт здоровья и рака им. Кастро, Майами, Флорида, США

¹³Associates LLC, Система здравоохранения «Aurora Health Care», Медицинский центр Св. Луки, Милуоки, Висконсин, США

¹⁴Медицинское отделение, Клиника Майо, Джексонвилл, Флорида, США

¹⁵Организация здравоохранения «Palmetto Health», Колумбия, Южная Каролина, США

¹⁶Гастроэнтерологическое объединение Ричмонд, Больница Св. Марии, Ричмонд, Вирджиния, США

¹⁷Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

¹⁸Департамент медицины, Медицинские учреждения им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

¹⁹Департамент клеточной биологии и физиологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

²⁰Кафедра генетики человека, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

²¹Медицинский факультет, Университет Алабамы, Бирмингем, Бирмингем, Алабама, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. 500–506.

Ключевые слова: панкреатит, этиология, факторы риска, курение, осведомленность врачей

История вопроса. Врачи недооценивают курение как фактор риска хронического панкреатита (ХП). Авторы предположили, что доступность эмпирических данных будет влиять на признание врачами данного положения.

Методы. Авторы проанализировали данные 508 пациентов с ХП, которые проспективно регистрировались в исследованиях ХП в Северной Америке NAPS2-CV и 2 NAPS2 (AS) (2008–2014 гг.) в 26 центрах США. Информация о статусе курения как факторе риска ХП определялась врачом и была получена из структурированных анкет пациентов и врачей. Авторы сравнили, как часто врач определял курение как фактор риска ХП в исследованиях NAPS2-CV/NAPS2-AS с оригинальным исследованием NAPS2 (2000–2006 гг.).

Результаты. Врачи, выполняющие набор данных, определили курение как фактор риска у достоверно (все $p < 0,001$) большего процента пациентов в исследованиях NAPS2-CV/AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 среди всех когда-либо куривших (80,7% против 45,3%), курящих в настоящее время (91,3% против 53,0%), куривших в прошлом (60,3% против 30,2%), у тех, кто курил < 1 пачки в сутки (79,3% против 39,5%) или > 1 пачки в сутки (83,0% против 49,8%). В многопараметрических анализах лечащий врач в 3,32–8,49 раза чаще упоминал курение как фактор риска ХП в исследованиях NAPS2-CV/NAPS2-AS на основании статуса курения и количества после учета возраста, пола, расы и алкогольной этиологии. Эффект не зависел от центра регистрации в под-анализе, ограниченном центрами, участвующими в обеих фазах регистрации.

Выводы. Наличие эмпирических данных, вероятно, улучшило признание врачом связи между курением и ХП. Широкое распространение этой информации может потенциально снизить уровень курения среди пациентов с риском развития ХП.

УДК 616.37-002.2-02:613.84.004

doi: 10.33149/vkr.2020.03.04

UA Підвищення обізнаності збільшує розуміння лікарями ролі паління у розвитку хронічного панкреатиту

T. Muniraj¹, D. Yadav², J. N. Abberbock³, S. Alkaade⁴, S. T. Amann⁵, M. A. Anderson⁶, P. A. Banks⁷, R. E. Brand², D. Conwell⁸, G. A. Cote⁹, C. E. Forsmark¹⁰, T. B. Gardner¹¹, A. Gelrud¹², N. Guda¹³, M. D. Lewis¹⁴, J. Romagnuolo¹⁵, B. S. Sandhu¹⁶, S. Sherman¹⁷, V. K. Singh¹⁸, A. Slivka², G. Tang³, D. C. Whitcomb^{2,19,20}, C. M. Wilcox²¹

¹Єльський університет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

²Медичний факультет, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

³Відділення біостатистики, Вища школа суспільної охорони здоров'я, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

⁴Медичний факультет, Університет Сент-Луїса, Сент-Луїс, Міссурі, США

⁵Фахівці зі здорового харчування, Тупело, США, США

⁶Медичний факультет університету Мічигану, Анн-Арбор, Мічиган, США

⁷Медичне відділення, Бригам і жіноча лікарня, Бостон, Массачусетс, США

⁸Медичний факультет, Університет штату Огайо, Колумбус, Огайо, США

⁹Медичний факультет, медичний університет Південної Кароліни, Чарльстон, Південна Кароліна, США

¹⁰Медичний факультет Університету Флориди, Гейнсвілл, Флоріда, США

¹¹Медичний факультет Медичного центру Дартмаус Хічкок, Ліван, Нью-Гемпшир, США

¹²Інститут здоров'я та раку ім. Кастро, Майамі, Флорида, США

¹³Associates LLC, Система охорони здоров'я «Aurora Health Care», Медичний центр Св. Луки, Мілуокі, Вісконсин, США

¹⁴Медичне відділення, Клініка Майо, Джексонвілл, Флорида, США

¹⁵Організація охорони здоров'я «Palmetto Health», Колумбія, Південна Кароліна, США

¹⁶Гастроентерологічне об'єднання Річмонд, Лікарня Св. Марії, Річмонд, Вирджинія, США

¹⁷Медичний факультет, Університет Індіани, Індіанаполіс, Індіана, США

¹⁸Департамент медицини, Медичні установи ім. Джона Хопкінса, Балтімор, Меріленд, США

¹⁹Департамент клітинної біології та фізіології, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

²⁰Кафедра генетики людини, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

²¹Медичний факультет, Університет Алабами, Бірмінгем, Бірмінгем, Алабама, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. 500–506.

Ключові слова: панкреатит, етіологія, фактори ризику, паління, обізнаність лікарів

Історія питання. Лікарі недооцінюють паління як фактор ризику хронічного панкреатиту (ХП). Автори припустили, що доступність емпіричних даних буде впливати на визнання лікарями даного положення.

Методи. Автори проаналізували дані 508 пацієнтів із ХП, які проспективно реєструвалися у дослідженнях ХП у Північній Америці NAPS2-CV та 2 NAPS2 (AS) (2008–2014 рр.) у 26 центрах США. Інформація про статус паління як фактор ризику ХП визначалася лікарем і була отримана із структурованих анкет пацієнтів і лікарів. Автори порівняли, як часто лікар визначав паління як фактор ризику ХП у дослідженнях NAPS2-CV/NAPS2-AS з оригінальним дослідженням NAPS2 (2000–2006 рр.).

Результати. Лікарі, які виконують набір даних, визначили паління як фактор ризику у достовірно (усі $p < 0,001$) більшого відсотка пацієнтів у дослідженнях NAPS2-CV/AS порівняно з оригінальним дослідженням NAPS2 серед усіх тих, що коли-небудь палили (80,7% проти 45,3%), що палять в даний час (91,3% проти 53,0%), які палили у минулому (60,3% проти 30,2%), у тих, хто палив < 1 пачки на добу (79,3% проти 39,5%) або > 1 пачки на добу (83,0% проти 49,8%). У багатовимірних аналізах лікар у 3,32–8,49 разів частіше згадував паління як фактор ризику ХП у дослідженнях NAPS2-CV/NAPS2-AS на підставі статусу паління і кількості після врахування віку, статі, раси та алкогольної етіології. Ефект не залежав від центру реєстрації в під-аналізі, обмеженому центрами, які беруть участь в обох фазах реєстрації.

Висновки. Наявність емпіричних даних імовірно поліпшила визнання лікарем зв'язку між палінням і ХП. Широке поширення цієї інформації може потенційно знизити рівень паління серед пацієнтів із ризиком розвитку ХП.

EN Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis

T. Muniraj¹, D. Yadav², J. N. Abberbock³, S. Alkaade⁴, S. T. Amann⁵, M. A. Anderson⁶, P. A. Banks⁷, R. E. Brand², D. Conwell⁸, G. A. Cote⁹, C. E. Forsmark¹⁰, T. B. Gardner¹¹, A. Gelrud¹², N. Guda¹³, M. D. Lewis¹⁴, J. Romagnuolo¹⁵, B. S. Sandhu¹⁶, S. Sherman¹⁷, V. K. Singh¹⁸, A. Slivka², G. Tang³, D. C. Whitcomb^{2,19,20}, C. M. Wilcox²¹

¹Department of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

²Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

³Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

⁴Department of Medicine, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

⁵Digestive Health Specialists, Tupelo, MS, USA

⁶Department of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

⁷Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

⁸Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

⁹Department of Medicine, Ohio State University, Columbus, OH, USA

¹⁰Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

¹¹Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA

¹²Department of Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA

¹³Gastro Health and Miami Cancer Institute, Miami, FL, USA

¹⁴Associates LLC, Aurora Health Care, St. Luke's Medical Center, Milwaukee, WI, USA

¹⁵Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA

¹⁶Palmetto Health, Columbia, SC, USA

¹⁷Richmond Gastroenterology Associates, St. Mary's Hospital, Richmond, VA, USA

¹⁸Department of Medicine, Indiana University, Indianapolis, IN, USA

¹⁹Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA

²⁰Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; Department of Cell Biology & Physiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; Department of Human Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

²¹Department of Medicine, University of Alabama Birmingham, Birmingham, AL, USA

Pancreatolgy. 2019. Vol. 19. P. 500–506.

Key words: pancreatitis, etiology, risk factors, smoking, doctors' awareness

Background: We have previously reported that physicians under-recognize smoking as a chronic pancreatitis (CP) risk factor. We hypothesized that availability of empiric data will influence physician recognition of this relationship.

Methods: We analyzed data from 508 CP patients prospectively enrolled in the North American Pancreatitis Study-2 Continuation and Validation (NAPS2-CV) or NAPS2-Ancillary (AS) studies (2008–2014) from 26 US centers who self-reported ever-smoking. Information on smoking status, physician-defined etiology and identification of smoking as a CP risk factor was obtained from structured patient and physician questionnaires. We compared how often physician identified smoking as a CP risk factor in NAPS2-CV/NAPS2-AS studies with NAPS2-original study (2000–2006).

Results: Enrolling physician identified smoking as a risk factor in significantly (all $p < 0.001$) greater proportion of patients in NAPS2-CV/AS studies when compared with NAPS2-original study among ever (80.7 vs. 45.3%), current (91.3 vs. 53%), past (60.3 vs. 30.2%) smokers, in those who smoked ≤ 1 pack/day (79.3 vs. 39.5%) or ≥ 1 packs/day (83 vs. 49.8%). In multivariable analyses, the enrolling physician was 3.32–8.49 times more likely to cite smoking as a CP risk factor in the NAPS2-CV/NAPS2-AS studies based on smoking status and amount after controlling for age, sex, race and alcohol etiology. The effect was independent of enrolling site in a sub-analysis limited to sites participating in both phases of enrollment.

Conclusions: Availability of empiric data likely enhanced physician recognition of the association between smoking and CP. Wide-spread dissemination of this information could potentially curtail smoking rates in subjects with and those at risk of CP.

Особливості і нові перспективи ведення пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту у загальноотерапевтичній практиці

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: НПЗП-гастропатії, хронічний панкреатит, перекисне окиснення ліпідів, ендотоксикоз, Доктовіт

Вступ

У світі кожного дня понад 30 млн людей приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які посідають провідне місце у фармакотерапії багатьох внутрішніх захворювань, а особливо часто застосовуються у травматологічних, неврологічних, гінекологічних і онкологічних клініках. Основні фармакологічні ефекти НПЗП – протизапальний, участь у виникненні і проведенні больового сигналу, регуляції агрегації елементів крові, неоангіогенезу, клітинного апоптозу та ін. – роблять їх незамінними у лікуванні запальних і дегенеративних захворювань суглобів і хребта, зокрема остеоартрозу. Однак НПЗП призводять до 20% усіх побічних ефектів фармакотерапії в Англії, 25% – у США і понад 40% – в Україні; за такої умови 90% становлять гастродуоденальні ускладнення, найчастіше з них гастропатії, обумовлені прийомом НПЗП [1, 2]. Терміном НПЗП-гастропатія (НПЗП-асоційована гастропатія) визначають ерозивно-виразкові uszkodження гастродуоденальної зони, які пов'язані з прийомом цих препаратів і мають характерну клініко-ендоскопічну картину [3]. НПЗП – основні препарати для знеболювання при хронічному панкреатиті.

На долю НПЗП припадає 25% усіх медикаментозних ускладнень, серед яких частота кровотеч становить 25–40%, що являє серйозну медичну і важливу соціально-економічну проблему. Ризик розвитку НПЗП-гастропатій обумовлений як вираженістю ЦОГ-2 інгібуючого впливу, так і непростагландиновими системними і локальними ефектами [4, 7]. Виявлення ризик-факторів НПЗП-гастропатій і проведення відповідних профілактичних заходів допомагає на 40% зменшити частоту розвитку гастроентерологічних ускладнень [5, 6]. Перед початком прийому НПЗП слід провести дослідження на інфікованість *H. pylori* і в разі її підтвердження провести ерадикаційну терапію. При лікуванні НПЗП-гастропатій патогенетично обґрунтованим є застосування

інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну (переважно у дітей і підлітків) і синтетичних аналогів простагландинів, а також препаратів із цитопротекторною дією. Одним із нових і економічно доступних, метаболічно найбільш високотехнологічних є вітамінний препарат Доктовіт. Це перший і на сьогодні єдиний в Україні комплексний засіб для терапії гастродуоденальної патології (хронічний гастрит, ерозивно-виразкові uszkodження шлунково-кишкового тракту, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, печія та ін.) на основі вітаміну U і провітаміну B_5 . Кожна таблетка Доктовіту містить декспантенол (вітамін B_5) 50 мг і метилметіонінсульфоній (вітамін U) 100 мг. Механізм дії Доктовіту зумовлений стимуляцією регенерації та відновленням слизових оболонок (CO), забезпеченням клітини необхідною енергією. Він також нормалізує травлення за рахунок впливу на секреторну функцію і рухову активність шлунково-кишкового тракту. Вітамін U стимулює загоєння пошкоджень оболонок шлунково-кишкового тракту і сприяє процесам синтезу травних ферментів. Комплексний вплив вітамінів B_5 і U сприяє нормалізації шлункової секреції і загоєнню виразкових і ерозивних uszkodжень шлунково-кишкового тракту. Зменшення больового і диспепсичного (печія, відрижка кислим) синдромів спостерігається вже протягом перших 3 діб з початку застосування препарату. Ці ефекти посилюються іншими фізіологічними механізмами дії обох вітамінів, а саме гальмуванням секреторної функції шлунка підвищеними дозами вітаміну B_5 ; стимуляцією перистальтики кишечника вітаміном B_5 внаслідок активації синтезу ацетилхоліну; дезактивацією гістаміну вітаміном U шляхом його метилування і перетворення в неактивну форму, що також сприяє зменшенню секреції шлунка і прискоренню загоєння виразок і ерозій; посиленням синтезу холіну вітаміном U, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфоліпідів з жирів

і відкладення в печінці нейтрального жиру (жирова дистрофія печінки) [8].

Мета дослідження: дослідити ефективність використання Доктовіту у комплексній терапії хворих на НПЗП-гастропатію на тлі хронічного панкреатиту шляхом вивчення морфологічних параметрів, показників антиоксидантної системи захисту та ендотоксикозу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 42 пацієнти з хронічним панкреатитом та НПЗП-гастропатіями, які знаходилися на диспансерному обліку та під спостереженням сімейного лікаря в умовах Тернопільського міського комунального закладу «Центр первинної медико-санітарної допомоги». Групу порівняння становили 20 практично здорових осіб, які не мали клініко-анамнестичних та інструментальних ознак захворювань шлунково-кишкового тракту. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення за загальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний гастрит», затвердженим додатком до наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: особи обох статей; наявність встановленого діагнозу хронічного панкреатиту та НПЗП-гастропатії (за Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду). Усі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.

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

Хворі, зіставні за клінічними, гендерними критеріями, тяжкістю перебігу НПЗП-гастропатії, хронічного панкреатиту та отримуваним попередньо лікуванням, були поділені на дві групи. 1-ша група — контрольна (20 хворих), схема лікування на 10 днів: інгібітор протонної помпи пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; відміна НПЗП. 2-га група — основна (22 хворих), схема

лікування на 10 днів: інгібітор протонної помпи пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; відміна НПЗП; Доктовіт по 2 таблетки на добу після прийому їжі протягом 2 місяців.

Обов'язковими компонентами лікувальних комплексів були амбулаторний режим і нормотрофне харчування. Всім хворим на НПЗП-гастропатію на тлі хронічного панкреатиту проводилося стандартизоване клініко-лабораторне обстеження. На початку дослідження і через два місяці після початку лікування виконували езофагогастроудоденоскопію + біопсію з п'яти місць із виконанням гістологічного дослідження. Про рівень ендогенної інтоксикації (ЕІ) судили за рівнем сорбційної здатності еритроцитів, що визначали за методикою А. А. Тогайбаєва. Стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем малонового альдегіду (МА), стан антиоксидантного захисту (АОЗ) — за рівнями супероксиддисмутази (СОД), каталази, SH-груп. При параметричному розподілі використовували критерій Стьюдента (t-критерій). Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», були використані непараметричні тести: для порівняння двох незалежних виборок — U-критерій Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Морфологічне дослідження біоптатів ЕГДС СО шлунка до і після лікування у групах порівняння показало статистично значиму ефективність запропонованого комплексу лікування з включенням Доктовіту за впливом на встановлені патологічні ознаки НПЗП-гастропатії (табл. 1): лімфогістіоцитарну інфільтрацію строми СО від дрібновогнищевої до дифузної навіть із формуванням фолікулоподібних структур; атрофію залоз СО від мінімальних морфологічних ознак атрофії до рівня практично відсутності залоз на тлі поля зору, вкритого інфільтратом, часом до тотальної інфільтрації; у деяких агресивних випадках — гостру лейкоцитарну інфільтрацію (ознака агресивного гострого гастриту); наявність дисплазії епітелію від невеликої кількості змінених залоз до дрібновогнищевої та значної дисплазії; вогнищеву гіперплазію залоз; наявність поверхневих і глибоких ерозій епітелію СО.

У ході дослідження було констатовано такі ознаки гістологічного покращення після курсу лікування із застосуванням Доктовіту: 1) суттєве зменшення лімфогістіоцитарної інфільтрації СО (на 1,07 бала у 2-й групі проти 0,22 бала у 1-й групі); 2) відновлення структури залоз, які не зазнали атрофії (на 0,74 бала проти 0,19 бала); 3) посилення вогнищевої гіперплазії (проліферації) залозистого епітелію як ознаки морфологічного відновлення епітелію (0,58 бала у 2-й групі проти 0,50 бала у 1-й); 4) зменшення ознак дисплазії епітелію у 2-й групі хворих становило 0,85 бала проти 0,10 бала у 1-й групі.

Було виявлене статистичне значиме покращення показників ЕІ в обох досліджуваних групах після проведеного лікування, проте у 2-й групі позитивний ефект був статистично значимо вагомим: рівень молекул середньої маси (МСМ), ум. од., при 254 нм знизився на 3,83% після лікування у 1-й групі та на 8,66% у 2-й групі, рівень МСМ, ум. од., при

Таблиця 1

Динаміка морфологічних параметрів стану СО шлунка під впливом різних лікувальних програм

| Показник морфології СО шлунка | 1-ша група (n=20) | | 2-га група (n=22) | |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Лімфогістіоцитарна інфільтрація СО, бали | 2,11±0,04 | 1,89±0,07* | 2,13±0,07** | 1,06±0,05*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Атрофія залоз, бали | 1,30±0,05 | 1,11±0,03* | 1,31±0,07** | 0,57±0,03*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Гостра лейкоцитарна інфільтрація, бали | 1,01±0,03 | 0,21±0,02* | 0,98±0,05** | 0,13±0,04*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Дисплазія епітелію СО, бали | 1,29±0,07 | 1,19±0,06* | 1,30±0,03** | 0,81±0,02*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Ерозії епітелію СО, бали | 0,89±0,04 | 0,37±0,04* | 0,90±0,04** | 0,21±0,02*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Вогнищева гіперплазія залоз, бали | 0,80±0,03 | 0,30±0,04* | 0,79±0,05** | 0,21±0,02*** ($p_{2-4} < 0,05$) |
| Загальна кількість наявних патологічних ознак СО | 5,38±0,06 | 4,31±0,05* | 5,35±0,08** | 3,45±0,06*** ($p_{2-4} < 0,05$) |

Примітки: * – ($p_{1-2} < 0,05$); ** – ($p_{1-3} < 0,05$); *** – ($p_{3-4} < 0,05$)

280 нм знизився на 3,52% у 1-й групі та на 9,30% у 2-й групі, рівень EI, % знизився на 5,43% у 1-й групі та на 1,51% у 2-й групі, що свідчить про доцільність застосування препарату Доктовіт для лікування НПЗП-гастропатій (табл. 2).

Запропоновані програми корекції дали позитивний ефект щодо показників ПОЛ-АОЗ, проте програма корекції, яка використовувалася у 2-й групі, мала статистично значимо кращий вплив: рівень МА знизився на 17,1% після лікування у 1-й групі та на 26,4% у 2-й групі, що свідчить про ослаблення явищ оксидативного стресу, рівень СОД підвищився на 16,8% у 1-й групі та на 28,8% у 2-й групі, рівень каталази підвищився на 6,0% у 1-й групі та на 14,8% у 2-й групі, також підвищився рівень SH-груп на 12,7% у 1-й групі та на 24,9% у 2-й групі, що свідчить про покращення стану АОЗ, також знизився рівень церулоплазміну на 13,8% у 1-й групі та на

18,3% у 2-й групі, що свідчить про зменшення явищ торпідного запального процесу в хворих на НПЗП-гастропатію (табл. 3).

Висновки

1) Сумарна динаміка покращення морфологічного стану СО шлунка у 1-й групі хворих становила 1,07 бала проти 1,90 бала у 2-й групі хворих, що становило відповідно 19,89% і 35,52% ($p < 0,05$), що об'єктивізує клінічно отримані дані щодо ефективності і доцільності використання Доктовіту в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на НПЗП-гастропатію на тлі хронічного панкреатиту.

2) При застосуванні полівітамінного препарату Доктовіт виявлено статистично більш значиме покращення показників EI у порівнянні з результатами групи, що отримувала загальноприйняте лікування.

3) Запропоновані програми корекції дали позитивний ефект щодо показників ПОЛ-АОЗ у пацієнтів

Таблиця 2

Динаміка показників синдрому EI у групах пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту після проведеного лікування

| Показник EI | Група порівняння | | | | |
|--------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--|
| | Контрольна група (n=20) | 1-ша група (n=20) | | 2-га група (n=22) | |
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| МСМ, ум. од., при 254 нм | 334,10±2,64 | 478,41±7,35* | 460,13±5,65** | 473,56±7,18* | 432,54±5,90*** ($p_{1-2} < 0,05$) |
| МСМ, ум. од., при 280 нм | 147,50±1,23 | 227,54±2,97* | 219,54±2,60** | 229,18±2,64* | 207,87±1,69*** ($p_{1-2} < 0,05$) |
| Рівень EI, % | 27,25±1,22 | 53,39±0,99* | 50,49±0,76** | 54,12±0,91* | 46,81±0,43*** ($p_{1-2} < 0,05$) |

Примітки:

* – статистична значимість різниць стосовно групи контролю ($p < 0,05$);** – статистична значимість стосовно показника до лікування у 1-й групі ($p < 0,05$);*** – статистична значимість стосовно показника до лікування у 2-й групі ($p < 0,05$); p_{1-2} – статистична значимість показників 2-ї групи стосовно 1-ї після лікування.

Таблиця 3

Динаміка показників синдрому ПОЛ-АОЗ у групах пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту після проведеного лікування

| Показник ПОЛ-АОЗ | Група порівняння | | | | |
|------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|
| | Контроль (n=20) | 1-ша група (n=20) | | 2-га група (n=22) | |
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| МА, ммоль/л | 2,81±0,09 | 5,74±0,92* | 4,76±0,89** | 5,79±1,15* | 4,26±0,03*** ($p_{1-2}<0,05$) |
| СОД, ум. од. | 62,15±0,33 | 45,58±4,91* | 53,22±5,69** | 46,31±4,97* | 59,66±4,62*** ($p_{1-2}<0,05$) |
| Каталаза, % | 17,48±0,77 | 13,95±0,58* | 14,79±0,65** | 13,96±0,45* | 16,03±0,51*** ($p_{1-2}<0,05$) |
| SH-групи, ммоль/л | 68,50±1,46 | 45,09±2,51* | 50,83±2,68** | 45,39±2,62* | 56,71±2,28*** ($p_{1-2}<0,05$) |
| Церулоплазмін, мг/л | 245,64±7,6 | 445,12±6,9* | 383,67±9,7** | 439,82±5,6* | 359,27±5,31*** ($p_{1-2}<0,05$) |

Примітки:

- * — статистична значимість різниць стосовно групи контролю ($p<0,05$);
 ** — статистична значимість стосовно показника до лікування у 1-й групі ($p<0,05$);
 *** — статистична значимість стосовно показника до лікування у 2-й групі ($p<0,05$);
 p_{1-2} — статистична значимість показників 2-ї групи стосовно 1-ї після лікування.

з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту, проте програма корекції, яка використовувалася у 2-й групі, мала статистично значимо кращий вплив.

4) У комплексному лікуванні НПЗП-гастропатії в сполученні з хронічним панкреатитом доцільно застосовувати вітамінний комплекс

Доктовіт по 2 таблетки на добу після прийому їжі протягом 2 місяців.

У перспективі подальших досліджень плануємо запропонувати альтернативні програми корекції патологічних змін при НПЗП-гастропатії у хворих на хронічний панкреатит.

Література:

1. Викторов А. П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются. *Український медичний часопис*. 2003. № 1 (33). С. 79–89.
2. Свінціцький А. С. НПЗП-гастропатії: сучасний стан проблеми. *КТЖ*. 2010. Т. 2, № 2. С. 280–285.
3. Babinets L. S., Halabitska I. M., Kotsaba Y. Y., et al. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of pancreas. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2018. Vol. 71, No 2, Pt 1. P. 273–276.
4. Buttgerit F., Burmester G., Simon L. Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am. J. Med.* 2001. Vol. 110. P. 13–19.
5. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea. *Gut*. 2012. Vol. 50. P. 1125–1130.
6. Pilotto A., Franceschi N., Vitale D., et al. NSAID and coxib use by the elderly in general practice: effect on upper gastrointestinal symptoms and therapies. *Gut*. 2004. Vol. 53, Suppl. 6. P. 119.
7. Rapp S., Aupperle H. Polypoid hypertrophic gastropathia similar to human Morbus Ménétrier-Disease in the pars pylorica of a warmblood-mix gelding [Polypoide hypertrophe Gastropathie ähnlich der Morbus Ménétrier Disease des Menschen in der Pars pylorica eines Warmblut-Mix Wallach]. 2016. *Pferdeheilkunde*. Vol. 32, No 6. P. 606–610.
8. Wilder-Smith C. H., Robert J., Schindler. D. Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor (cinod) and naproxen: a randomized, double-blind, crossover study in healthy subjects. *Gut*. 2004. Vol. 53, Suppl. 6. P. 36.

УДК 616.33/34-002.446-02 : 615.276НПЗП] : 616.37-002.2]-036.1
 doi: 10.33149/vkr.2020.03.05

UA **Особливості і нові перспективи ведення пацієнтів з НПЗП-гастропатією на тлі хронічного панкреатиту у загальнотерапевтичній практиці**

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: НПЗП-гастропатії, хронічний панкреатит, перекисне окиснення ліпідів, ендотоксикоз, Доктовіт

Вступ. Основні фармакологічні ефекти НПЗП — проти-запальний, участь у виникненні і проведенні больового сигналу, регуляції агрегації елементів крові, неангіогенезу, клітинного апоптозу та ін. — роблять їх незамінними у лікуванні запальних й дегенеративних захворювань суглобів і хребта, зокрема остеоартрозу.

На долю НПЗП припадає 25% всіх медикаментозних ускладнень, серед яких частота кровотеч становить 25–40%, що являє собою серйозну медичну і важливу соціально-економічну проблему. Ризик розвитку НПЗП-гастропатій обумовлений як вираженістю ЦОГ-2 інгібуючого впливу, так і простагландиновими системними і локальними ефектами. При лікуванні НПЗП-гастропатій на тлі хронічного панкреатиту патогенетично обґрунтованим є застосування інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну (переважно у дітей і підлітків) і синтетичних аналогів простагландинів, а також препаратів цитопротекторної дії. Одним із нових і економічно доступних, метаболічно найбільш високотехнологічних є вітамінний препарат Доктовіт.

Мета роботи: дослідити ефективність використання Доктовіту у комплексній терапії хворих на НПЗП-гастропатію шляхом вивчення морфологічних параметрів, показників антиоксидантної системи захисту та системи ендотоксикозу.

Матеріали і методи. Обстежено 42 пацієнти з НПЗП-гастропатіями на тлі хронічного панкреатиту. Хворі, зіставні за клінічними, гендерними критеріями, тяжкістю перебігу НПЗП-гастропатії та отримуваним попередньо лікуванням, були поділені на дві групи: 1-ша група — контрольна (20 хворих), схема лікування на 10 днів: інгібітор протонної помпи пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; відміна НПЗП; 2-га група — основна (22 хворих), схема лікування на 10 днів: інгібітор протонної помпи пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан або ін.) 40 мг 2 рази на добу; відміна НПЗП; Доктовіт по 2 таблетки на добу після прийому їжі протягом 2 місяців. Обов'язковими компонентами лікувальних комплексів були амбулаторний режим і нормотрофне харчування. Всім хворим на НПЗП-гастропатію проводилося стандартизоване клініко-лабораторне обстеження. На початку дослідження і через два місяці після початку лікування виконували езофагогастроуденоскопію + біопсію з п'яти місць з виконанням гістологічного дослідження. Прорівень ендотоксикозу судили за рівнем сорбційної здатності еритроцитів, що визначали за методикою А. А. Тогайбаєва. Стан перекисного окиснення ліпідів оцінювали за рівнем малонового альдегіду, стан антиоксидантної системи захисту — за рівнями супероксиддисмутази, каталази, SH-груп.

Результати досліджень та обговорення. Морфологічне дослідження біоптатів езофагогастроуденоскопії слизової оболонки шлунка до і після лікування у групах порівняння показало статистично значиму ефективність запропонованого комплексу лікування з включенням Доктовіту за впливом на встановлені патологічні ознаки НПЗП-гастропатії. Було виявлено статистично значиме покращення показників ендотоксикозу в обох досліджуваних групах після проведеного лікування, проте у 2-й групі позитивний ефект був статистично значимо вагомішим. Запропоновані програми корекції дали позитивний ефект на показники перекисного окиснення ліпідів, проте програма корекції, яка використовувалася у 2-й групі, мала статистично значимо кращий вплив.

Висновок. У комплексному лікуванні НПЗП-гастропатії на тлі хронічного панкреатиту доцільно застосовувати вітамінний комплекс Доктовіт по 2 таблетки на добу після прийому їжі протягом 2 місяців, що має позитивний вплив на стан слизової оболонки шлунка, показники перекисного окиснення ліпідів і ендотоксикозу.

УДК 616.33/.34-002.446-02 : 615.276НПЗП] : 616.37-002.2]-036.1
doi: 10.33149/vkr.2020.03.05

RU Особенности и новые перспективы ведения пациентов с НПВП-гастропатией на фоне хронического панкреатита в общетерапевтической практике

Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая

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

Ключевые слова: НПВП-гастропатия, хронический панкреатит, оксидативный стресс, эндотоксикоз, Доктовит

Введение. Основные фармакологические эффекты НПВП — противовоспалительный, участие в возникновении и проведении болевого сигнала, регуляции агрегации элементов крови, неангиогенеза, клеточного апоптоза и др. — делают их незаменимыми в лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, в частности остеоартроза. На долю НПВП приходится 25% всех медикаментозных осложнений, среди которых частота кровотечений составляет 25–40%, что представляет собой серьезную медицинскую и важную социально-экономическую проблему. Риск развития НПВП-гастропатии определяется как выраженностью ЦОГ-2 ингибирующего влияния, так и простагландиновыми системными и локальными эффектами. При лечении НПВП-гастропатии патогенетически обоснованным является применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина (преимущественно у детей и подростков) и синтетических аналогов простагландинов, а также препаратов цитопротекторного действия. Одним из новых и экономически доступных, метаболически наиболее высокотехнологичных является витаминный препарат Доктовит.

Цель работы: исследовать эффективность использования Доктовита в комплексной терапии больных НПВП-гастропатией на фоне хронического панкреатита путем изучения морфологических параметров, показателей антиоксидантной системы защиты и эндотоксикоза.

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента с НПВП-гастропатией на фоне хронического панкреатита. Больные, сопоставимые по клиническим, гендерными критериям, тяжести течения НПВП-гастропатии и получаемому прежде лечению, были разделены на две группы: 1-я группа — контрольная (20 больных), схема лечения на 10 дней: ингибитор протонной помпы пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан или др.) 40 мг 2 раза в сутки; отмена НПВП; 2-я группа — основная (22 больных), схема лечения на 10 дней: ин-

гибитор протонной помпы пантопразол (Контролок, Нольпаза, Пантасан или др.) 40 мг 2 раза в сутки; отмена НПВП; Доктовит по 2 таблетки в сутки после еды в течение 2 месяцев. Обязательными компонентами лечебных комплексов были амбулаторный режим и нормотрофное питание. Всем больным НПВП-гастропатией проводилось стандартизированное клинко-лабораторное обследование. В начале исследования и через два месяца после начала лечения выполняли эзофагогастродуоденоскопию + биопсию из пяти мест с выполнением гистологического исследования. Об уровне эндогенной интоксикации судили по уровню сорбционной способности эритроцитов, определяемой по методике А. А. Тогайбаева. Состояние перекисного окисления липидов оценивали по уровню малонового альдегида, состояние антиоксидантной системы защиты — по уровням супероксиддисмутазы, каталазы, SH-групп.

Результаты и обсуждение. Морфологическое исследование биоптатов эзофагогастродуоденоскопии слизистой оболочки желудка до и после лечения в группах сравнения показало статистически значимую эффективность предложенного комплекса лечения с включением Доктовита по влиянию на установленные патологические признаки НПВП-гастропатии. Было выявлено статистически значимое улучшение показателей эндогенной интоксикации в обеих исследуемых группах после проведенного лечения, однако во второй группе положительный эффект был статистически значимо более весомым. Предложенные программы коррекции оказали положительный эффект на показатели перекисного окисления липидов, однако программа коррекции, которая использовалась во 2-й группе, имела статистически значимо лучшее влияние.

Вывод. В комплексном лечении НПВП-гастропатии при хроническом панкреатите целесообразно применять витаминный комплекс Доктовит по 2 таблетки в сутки после еды в течение 2 месяцев, что имеет положительное влияние на состояние слизистой оболочки желудка, показатели перекисного окисления липидов и эндотоксикоза.

EN Peculiarities and new prospects of management of patients with NSAID-gastropathy on the background of chronic pancreatitis in general-therapy practice

L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: NSAID-gastropathy, chronic pancreatitis, oxidative stress, endotoxiosis, Doctovit

Introduction. The main pharmacological effects of NSAIDs are anti-inflammatory, the onset and conduction of a pain signal, the aggregation of blood elements, neoangiogenesis, cell apoptosis, etc. — make them indispensable in the treatment of inflammatory and

degenerative diseases of the joints and spine, in particular osteoarthritis. NSAIDs account for 25% of all medical complications, including bleeding rates (25–40%), which is a serious medical and important socio-economic problem. The risk of developing NSAIDs-gastropathy is determined both by severity of COX-2 inhibitory effect and non-prostaglandin systemic and local effects. Use of proton pump inhibitors, histamine blockers (mainly children and adolescents), and synthetic analogues of prostaglandins, as well as drugs of cytoprotective action, is pathogenetically justified in the treatment of NSAIDs-gastropathy. One of the newest and most economically available, most metabolically high-technological is the vitamin drug Doctovit.

Aim: to study the effectiveness of Doctovit in the complex therapy of patients with NSAIDs-gastropathy on the background of chronic pancreatitis by analyzing the morphological parameters, indices of antioxidant protection system and endotoxiosis system.

Materials and methods. 42 patients with NSAID-gastropathy on the background of chronic pancreatitis were examined. Patients, comparable by clinical, gender criteria, severity of NSAID-gastropathy and treatment received — were divided into two groups: I control group (20 patients), 10-day treatment regimen: PPI pantoprazole (Controlok, Nolpase, Pantasan, etc.) 40 mg×2; cancellation of NSAIDs; II main group (22 patients), 10-day treatment regimen: PPI pantoprazole (Controlok, Nolpase, Pantasan, etc.) 40 mg×2; cancellation of NSAIDs; Doctovit 2 tablets per day after meals for 2 months. Compulsory components of medical complexes were outpatient regimen and normotrophic nutrition. All patients with NSAID-gastropathy underwent standardized clinical laboratory examination. At the beginning of the study and two months after the start of treatment EGDS + biopsy from 5 places with histological examination was performed. The level of endotoxiosis was defined by the level of sorption capacity of erythrocytes, which was determined according to A. A. Togaiybayev technique. The state of lipid peroxidation was evaluated by the level of malonic aldehyde, the state of antioxidant protection system — by the levels of superoxide dismutase, catalase, SH-groups.

Results and discussion. Morphological examination of gastric EGD biopsy specimens before and after treatment in the comparison groups showed statistically significant efficacy of the proposed treatment complex with the inclusion of Doctovit in influencing the established pathological features of NSAID-gastropathy. There was a statistically significant improvement in endotoxiosis in both study groups after treatment, but in the II group the positive effect was statistically more significant. The proposed correction programs had a positive effect on the lipid peroxidation, but the correction program used in II group had a statistically significantly better effect.

Conclusion. In the complex treatment of NSAID-gastropathy on the background of chronic pancreatitis, it is advisable to use the vitamin complex Doctovit 2 tablets per day after meals for 2 months, which has a positive effect on the condition of the gastric mucosa, indices of lipid peroxidation and endotoxiosis.

Ускладнення панкреатитів: особливості перебігу і тактики ведення пацієнтів

Д. О. Гонцарюк, М. В. Патратий

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, ускладнення, холестатичний синдром, тромбогеморагічний синдром, ерозивно-виразковий ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу

Ускладнення панкреатитів є обтяжуючим чинником перебігу. Для спеціалістів у плануванні тактики та стратегії подальшого спостереження і реабілітації значення має особливість клінічного перебігу гострого або хронічного рецидивуючого панкреатиту та його ускладнень [10]. Отже прогноз перебігу панкреатитів, зокрема хронічного, залежить від тяжкості, частоти епізодів абдомінального болю, наявності ускладнень. До них відносять порушення відтоку жовчі, дуоденальний стеноз, інфекційні та запальні ускладнення (холангіт, абсцеси підшлункової залози (ПЗ), парапанкреатити, паранефрити, ерозивний езофагіт, пневмонію, плевральний випіт, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостру ниркову недостатність, ДВЗ-синдром тощо). Можуть розвиватися пептичні виразки, тромбоз ворітної та селезінкової вени, стеноз інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки. Хронічний панкреатит (ХП) за тривалого перебігу призводить до раку ПЗ [12].

До того ж не слід забувати про кісти, псевдокісти ПЗ, формування стриктур проток ПЗ, стеноз дванадцятипалої кишки (ДПК) і портальну гіпертензію. Слід відзначити: панкреатичні псевдокісти небезпечні тим, що сприяють гнійним ускладненням. Вони мають різні розміри, локалізуються в тілі та хвості ПЗ. Больовий синдром при цьому виникає внаслідок розриву проток ПЗ на місці попереднього некрозу тканини і подальшого скупчення секрету. Біль локалізується у верхній половині живота і часто проявляється клінікою синдрому стиснення сусідніх органів. Клінічною особливістю вважається поява болю у спині зразу після прийому їжі, а на комп'ютерній томограмі діагностується псевдокіста, яка має чіткі контури з ободком ущільненої тканини (він відмежовує псевдокісту від іншої, менш ураженої тканини) [4].

Зазначимо, що до гнійних ускладнень панкреатиту відносять і нориці. Вони трапляються рідко, можуть локалізуватися у голівці ПЗ, тілі або хвості, часто пов'язані з протоковою системою. За причинами виникнення вони поділяються на травматичні, післяопераційні та післянекротичні. Нориці можуть бути зовнішніми (відкриваються на шкірі або мають сформований хід у рану черевної стінки чи у гнійну порожнину, яка прилягає до черевної стінки)

і внутрішніми (відкриваються у порожнину кісти ПЗ, сусідні органи (плевральну порожнину)). При тривалому перебігу цього ускладнення розвивається синдром мальабсорбції через ендogenous втрату ферментів; трофологічна недостатність мікроелементів, вітамінів і тривала гіпопротеїнемія. Нориці можуть призвести до розвитку абсцесів сальникової сумки, флегмони заочеревинного простору; до виразкового дерматиту, екземи та арозивної кровотечі.

Ускладнення панкреатитів поділяються на *ранні*, до яких відносять бактеріальні ускладнення (парапанкреатит, заочеревинна флегмона, холангіт); *обтураційну* жовтяницю, портальну гіпертензію (підпечінкова форма), шлунково-кишкову кровотечу, ретенційні кісти та псевдокісти ПЗ. ДВЗ-синдром, дихальну, ниркову, печінкову недостатність, енцефалопатію вважають системним ускладненням.

До *пізніх* ускладнень ХП належать стеаторея, ознаки мальдигестії та мальабсорбції (гіповітаміноз, гіпоальбумінемія, залізодефіцитна анемія, остеопороз тощо), стеноз ДПК, енцефалопатія.

При гострих панкреатитах і виражених загостреннях рецидивуючого ХП часто виникає тромбогеморагічний синдром – він виникає завдяки гіперферментемії (попадання панкреатичних ферментів у кров) і клінічно проявляється у вигляді різних геморагічних висипок на животі, обличчі, що відносять до пізніх клінічних симптомів.

Тромбогеморагічний синдром характеризується утворенням фібринових, еритроцитарних, гіалінових дисемінованих тромбів у судинах мікроциркуляторного русла у поєднанні з відсутністю згортання крові, що призводить до множинних масивних крововиливів. Він може бути безсимптомним або у вигляді розгорнутої клініки коагулопатії, різних видів шоку (насамперед геморагічного).

Виділяють 3 основних типи перебігу ДВЗ-синдрому: гострий ДВЗ-синдром, підгострий та хронічний. У клінічній картині розрізняють стадії: гіперкоагуляції, гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу, гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу і повне незгортання крові.

Для першої стадії гіперкоагуляції первинною є симптоматика гострого панкреатиту, ознаки

тромбогеморагічного синдрому проявляються у вигляді генералізованого тромбозу, гіповолемії, порушення метаболізму. Залежно від клініки та тяжкості перебігу основного захворювання у цій стадії ДВЗ-синдрому можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими. Наслідками гіперкоагуляції можуть бути посилення анемії, розвиток дихальної недостатності за рахунок прогресії гострого респіраторного дистрес-синдрому, порушення гемодинаміки із розвитком симптомів централізації кровообігу, розвиток енцефалопатії.

Поява у крові активованих факторів тромбін у призводить до скорочення часу згортання (проба Лі — Уайта, активованого часу згортання крові, активованого часткового тромбінового часу, тромбінового часу, активованого часу рекальцифікації). *Зазначимо, що кровотечі у цій стадії не пов'язані з порушеннями згортання крові.*

У другій стадії — гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу — з'являються ознаки поліорганної дисфункції та блокади системи мікроциркуляції паренхіматозних органів, геморагічні прояви (петехіально-пурпурний тип кровоточивості). Клінічна картина за таких умов може бути достатньо різноманітною. Вона характеризується петехіальним типом кровоточивості, відстроченою за часом кровоточивістю з місць ін'єкцій, післяопераційної рани. Це зумовлюється початковими розладами у системі гемокоагуляції. Характерною рисою вважається швидке згортання крові, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину, які мають антикоагулянтні властивості і швидко лізуються.

Третя стадія характеризується приєднанням ознак поліорганної недостатності. Виникає гостра дихальна, серцево-судинна, печінкова, ниркова недостатність, парез кишечника, метаболічні порушення (гіпокаліємія, гіпопротейнемія). Клінічно стадія проявляється геморагічним синдромом (петехії, гематоми, кровоточивість із слизових оболонок, масивні гастродуоденальні, легеневі, внутрішньопечінкові кровотечі, крововиливи у життєво важливі органи). Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Внаслідок блокування переходу фібриногену у фібрин виникає гіпокоагуляція завдяки великій кількості продуктів деградації фібрину. *Кров, яка витікає, ще може утворювати згустки.* З'являються ознаки синдрому поліорганної недостатності. *Анемія пов'язана із внутрішньосудинним гемолізом.*

IV стадія — повне незгортання крові. Стан хворих вкрай тяжкий або термінальний за рахунок синдрому поліорганної недостатності. За цих обставин критичні розлади дихання та газообміну, артеріальна гіпотензія, порушення свідомості, оліго- або анурія на фоні масивної кровотечі погано піддаються корекції. Характерна кровоточивість змішаного типу: профузна кровотеча із тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрогематурія. При позитивному перебігу ДВЗ-синдрому вітальні функції та показники гемостазу поступово нормалізуються (упродовж 3–6 місяців).

При ХП часто ДВЗ-синдром перебігає у хронічній формі, що визначає характер перебігу та прогнозу для захворювання й життя пацієнта. Особливістю перебігу є довготривала хвилеподібна фібринація з персистуванням тромбінемії, з вираженою симптоматикою порушень у органах-мішенях, можлива моноорганна геморагічна симптоматика з одночасним виникненням тромбозів магістральних вен. Тобто для хронічного ДВЗ-синдрому характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивуючі тромбози вен, але у будь-який час може бути перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром із гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Хронічний перебіг ДВЗ-синдрому продовжується місяцями, роками, особливою можна вважати, що при загостренні або рецидиві ХП, наростанні його тяжкості симптоматика синдрому посилюється. Розвивається геморагічний синдром (не дуже значні та нетривалі носові, ясенні, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні геморагічні висипки). Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю [8].

У клінічній практиці часто зустрічається таке ускладнення, як *синдром біліарної гіпертензії*, який проявляється жовтяницею і холангітом. Причиною є стискання термінального відділу холедоха, патологія фатерова сосочка (запалення, стеноз, спазм, аутоімунний панкреатит). У першому випадку процес розвивається повільно, симптоматика біліарної гіпертензії характеризується тупим болем із локалізацією у правому підбер'ї, помірним підвищенням рівня білірубіну та лужної фосфатази у крові, деякою дилатацією жовчних проток із зниженням функції жовчного міхура. Важливим «малим» симптомом при відсутності холелітіазу може бути ознака звуження інтрапанкреатичної частини холедоха та проксимальної жовчної гіпертензії (вона буває частіше ніж жовтяниця).

Отже холестатичний синдром — це клініко-лабораторний синдром, який характеризується підвищенням рівня білірубіну та речовин, які виділяються у кров внаслідок порушення утворення або відтоку жовчі. Він є складовою синдрому стиснення сусідніх органів при гострому панкреатиті та ХП.

При вираженому набряку голівки ПЗ ускладнюється відтік із панкреатичної та жовчної проток, внаслідок чого виникає механічна жовтяниця або навіть часткова підпечінкова (механічна) непрохідність. Синдром може виникнути при панкреатитах, раку ПЗ із локалізацією у голівці залози, абсцесі та кістах ПЗ, за наявності «головчастого» панкреатиту або пухлини фатерова сосочка ДПК, післятравматичних стриктур та обструкції гелмінтами. Причиною можуть бути папіліти.

З погляду на розвиток і залежність від місця знаходження блоку виділяють гепатоцелюлярний, канальцевий та протоковий холестаза. Якщо розглядати процес на рівні органів, то виділяють позапечінковий та печінковий холестаза, а залежно від терміну розвитку та інтенсивності клінічної симптоматики — гострий та хронічний.

Причиною необструктивного холестатичного синдрому є гострі або хронічні вірусні гепатити, що не виключає розвиток вірусного панкреатиту, його

гострого перебігу. За механізмом розвитку доцільно оцінювати холестаза з погляду на надпечінковий, печінковий, та підпечінковий характер. Необхідно пам'ятати про функціональні білірубінемії, з якими потрібно проводити диференційний діагноз. Тактика інтерпретації повинна мати таку послідовність: гіпербілірубінемія є ізольованою (якщо так, то виникає необхідність визначити, показники якого білірубіну підвищилися — кон'югованого (прямого) чи некон'югованого (непрямого); далі слід вирішити питання про внутрішньопечінковий або обтураційний холестаза; і, нарешті, встановити, чи присутні інші порушення функції печінки [6]. За таких умов необхідно звертати увагу на зловживання алкоголем, наркотиками, застосування певних груп ліків. Повинні викликати насторогу татуювання, частота відряджень (особливо у райони, епідемічні за гепатитом, малярією), проживання з людиною, у якої в анамнезі була жовтяниця, уточнити характер статевих контактів. З'ясувати про контакт із тваринами (особливо з щурами), про сімейний гемохроматоз, гіпербілірубінемію.

Наявність свербіжу, слідів розцосів вказує на значне підвищення рівня білірубіну. Підвищення показників понад 30–40 ммоль/л супроводжується жовтушністю склер; підвищення білірубіну понад 50–60 ммоль/л проявляється жовтяницею шкірних покривів, а показники понад 70–80 ммоль/л викликають свербіння шкіри. Жовтяниця разом із інтенсивним абдомінальним болем із локалізацією у правому підребер'ї, лихоманкою, ознобом може засвідчити про напад жовчної кольки в результаті наявності жовчокам'яної хвороби та холангіту [9].

До клінічних проявів підпечінкової жовтяниці відносять ахолічний кал, ксантоми, гіперпігментацію шкіри, порушення всмоктування жирів, стеаторею, гіповітаміноз А, D, E, K (завдяки порушенню всмоктування жирів). Вираженість стеатореї відповідає інтенсивності жовтяниці. Колір випорожнень є надійним індикатором ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (інтермітуючий або розрешуючий характер обструкції).

Такі симптоми, як інтенсивний абдомінальний біль, симптом Курвуаз'є, прояви холангіту, збільшення розміру голівки ПЗ, засвідчують механічний характер холестазу. Якщо під час ультразвукового дослідження виявляється надстенотичне розширення жовчних проток (біліарна гіпертензія), показана ендоскопічна холангіопанкреатографія (під час проведення можна виконати сфінктеротомію).

Необхідно уважно аналізувати особливості біохімічних показників. У плазмі крові підвищуються показники білірубіну та жовчних кислот. Концентрація кон'югованого білірубіну зростає в перші 3 тижні, при розрішенні процесу показники знижуються поступово у зв'язку з утворенням біліальбуміну (білірубіну, який пов'язаний з альбуміном). Рівень холестерину у термінальній (септичній) стадії знижується. Значно підвищуються показники лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, але у разі відсутності ко-факторів лужної фосфатази (V_{12} , цинку, магнію) її показники не перевищують такі у нормі. За наявності гострої обструкції магістральних проток активність

аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази може перевищити норму у 10 разів. Значимо, що за наявності уражень ПЗ у периферичній крові підвищуються показники амілази та трипсину, причому амілазурия високого ступеня за даними сечі виявляється на початку процесу (але, якщо вони максимально знижуються, то це може засвідчувати некротичний характер ураження залози і вважається негативною прогностичною ознакою) [3].

При ХП можуть розвиватися *ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, з чим ми зустрічаємося доволі часто*. У більшості пацієнтів вони перебігають безсимптомно, дуже рідко маніфестують клінікою масивної кровотечі, блюванням за типом «кофейної гущі», геморагічним шоком. Частіше проявляються меленою, яка з'являється через добу після початку кровотечі. Головним методом діагностики є ендоскопічний [2].

Особливість перебігу полягає у тривалому процесі від 3 до 20 діб після розвитку панкреатичної деструкції. Найчастіше ерозії та виразки локалізуються в ділянці дна та тіла шлунка, ніж у ДПК. Гострі виразки бувають множинними.

Факторами ризику розвитку гострих ерозивно-виразкових ушкоджень при ХП можуть бути панкреатогенний перитоніт при гострому панкреатиті, літній вік, печінкова недостатність із енцефалопатією, дихальна недостатність із тяжкою гіпоксемією при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень, ішемічній хворобі серця, хронічній абдомінальній ішемії тощо.

Патогенетичними механізмами розвитку можна вважати порушення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, ДПК. Зовнішньосекреторну недостатність ПЗ також вважають патогенетичною ланкою, оскільки при цьому не відбувається достатнього олужнення у ДПК та виникає дуоденогастральний рефлюкс. Ішемія, активація токсичних жовчних кислот і лізолецитину, гіперсекреція шлункового соку, надмірна активація пепсиногену суттєво порушує рівновагу у бік активації агресивних факторів впливу на слизову оболонку стравоходу, шлунка, ДПК. Місцеві порушення мікроциркуляції разом із дефіцитом факторів згортання призводять до розвитку кровотеч. Тому у комплекс лікування включають гемостатичну терапію, інгібітори протонної помпи (езомепразол, пантопразол), цитопротектори, препарати, які покращують мікроциркуляцію та репарацію. При інтенсивних кровотечах використовують синтетичні аналоги сандостатину, Ю-тріп (уліностатин). Оперативне лікування гострих виразок показане при тривалій або рецидивуючій кровотечі незалежно від доступності всіх заходів гемостазу (місцевих, системних та ендоскопічних) [8].

Найбільшу небезпеку викликають профузні кровотечі, основними симптомами яких є блювання кров'ю, або за типом «кофейної гущі», мелена, гостра постгеморагічна анемія, гіповолемія аж до геморагічного шоку. Особливістю лікарської тактики при варикозному розширенні вен, що зумовлено стискуванням їх кістою, є *дренування кісти (це може сприяти не тільки зупинці кровотечі, а й привести до зникнення варикозних змін)*.

Слід зауважити, що при *кровотечах із варикозно розширених вен стравоходу* констатується тривала спленомегалія в анамнезі. Кровотеча з вен стравоходу може супроводжуватися підвищенням температури тіла до субфебрильних значень, анемією. Збільшення розмірів селезінки з порушенням її функції (гіперспленізм) перебігає безсимптомно. Асцит виникає у 10–34% випадків. Іншою характерною ознакою є атаки абдомінального болю у лівому верхньому квадранті живота. Вони викликаються інфарктом селезінки. Розміри печінки майже не змінюються, жовтяниця та печінкова енцефалопатія розвиваються рідко (близько 2% випадків).

Серед профузних абдомінальних кровотеч складними та небезпечними є кровотечі з гепатопанкреатодуоденальної ділянки, особливо післяопераційні [7]. Слід підкреслити, що післяопераційна летальність у загальній групі пацієнтів становить до 30%, у хворих віком від 60 років — до 50%, а при рецидивуючих післяопераційних кровотечах — до 86% [1]. Частота кровотеч, які локалізуються у середньому відділі шлунково-кишкового тракту (від межі бульбарного відділу ДПК до баугінієвої заслінки), становить до 10% від загальної кількості таких кровотеч (включаючи гемобілію і вірсунгорагію).

Термін «білідигестивні кровотечі» включає усі кровотечі у просвіт біліарної системи, у шлунково-кишковий тракт, зокрема гемобілію, кровотечі з великого та малого дуоденального сосочка. Вірсунгорагія є рідко виникаючим ускладненням захворювань ПЗ, проявляється рецидивуючими кровотечами з великого та малого дуоденального сосочка. Кровотечі виникають з *a. pancreatoduodenalis sup.*, варикозних вен із ерозією стінки *v. pancreatoduodenalis*. Гемобілія ускладнює захворювання жовчовивідних шляхів та ПЗ. Вона характеризується шлунково-кишковою кровотечею, печінковою (жовчною) колькою, жовтяницею. При цьому ерозивно-виразкові ураження перебігають без болю.

Найефективнішими методами діагностики вважають ангиографічні. До них відносять целиакографію, верхню мезентерикографію, черезшкірну і черезпечінкову портографію. Ознаки кровотеч поділяють на абсолютні та відносні. До абсолютних включено оклюзію (тромбоз) артерії, яка кровоточить, та екстравазацію рентгеноконтрастної речовини, якщо судина ушкоджена і з неї витікає кров із швидкістю 0,5 см³/хв. Аневризмоподібні розширення судин, різка перекалібровка артерій, локальна

гіперваскуляризація та раннє контрастування вен вважаються відносними ознаками [10].

На основі цих методів розроблені малоінвазивні ендovasкулярні методи припинення кровотеч, а саме методи ендovasкулярного катетерного гемостазу. Це селективна внутрішньоартеріальна інфузія вазоконстрикторів, селективна ендovasкулярна емболізація артерій і вен, тимчасова балонна оклюзія. Така методика дозволяє у більшості хворих досягти надійного гемостазу без використання вкрай ризикованих відкритих хірургічних втручань [5]. Водночас малоінвазивний підхід завдяки достатній кількості переваг порівняно з відкритою хірургією практикується тільки у спеціалізованих центрах висококваліфікованими спеціалістами.

Хірургічне втручання є кращим щодо довгострокового знеболювання. Сучасні методи резекції ПЗ, які були запропоновані Beger, Frey, Hamburg і враховують збереження ДПК, є методом хірургічного вибору при запальних змінах голівки ПЗ. Виконання цих методик оперативного втручання зберігає можливість неперервного гастродуоденального пасажу, що позитивно впливає на діяльність зовнішньосекреторної та ендокринної функції ПЗ. Якщо паралельно діагностується гіперспленізм, рецидивуючі варикозні кровотечі, то це є показанням і до одночасної спленектомії.

Слід зауважити, що у випадку захворювань «малих проток» або наявності «ланцюга озер» пропонується V-подібне видалення вентральної частини ПЗ. У випадку обструкції жовчної протоки рекомендується виконати холедохоентеростомію. Незалежно від кваліфіковано виконаної операції післяопераційна летальність залишається високою. Це залежить від часу до проведення оперативного втручання. Вважається, що раннє хірургічне втручання може затримати прогресування панкреатичної недостатності, полегшити інтенсивність і частоту виникнення болю, поліпшити якість життя [11]. Допомогти у періоді післяопераційного відновлення можуть рання мобілізація, дієта, досягнення балансу рідини, оптимальна анальгетична терапія, дренальний контроль та вибір антибіотика, що необхідно проводити разом із спеціалістами терапевтичного спрямування, дієтологами та реабілітологами.

Отже, ми хотіли наголосити на важливості особливостей перебігу ускладнень панкреатиту для хірургів, гастроентерологів та лікарів первинної ланки з метою своєчасного вирішення питання верифікації діагнозу, тактики та стратегії лікування таких хворих.

Література:

1. Бойко В. В., Доценко У. Г. Этапная хирургическая тактика при билиодигестивном кровотечении. *Клиническая хирургия*. 2006. № 9. С. 4–5.
2. Гриднев А. Е., Дубров К. Ю. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2014. № 3 (33). С. 40–41.
3. Губергриц Н. Б., Кабанец Н. С., Фоменко П. Г. Синдром желтухи в клинической практике. *Вестник клуба панкреатологов*. 2009. № 4 (5). С. 56–69.
4. Губергриц Н. Б. Унифицированные европейские рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита — руководство к действию для врачей Украины. *Здоров'я України. Медична газета*. 2017. № 13–14. С. 54–55.

5. Мамчич В. И., Верещагин С. В., Чайка М. А. Эндоскопическая и рентгенохирургическая диагностика и лечение панкреато-билиодигестивных кровотечений. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 39–46.
6. Степанов Ю. М., Ягмур В. Б., Ягмур С. С. Внутривеночный холестаза беременных в практике гематолога. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія*. 2011. № 4 (22). С. 38–39.
7. Тищенко А. М., Бойко В. В., Смачило Р. М., Мушенко Е. В. Осложнения лапароскопической холецистэктомии и их хирургическая коррекция. *Хирургия Украины*. 2014. № 3. С. 44–49.
8. Христинич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію. Навчально-методичний посібник. Чернівці, 2018. 172 с.
9. Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія*. 2011. № 4 (22). С. 24–25.
10. Bonnet I., Donard R., Malamut G., et al. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastro-intestinal bleeding. *Dig. Liver Dis*. 2013. Vol. 45, No 4. P. 277–284.
11. Kemper M., Ozbicki J. R., Bachmann K. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. Vol. 2, No 43. P. 25–31.
12. Lianos G. D., Christodoulou D. K., Katsanos K. H. Minimally invasive surgical approaches for pancreatic adenocarcinoma: recent trends. *J. Gastrointest. Cancer*. 2017. Vol. 48, No 2. P. 129–134.

УДК 616.37-002-036.1-06-07-08

doi: 10.33149/vkr.2020.03.06

UA **Ускладнення панкреатитів: особливості перебігу і тактики ведення пацієнтів**

Д. О. Гонцарюк, М. В. Патратий

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, ускладнення, холестатичний синдром, тромбгеморагічний синдром, ерозивно-виразкові ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу

Метою статті було звернути увагу гастроентерологів, хірургів та лікарів первинної ланки медичної допомоги на особливості перебігу ускладнень панкреатиту, які мають схильність до гострого перебігу з різноманітними клінічними проявами, котрі здатні сприяти появі медичних помилок і життєвих трагедій. Підкреслюється значення таких ускладнень панкреатиту, як кісти та псевдокісти підшлункової залози, нориці, ДВЗ-синдром, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку, холестатичний синдром, ерозивно-виразкові гастродуоденальні вторинні процеси, синдром портальної гіпертензії.

Значна увага приділяється механізмам розвитку даних ускладнень, особливостям клінічного перебігу, нюансам ведення пацієнтів залежно від локалізації ускладнень, що є важливим і для обрання тактики лікування (консервативної або хірургічної). Розглядаються клінічні особливості синдрому стискання сусідніх органів, детально описано стадійність перебігу ДВЗ-синдрому, клінічні прояви тромбозу печінкової та селезінкової вен, білідигестивних кровотеч, зокрема гемобілії, кровотеч з великого та малого дуоденального сосочка, які мають пряме відношення до аналітичного підходу з діагностики даних ускладнень. Найефективнішими методами діагностики вважають ангиографічні, до них відносять ціліакографію, верхню мезентерикографію, черезшкірну і черезпечінкову портографію. Вказується, що на основі цих методів розроблені малоінвазивні

ендоваскулярні методи припинення кровотеч, а саме методи ендоваскулярного катетерного гемостазу (селективна внутрішньоартеріальна інфузія вазоконстрикторів, селективна ендоваскулярна емболізація артерій і вен, тимчасова балонна оклюзія).

УДК 616.37-002-036.1-06-07-08

doi: 10.33149/vkr.2020.03.06

RU **Осложнения панкреатитов: особенности течения и тактики ведения пациентов**

Д. А. Гонцарюк, М. В. Патратий

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: панкреатит, осложнения, холестатический синдром, тромбгеморрагический синдром, эрозивно-язвенные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода

Целью статьи было обратить внимание гастроэнтерологов, хирургов и врачей первичного звена медицинской помощи на особенности течения осложненный панкреатита, которые имеют склонность к острому течению с различными клиническими проявлениями и способны спровоцировать появление медицинских ошибок и жизненных трагедий. Подчеркивается значение таких осложнений панкреатита, как кисты и псевдокисты поджелудочной железы, свищи, ДВС-синдром, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, холестатический синдром, эрозивно-язвенные гастродуоденальные вторичные процессы, синдром портальной гипертензии.

Значительное внимание уделяется механизмам развития данных осложнений, особенностям клинического течения, нюансам ведения пациентов в зависимости от локализации осложнений, что является важным и для избрания тактики лечения (консервативной или хирургической). Рассматриваются клинические

особенности синдрома сдавления соседних органов, подробно описана стадийность течения ДВС-синдрома, клинические проявления тромбоза печеночной и селезеночной вен, билиодигестивных кровотечений, в том числе гемобилий, кровотечений из большого и малого дуоденального сосочка, которые имеют прямое отношение к аналитическому подходу в диагностике данных осложнений. Самым эффективным методом диагностики считают ангиографический, к нему относят целиакографию, верхнюю мезентерикографию, чрескожную и чреспеченочную портографию. Указывается, что на основе этих методов разработаны малоинвазивные эндоваскулярные методы прекращения кровотечений, а именно методики эндоваскулярного катетерного гемостаза (селективная инфузия вазоконстрикторов, селективная эндоваскулярная эмболизация артерий и вен, временная баллонная окклюзия).

EN Complications of pancreatitis: features of the course and tactics of treatment

D. A. Hontsariuk, M. V. Patratii

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: pancreatitis, complications, cholestatic syndrome, thrombohemorrhagic syndrome, erosive and ulcerative complications of the gastrointestinal tract, bleeding from varicose veins of the esophagus

The aim of this article is to draw attention of gastroenterologists, surgeons and primary care physicians to the features of the course of pancreatitis complications, which tend to have an acute course and are a complex process that causes medical errors and life tragedies.

The importance of complications of pancreatitis such as cysts, pseudocysts, fistulas, cholestatic syndrome, portal hypertension syndrome, bleeding from varicose veins of the esophagus, stomach and erosive-ulcerative secondary gastroduodenal processes is emphasized.

Attention is focused on the mechanisms of development of these complications, features of the clinical course, management tactics of such patients, depending on the location of the complications, which is important for the treatment strategy (conservative or surgical). The peculiarities of the clinical picture of the syndrome of compression of neighboring organs, thrombosis of the hepatic and splenic veins, biliodigestive bleeding, including hemobilia, bleeding from the large and small duodenal papilla, are directly related to the analytical approach regarding the diagnosis of these complications. Angiographic techniques are considered to be the most effective diagnostic techniques, which include celiacography, upper mesentericography, percutaneous and transhepatic portography. It is indicated that on their basis, techniques for stopping bleeding have been developed, namely endovascular catheter hemostasis.

Панкреатология: развенчанные мифы

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: физиология поджелудочной железы, панкреатическая боль, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ферментные препараты, Креон

*Мифы — это состарившиеся сплетни.
Ежи Лец, польский писатель.*

И снова приступаем к работе над ошибками в диагностике и лечении хронического панкреатита (ХП), которую мы проводили уже неоднократно, обличая слухи и сплетни [3, 4]. Но уходят в прошлое прежние мифы и появляются новые. В любом случае они препятствуют полноценной диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), поэтому мы обязаны их развенчать. В этот раз, как и раньше, мифы касаются преимущественно тактики применения ферментных препаратов, а в создание мифов вносит вклад не только добросовестное заблуждение врачей, но и целенаправленные действия фармацевтических компаний, выпускающих устаревшие препараты и пытающихся опорочить современные эффективные средства, соответствующие требованиям доказательной медицины. Очень удачно в этом отношении высказывание М. Жванецкого: «На своих ошибках учатся, на чужих — делают карьеру».

Начнем со старого и уже *традиционного мифа об эффективности ферментных препаратов для купирования панкреатической боли*. В этом аспекте особенно часто можно встретить мнение о целесообразности назначения таблетированных безоболочечных препаратов (иногда микролетированных) с высоким содержанием протеаз. Такой подход в современных условиях не выдерживает критики, т. е. аргументов доказательной медицины [13].

Данные доказательной медицины. В 1980-х годах было обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП [32]. Подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в постсоветских странах, поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы в отношении зарегистрированных в этих странах таблеток с энтеросолюбильной оболочкой не существует [5, 6]. Кроме того, по результатам обзора Cochrane (одно параллельное и 12 перекрестных исследований с участием 512 больных муковисцидозом) убедительно показаны преимущества микросферического препарата с энтеросолюбильной оболочкой по сравнению с таблетированным препаратом

с такой же оболочкой в отношении уменьшения частоты стула, абдоминальной боли и экскреции жира с калом [46]. Это связано с асинхронизмом поступления химуса и ферментного препарата в дуоденальный просвет [13] (см. ниже).

Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен в рекомендациях по лечению ХП многих стран, в том числе европейских [18]. Тем не менее в постсоветских странах продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечный таблетированный ферментный препарат или таблетированные ферментные препараты с энтеросолюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [10, 11]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований. В метаанализе 6 рандомизированных исследований с участием 186 больных и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований с участием 361 больного) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [14, 45].

Несмотря на убедительные результаты современных высокодоказательных исследований (уровень 1А), приверженцы таблетированных ферментных препаратов продолжают придерживаться устаревшего алгоритма Американской гастроэнтерологической ассоциации 1998 года по купированию боли при ХП, в которой упомянуты безоболочечные таблетированные препараты [47]. При этом авторы мифической и, к счастью, развенчанной идеи не задумываясь или не зная (а может быть, по каким-то другим соображениям) экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и с дефектами дизайна данные об эффективности таблетированного панкреатина на зарегистрированные таблетированные препараты [9]. Кстати, в современных американских рекомендациях четко указано, что ферментные препараты для купирования панкреатической боли применять не следует [25].

Разные схемы с этими препаратами, например трехэтапная (step up или step down) [10], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования [1, 26].

Еще раз подчеркиваем, что в связи с отрицательными результатами метаанализа и обзора Cochrane [14, 45] в европейских рекомендациях по лечению ХП четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [24, 37, 38]. В некоторых рекомендациях [18] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указана возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам метаанализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии ХП, при боли типа В, при отсутствии или легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) [14, 48]).

Мы много лет пытаемся переубедить врачей не назначать таблетированные ферментные препараты для купирования панкреатической боли, аргументируя вышеуказанными доказательными данными и собственным опытом. Для убедительности приведем еще сведения о препарате Виоказе, который зарегистрирован только в США и одобрен FDA. Подобные препараты ранее применяли для купирования боли. В настоящее время препарат Виоказе показан только для лечения ВНПЖ у взрослых пациентов и только в сочетании с ингибиторами протонной помпы (для предотвращения инактивации ферментов в кислой среде желудка) (www.Viokase.com). Назначают не менее 4 таблеток Виоказе 16 или 8 таблеток Виоказе 8 на прием. Для справки: Виоказе 8 содержит 30 000 USP ЕД протеаз, а препарат Виоказе 16 — 60 000 USP ЕД протеаз. Это соответствует 480 и 960 ЕД FIP протеаз, то есть 15,5 таблетки безоболочечного ферментного препарата, зарегистрированного в Украине, на прием. Кроме того, больному необходимо принять ингибиторы протонной помпы, чтобы сохранить активность ферментов при пассаже через желудок. Таким образом, для достижения мифического результата, который опровергается современными доказательными исследованиями, пациент должен принять целую горсть таблеток [1, 26].

Отметим еще один принципиальный момент в отношении безоболочечных таблетированных препаратов с высокой активностью липазы. Протеазы инактивируют липазу, т. е. повышение протеазной активности в препарате приводит к снижению активности самого принципиального для заместительной терапии фермента — липазы [8, 13].

Обратимся к понятию асинхронизма пассажа химуса и таблетированных препаратов из желудка. В норме на высоте пищеварения только частицы размером не более 1–2 мм пропускаются привратником в двенадцатиперстную кишку. В результате более крупные частицы химуса задерживаются в желудке, где подвергаются более длительной обработке (разжижение химуса, механическая обработка), пока не достигнут требуемого размера. Это одно из условий эвакуации химуса в двенадцатиперстную кишку (уровень доказательности В) [39]. Более плотные частицы, включая таблетки с энтеросолюбильной, но не кислоторастворимой оболочкой, размер которых

не может быть существенно уменьшен в полости желудка, задерживаются в нем до межпищеварительного периода! И только тогда с помощью мигрирующего моторного комплекса эвакуируются из желудка, значительно запаздывая относительно химуса (уровень доказательности А) [16, 27, 44]. Для беспрепятственного прохождения через привратник вместе с химусом частицы (форма выпуска!) ферментного препарата должны быть минимикросферами — с оптимальным диаметром $1,4 \pm 0,3$ мм [39]. Хочу подчеркнуть, что речь идет об эвакуации из здорового желудка с нормальным диаметром привратника, а не из желудка со стенозированным привратником. Просто для осуществления нормального пищеварения в двенадцатиперстной кишке в нее должны поступать частицы размером не более 2 мм [19]. S. Mundlos et al. с помощью дыхательного теста с холестерол- ^{14}C -октаноатом показали, что при применении препаратов с частицами 1,8–2,2 мм начало интрадуоденальной липолитической активности задерживается по сравнению с минимикросферами диаметром 1,0–1,2 мм до более чем 120 мин после приема изотопной метки (уровень доказательности А) [41]. Причем эффективность минимикросфер по сравнению с микросферами диаметром 1,8–2,0 мм увеличивается на 25% (уровень доказательности А) [34, 41]. Если есть существенная временная разница в эвакуации из желудка минимикросфер и микросфер, то тем более она есть в отношении минимикросфер и таблеток. И это также не гипотеза, а результаты доказательных исследований. Так, M. J. Bruno [15] в исследованиях на здоровых добровольцах с нуклидом ^{171}Er (эрбий), которым метили пищу и ферментный препарат, убедительно доказал наличие выраженного асинхронизма при одновременном приеме пробного завтрака и таблетированного ферментного препарата. И наоборот, было продемонстрировано отсутствие этого асинхронизма при приеме минимикросферического препарата (уровень доказательности В) (рис. 1, 2). I. Ihse et al. [31] доказали в исследовании, соответствующем уровню В, что при приеме таблетированных ферментных препаратов не увеличивается содержание панкреатических ферментов в дуоденальном аспирате в течение 2 часов после пробного завтрака. Аналогично этому таблетированные препараты с таниновой оболочкой, то есть защищенные от низкого рН и пепсина, также не способствовали изменению уровня ферментов ПЖ в кишечном содержимом. С другой стороны, уменьшение размеров лекарственной формы препаратов даже до размера гранул способствовало значительному увеличению содержания в просвете двенадцатиперстной кишки амилазы, липазы, фосфолипазы и трипсина. То есть было доказано, что именно уменьшение частиц ферментного препарата имеет принципиальное значение для обеспечения эвакуации препарата из желудка вместе с химусом, тогда как таблетированные формы задерживаются в желудке (и таблетированные, и гранулированные препараты имели кислотоустойчивую оболочку). Аналогичные данные, подтверждающие значение размера лекарственной формы

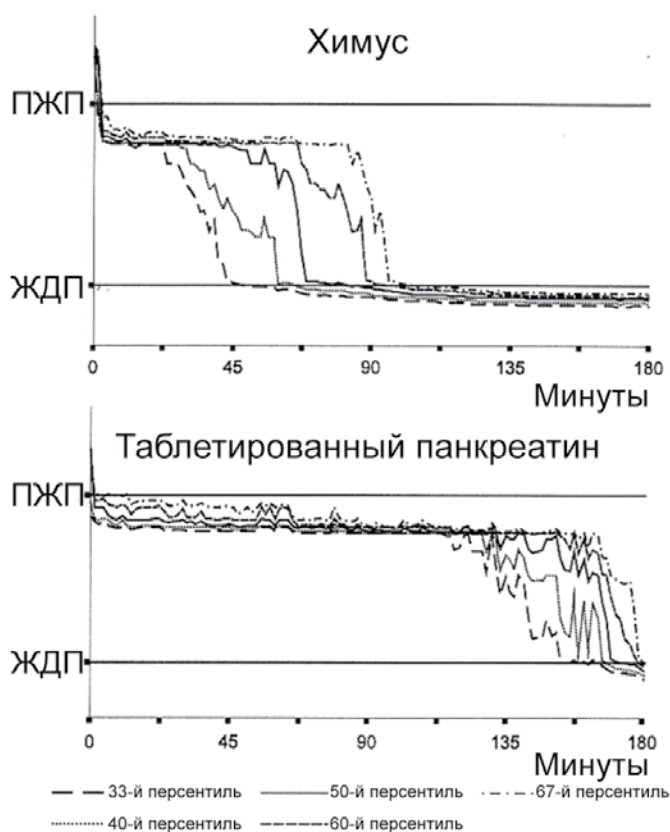


Рис. 1. Результаты исследования пассажа по пищеварительному тракту химуса (вверху) и таблетированного препарата панкреатина (внизу) с изотопом ^{171}Er . Определяется асинхронизм: значительное запаздывание эвакуации из желудка таблетированного препарата по сравнению с химусом (по М. J. Bruno, 1995 [15]). ПЖП — пищеводно-желудочный переход; ЖДП — желудочно-дуоденальный переход.

ферментного препарата, приведены J. H. Meyer [40]. Еще раз подчеркиваем, что результаты исследования касаются здоровых добровольцев, то есть людей без стеноза привратника. Асинхронизм пассажа химуса и таблеток с энтеросолюбильной оболочкой по пищеварительному тракту может быть таким выраженным, что они могут выходить интактными с калом из-за своей «невостробованности» (уровень доказательности В) [28, 40]. Важно отметить, что минимикросферическая форма выпуска Креона обеспечивает в сотни раз большую площадь соприкосновения панкреатина с химусом по сравнению с любым таблетированным препаратом, что способствует повышению КПД минимикросферического препарата.

Подробно тактика лечения ВВПЖ и абдоминальной боли при ХП изложена в Унифицированных европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП [37] и в рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии 2020 года [25]. В этих рекомендациях отмечено, что ферментные препараты могут уменьшать боль, связанную с ВВПЖ, т. е. обусловленную дисмоторикой кишечника, дистензионную боль из-за метеоризма, но не истинно панкреатическую боль, патогенез которой основан на растяжении капсулы ПЖ при ее отеке, ишемии органа, периневрите интрапанкреатических нервов и т. д.

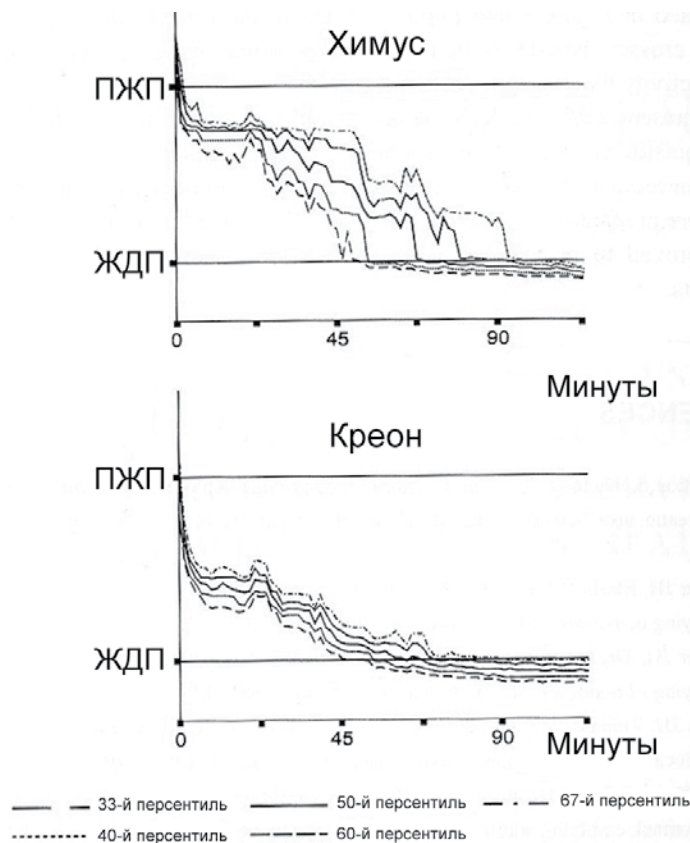


Рис. 2. Результаты исследования пассажа по пищеварительному тракту химуса (вверху) и Креона (внизу) с изотопом ^{171}Er . Определяется синхронная эвакуация из желудка Креона и химуса (по М. J. Bruno, 1995 [15]). ПЖП — пищеводно-желудочный переход; ЖДП — желудочно-дуоденальный переход.

Миф второй. Панкреатин препаратов без кислотоустойчивой оболочки или с оболочкой, растворяющейся в кислой среде, начинает гидролизовать химус уже в желудке и этим превосходит препараты, оболочка которых растворяется в дуоденальном просвете при pH=6.

Данные доказательной медицины. Отсутствие защиты панкреатина от хлористоводородной кислоты и пепсина в полости желудка приводит к инактивации ферментов, в частности к инактивации липазы на 80% [13]. P. Layer et al. при изучении активности панкреатических ферментов при пассаже по пищеварительному тракту у 7 здоровых добровольцев нашли, что активность амилазы в дуоденальном просвете составила 85%, трипсина 64%, липазы 1% от принятой дозы, а в просвете подвздошной кишки соответственно 74%, 22%, 1% [35]. Аналогичные результаты получили G. Holtmann et al. [30].

J. Lieb et al. показали, что даже при комбинировании безоболочечного препарата Виоказе 16 с ингибитором протонной помпы активность липазы в дуоденальном просвете составляла 64,1%, трипсина 29,2% и амилазы 21,3% от активности ферментов, принятых *per os* [36].

Таким образом, растворение оболочки ферментного препарата в желудке является

существенным недостатком, а никак не преимуществом.

Миф третий. Ферментные препараты часто вызывают запоры.

Данные доказательной медицины. Возникновение запора — это эффект всей группы (класса) ферментных препаратов, который встречается в 1–10% случаев [13]. Запоры связаны с чрезмерным гидролизом жиров, что приводит к ослаблению кишечной перистальтики. Таким образом, возможны следующие варианты развития и трактовки запоров практическим врачом [1, 26]:

- передозировка ферментов, т. е. назначение дозы, неадекватной клинической ситуации;
- недостаточное взаимопонимание между врачом и пациентом (пациент, у которого обычно было послабление стула, при приеме ферментных препаратов имеет опорожнение кишечника реже и считает, что у него запор, а врач принимает это «на веру»);
- запор в некоторых случаях может быть маркером того, что препарат действует (аналогично тому, как при назначении сердечных гликозидов урежается частота сердечных сокращений — значит, наступило насыщение; при назначении холинолитиков развивается сухость во рту — старые клиницисты говорили: «Если сушит во рту, то сушит и в желудке»); конечно, при такой трактовке запоры не должны быть длительными;
- наличие сопутствующей патологии, предрасполагающей к запорам (долихосигма и др.);
- параллельный прием лекарственных средств, приводящих к запорам (препараты кальция и др.);
- гиподинамия;
- недостаточный прием жидкости, клетчатки.

Как избежать запора при назначении ферментных препаратов? Прежде всего, анализ клинической ситуации; рекомендовать принимать не менее 1,5–2,0 л жидкости в сутки; увеличить двигательную активность; принимать в пищу овощи и фрукты. В некоторых случаях эффективно назначение лактулозы, которая имеет дополнительные полезные свойства при ХП (уменьшение интоксикации, продукции провоспалительных цитокинов, эндогенного холестерина, пребиотическое действие).

Миф четвертый. При назначении указанных в Европейских рекомендациях доз ферментных препаратов наступает привыкание, собственная ПЖ не может работать «в полную силу».

Данные доказательной медицины. Постпрандиальная секреция ПЖ продолжается около трех часов (по мнению некоторых авторов, до шести часов). За это время здоровая ПЖ продуцирует 360–720 тыс. ЕД FIP липазы, около 90 тыс. ЕД FIP амилазы, 27–90 тыс. FIP трипсина. Во избежание стеатореи в постпрандиальном периоде в просвете двенадцатиперстной кишки необходимо 30 тыс. ЕД FIP липазы (10% от нормы), но с учетом опасностей для липазы при пассаже по пищеварительному тракту (кислота, пепсин, протеазы) нужно назначать больше 40–50 тыс. ЕД FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. ЕД FIP на промежуточный прием пищи [20, 33]. Меньшие дозы даже

«золотого стандарта» заместительной ферментной терапии оригинального минимикросферического препарата (Креон) не приводят к обеспечению достаточного уровня пищеварения. Их назначение является полумерой, а ВНПЖ продолжает прогрессировать.

Назначение 10% ферментов от должной панкреатической секреции не может повлиять на собственные возможности ПЖ в принципе. Это не гипотеза, это факт, подтвержденный доказательными исследованиями.

Н. Friess et al. провели проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [23]. Были обследованы 12 здоровых добровольцев, распределенные поровну в две группы. Добровольцы первой группы в течение четырех недель получали 360 тыс. ЕД FIP липазы, около 324 тыс. ЕД FIP амилазы, 18 тыс. FIP протеаз в сутки. Добровольцы второй группы получали плацебо. До исследования, каждую неделю в течение исследования и через две недели после его окончания всем участникам оценивали внешнесекреторную функцию ПЖ (секретин-церулеиновый тест), выполняли ультразвуковое исследование. Оказалось, что не было достоверной разницы показателей панкреатической секреции до и после исследования в каждой группе, а также между группами. Это подтверждает тот факт, что даже дозы ферментных препаратов, значительно превышающие те, которые рекомендовано назначать (см. выше), не приводят к подавлению собственной панкреатической секреции.

Кроме того, при ВНПЖ следует уделять максимальное внимание не сохранению собственной сниженной продукции ферментов и бикарбонатов (например, при тяжелой ВНПЖ собственная секреция однозначно не восстановится, а такой и останется), а обеспечению достаточной степени гидролиза нутриентов. Только в этом случае возможно достижение удовлетворительного качества жизни пациентов.

И еще напрашивается аналогия с лечением сахарного диабета 1-го типа. Ведь мы назначаем таким больным необходимую дозу инсулина для обеспечения удовлетворительного самочувствия и качества жизни, во избежание осложнений. При этом мы не думаем о восстановлении собственной инкреции инсулина. Но ведь это та же ПЖ! Почему же мы подходим по-разному к заместительной терапии экзо- и эндокринной недостаточности?! Это неправильно и с большой вероятностью окажет негативное влияние на состояние здоровья пациентов.

Миф пятый. От ферментных препаратов полнеют, поэтому пациентам с избыточной массой тела ферментный препарат назначать не нужно, у них не может быть ВНПЖ.

Данные доказательной медицины. То, что пациенты с ожирением не имеют ВНПЖ, — это очень устаревшее представление (см. эпиграф). Оно опровергается результатами множества исследований. S. N. Duggan et al. обратили внимание на то, что на практике для оценки наличия и степени трофологической недостаточности часто используют только самые простые критерии — массу тела, индекс массы тела, уровень альбумина крови или систему MUST

(Malnutrition Universal Screening Tool). Однако этих критериев недостаточно. Так, при обследовании 62 больных ХП оказалось, что, судя по индексу массы тела, только 16,6% пациентов имеют сниженную степень питания, а остальные — нормальную, избыточную массу тела и даже ожирение, причем последние 2 варианта имели место у половины больных ХП. Уровень альбумина крови у подавляющей части пациентов был нормальный, а снижался только при высоких показателях С-реактивного белка в крови, то есть при выраженном обострении ХП. Несмотря на это, мышечная масса (оценивали с помощью измерения окружности середины плеча и толщины кожной складки в области трицепса) была снижена у 79,3% пациентов. Только у одного больного не наблюдалось гиповитаминозов. Самым частым был гиповитаминоз D (92,0%), реже встречались гиповитаминозы E (21,0%) и A (17,0%). Авторы отмечают необходимость назначения больным ХП адекватных доз Креона даже при наличии нормального и повышенного индекса массы тела. Крайне желательно исследование уровня витаминов в крови для того, чтобы вовремя назначить Креон и избежать развернутой клиники гиповитаминозов [22].

Мы провели анализ соотношения массы различных тканей организма больных ХП с ВНПЖ с помощью биоэлектрической импедансометрии и представили результаты на встрече Европейского клуба панкреатологов в Великобритании в 2016 году [29]. В исследование были включены 102 больных и 30 практически здоровых. Активная клеточная масса (мышцы, ткань внутренних органов, кости, нервы) у больных составила $25,39 \pm 7,62$ кг, у здоровых — $33,82 \pm 7,93$ кг ($p < 0,05$), т. е. у больных показатель был на уровне 75,07% от должного. Важно, что объем жировой ткани не имел существенных различий у больных и здоровых. Интересно, что с показателем фекальной эластазы-1 достоверную положительную корреляцию имела именно активная клеточная масса ($r = +0,47$), но не масса жировой ткани. Параллельно со снижением активной клеточной массы снижался и базальный уровень метаболизма (показатель, близкий по значению к старому понятию «основной обмен»). Таким образом, при ВНПЖ снижается именно активная клеточная масса, а не масса жира. Это подтверждается высокой частотой саркопении при ВНПЖ (17,0%) даже при наличии избыточной массы тела или ожирения [42].

Мы имеем большой опыт обследования и лечения таких пациентов. Под нашим руководством выполнены серьезные исследования по проблеме ХП при ожирении [1, 2].

Для увеличения активной клеточной массы при ВНПЖ необходимо полноценное питание и заместительная ферментная терапия современным минимикросферическим препаратом в адекватных дозах [20, 21].

Основные положения, которыми необходимо руководствоваться при коррекции питания при ХП с ВНПЖ, следующие [13, 21]:

- уменьшение количества жира в пище приводит к дальнейшему снижению нутритивного статуса, особенно при наличии стеатореи;

- активность ферментов в дуоденальном просвете выше в присутствии нутриентов;
- при ограничении нутриентов меньше стимуляция ПЖ, которая и так производит недостаточную активность ферментов;
- при ограничении жиров уменьшается выработка холецистокинин-панкреозимина;
- подавление внешней секреции ПЖ медикаментами при ограничении жиров приводит к еще большему снижению внешней секреции ПЖ;
- не доказано, что ограничение жиров приводит к уменьшению выраженности клинических проявлений ХП.

Что касается питания при ожирении, то его принцип так или иначе сводится к уменьшению поступления калорий за счет животных жиров, легкоусвояемых углеводов и к увеличению расхода энергии (увеличение двигательной активности).

Таким образом, заместительная ферментная терапия показана при ВНПЖ независимо от наличия у пациента избыточной массы тела или ожирения для обеспечения нормального трофологического статуса, профилактики и/или лечения дефицита макро- и микронутриентов и гиповитаминозов, удовлетворительного качества жизни и ее продолжительности [13].

Миф шестой. Ферментные препараты с определенным привычным для врачей и пациентов названием сохраняют один и тот же состав навсегда.

На самом деле нередко под привычным устоявшимся названием может производиться препарат с другим составом. Например, ферментный препарат, в состав которого входит панкреатин, гемицеллюлаза и желчные кислоты, в течение десятилетий применялся по некоторым показаниям, обусловленным его составом (при гипомоторной дисфункции желчного пузыря, у пожилых пациентов, при метеоризме, гипоацидности и т. д.). Не так давно под тем же названием, но с прибавлением в конце «Нео» или «Н» стали выпускать препарат, содержащий только панкреатин, но без гемицеллюлазы и желчных кислот [7]. В результате препарат не только потерял свои особенности, но и превратился в рядовой таблетированный ферментный препарат, которому свойственны все недостатки таких средств (асинхронизм, малая площадь соприкосновения с химусом и т. д. — см. выше). Врачи, привыкшие к прежнему составу препарата, продолжают его назначать по традиционным показаниям. Т. е. врачам необходимо несмотря на привычное название, но с какими-либо добавлениями к нему, контролировать состав препарата. Что касается целесообразности включения желчных кислот в состав ферментного препарата, то данный вопрос является дискуссионным. Известно, что введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Желчные кислоты увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Однако при этом желчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого. В условиях микробной

Креон® №1 у СВІТІ СЕРЕД ПАНКРЕАТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ¹



Тільки Креон® містить у своєму складі унікальні* мінімікросфери™ з панкреатичними ферментами, адекватні дози яких дозволяють знизити ризик рецидивів хронічного панкреатиту²

РОЗУМНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ^{3,4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.
Склад: 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (мінімікросферах™). Креон® 10 000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25 000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40 000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, яка спричинена різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад, гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Противопоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишкової товстості кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або змін характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і мінімікросферичні гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (pH < 5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH < 5,5). Це може бути яблуку пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH < 5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити забори.

1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016.

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

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

4. Інструкція для медичного застосування препарату Креон® 10 000, Креон® 25 000.

* Креон® — єдиний препарат панкреатину, зареєстрований в Україні, капсули якого містять мінімікросфери, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів на 01.04.2020.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея.

* Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишкової товстості кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторізі ГмБХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 13.09.2019 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджуються на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики / Для публікації спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что в ряде случаев способствует активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной хологенной диареи. Ферментные препараты, содержащие желчные кислоты, не следует назначать при остром и хроническом панкреатите, при гепатите и циррозе печени, диарее, язвенной болезни и воспалительных заболеваниях кишечника [43].

Миф седьмой. Микротаблетированные ферментные препараты столь же эффективны, как минимикросферический (Креон).

Данные доказательной медицины. Выше мы уже приводили исследования, показавшие, что эффективность минимикросфер по сравнению с микросферами диаметром 1,8–2,0 мм увеличивается на 25% (уровень доказательности А) [34, 41]. Это положение подтверждено и в клиническом обзоре и метаанализе

17 рандомизированных исследований (511 больных ХП), которые выполнил проф. J. E. Domínguez-Muñoz et al. [17].

Мы постарались развенчать основные мифы в панкреатологии. Но их еще немало, хотя они встречаются с меньшей частотой. Все изложить в рамках одной статьи невозможно. Но мы продолжаем работать в этом направлении. В том и состоит основная цель Украинского клуба панкреатологов — расширение знаний врачей, информирование их о современных достижениях диагностики и лечения заболеваний ПЖ.

И в заключение приводим высказывание Богомила Райнова, болгарского поэта и писателя: «Невежество порождает мифы знания, слабость — мифы могущества, зверство — мифы морали, уродство — мифы о прекрасном». Мы должны совершенствовать наши знания, физическое состояние, мораль и внешние данные и тогда мы избавимся от всех мифов.

Литература:

1. Беляева Н. В. Оптимізація діагностики і лікування хронічного біліарного панкреатиту у хворих з ожирінням: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. ДЗ «Луган. держ. мед. ун-т». Луганськ, 2011. 24 с.
2. Бондаренко О. А. Патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння з інсулінорезистентністю: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02. Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького. Тернопіль, 2015. 42 с.
3. Губергриц Н. Б. Нравственные проблемы панкреатологии в Украине. *Сучасна гастроентерологія*. 2007. № 2. С. 80–86.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Фоменко П. Г. Хронический панкреатит: работа над ошибками. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. №3. С. 58–65.
5. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Алексеев С. А., Белобородова Е. В., Кучерявый Ю. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018. № 28(2). С. 72–100.
6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шифрин О. С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013. № 1. С. 66–87.
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фестал® НЕО 10 000. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.driz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=4EB54D63DD84FB95C225835B002EDB42> (дата просмотра: 08.05.2020).
8. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: Группа Б, 2009. 607 с.
9. Кучерявый Ю. В., Смирнов А. В., Джаватханова Р. Т., Устинова Н. Н. Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу? *Фарматека*. 2013. № 14. С. 21–27.
10. Пахомова И. Г. Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013. № 1. С. 32–35.
11. Щекина М. И., Панчук М. С. Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью. *Мед. совет*. 2013. № 10. С. 81–88.
12. Adams D. B., et al. Pancreatitis: medical and surgical management. Chichester: Wiley Blackwell. 2017. 326 p.
13. Beger H. G., ed. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
14. 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.
15. Bruno M. J. Exocrine pancreatic insufficiency: efficacy of enzyme replacement therapy. Amsterdam: Thesis Publishers, 1995. 167 p.
16. Code C. F., Schlegel J. F. The gastrointestinal interdigestive housekeeper: Motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. *Proc. 4th Int. Symp. on GI Motility*. Daniel E. E. (ed.) Vancouver: Mitchell Press, 1973. P. 631–634.
17. de la Iglesia-García D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., Mukherjee R., Nunes Q. M., Domínguez-Muñoz J. E., Sutton R. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017. Vol. 66, No 8. P. 1354–1355.
18. de-Madaria E., Abad-González Á., Aparicio J. R. et al. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 36, No 6. P. 422–436.
19. Dervenis C. G. (ed.) Advances in pancreatic disease: molecular biology, diagnosis and treatment. Stuttgart et al., 1996. 401 p.

20. Dominguez-Muñoz J. E. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 35, No 5. P. 455–459.
21. Domínguez-Muñoz J. E., Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 47, No 1. P. 95–106.
22. Duggan S. N., Smyth N. D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P. F., Conlon K. C. *Nutr. Clin. Pract.* The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. 2014. Vol. 29, No 3. P. 348–354.
23. Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P., Müller M. W., Homuth K., Büchler M. W. Influence of high-dose pancreatic enzyme treatment on pancreatic function in healthy volunteers. *Int. J. Pancreatol.* 1998. Vol. 23, No 2. P. 115–123.
24. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42, Suppl. 6. P. 381–406.
25. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322–339.
26. Gardner T. B., Smith K. D. *Pancreatology: a clinical casebook.* Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.
27. Goebell H., Klotz U., Nehlsen B., Layer P. Oroileal transit of slow release 5-ASA. *Gut.* 1993. Vol. 34. P. 669–675.
28. Graham D. Y. Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in men. Relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts. *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. P. 1316–1317.
29. Gubergits N. B., Byelyayeva N. V., Lukashevich G. M., Fomenko P. G. Diagnostic value of bioelectrical impedance analysis (BIA) in chronic pancreatitis (CP). *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 3S1. P. S37.
30. Holtmann G., Kelly D. G., Sternby B., DiMagno E. P. Survival of human pancreatic enzymes during small bowel transit: effect of nutrients, bile acids, and enzymes. *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273, No 2, Pt 1. P. G553–558.
31. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following pancreatic replacement therapy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1980. Vol. 15. P. 137–144.
32. Isakson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1983. Vol. 28. P. 97–102.
33. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut.* 2005. Vol. 54, Suppl. 6. P. vi1–28.
34. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. Einflub der Pelletgrobe eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität (The size of enteric-coated microspheres influences the intraduodenal lipolytic activity). *J. Gastroenterol.* 1991. Vol. 29. P. 417–421.
35. Layer P., Go V. L., DiMagno E. P. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am. J. Physiol.* Vol. 251, No 4, Pt 1. P. G475–480.
36. Lieb J. G. 2nd, Forsmark C. E. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29, No 7. P. 706–719.
37. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Beselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J., Boermeester M., Werner J., Dumonceau J. M., Fockens P., Drewes A., Ceyhan G., Lindkvist B., Drenth J., Ewald N., Hardt P., de Madaria E., Witt H., Schneider A., Manfredi R., Brøndum F. J., Rudolf S., Bollen T., Bruno M.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
38. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *UEG Journal.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
39. Meyer J. H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 millimeterspheres. *Gastroenterology.* 1988. Vol. 94. P. 1315–1325.
40. Meyer J. The ins and outs of oral pancreatic enzymes. *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. P. 1347–1348.
41. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl breath test. *Gut.* 1991. Vol. 31. P. 1324–1328.
42. Olesen S. S., Büyüksulu A., Køhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2019. Vol. 19, No 2. P. 245–251.
43. Sablin O., Butenko E. Enzyme preparations in gastroenterology. *Farmindex.* 2000. Vol. 3. P. 44–53.
44. Schlegel J. F., Code C. F. The gastric peristalsis of the interdigestive housekeeper. Proc. 5th Int. Symp. on GI Motility. Vantrappen G. (ed.) Leuven: Typoff Press, 1975. P. 3211.
45. Shafiq N., Rana S., Bhasin D. et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD006302.
46. Somaraju U. R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 11. CD008227.
47. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. P. 763–764.
48. Żuk K., Czkwianianc E., Degowska M. et al. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterol.* 2011. Vol. 6, No 6. P. 339–352.

RU Панкреатология: развенчанные мифы

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

Ключевые слова: физиология поджелудочной железы, панкреатическая боль, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, ферментные препараты, Креон

Заместительная ферментная терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы не всегда достаточно эффективна. Одной из главных причин этого являются мифы — неправильные представления врачей о показаниях и правилах проведения заместительной терапии.

В частности, бытует устаревшее мнение об эффективности таблетированных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли. Однако рядом высокодоказательных исследований показано, что ферментные препараты недостаточно эффективны для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите, и применять с этой целью их не следует. Это положение зафиксировано в Унифицированных европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронического панкреатита, а также в рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологии. Кроме того, для таблетированных препаратов характерен асинхронизм пассажа химуса и таблетки по пищеварительному тракту.

Второй миф — препараты без кислотоустойчивой оболочки начинают гидролизовать компоненты химуса уже в желудке, чем обеспечивают более высокую эффективность по сравнению с Креоном. Но при отсутствии оболочки ферменты в кислой среде желудка инактивируются и не могут оказать вообще никакого действия.

Третий миф — ферментные препараты всегда вызывают запоры. В действительности, запоры возникают не более, чем в 10% случаев. Они обычно связаны с передозировкой препарата, сопутствующей патологией или недостаточным комплаенсом.

Четвёртый миф — при назначении указанных в Европейских рекомендациях доз ферментных препаратов наступает привыкание. Важно знать, что такие дозы не превышают 10% от собственных возможностей поджелудочной железы, поэтому не могут существенно влиять на эти возможности, что также продемонстрировано результатами доказательных исследований.

Пятый миф — от ферментных препаратов полнеют, их не следует назначать при избыточной массе тела и ожирении. Многочисленные данные убедительно показывают, что в этих случаях часто имеет место панкреатическая недостаточность, и ферментные препараты необходимы. Шестой миф — под привычным устоявшимся названием может производиться препарат с другим составом. Для «маскировки» к препарату с новым составом к названию добавляют, например, НЕО. Врачи должны внимательно контролировать состав таких препаратов.

Седьмой миф состоит в том, что минимикросферический препарат (Креон) столь же эффективен, как микросферические препараты. Однако и это утверждение оказалось мифом, т. к. доказано, что минимикросферические препараты в клинической практике существенно эффективнее.

Таким образом, указанные выше мифы, как и многие другие, основаны на недостаточных знаниях в области панкреатологии.

UA Панкреатология: розвінчані міфи

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

Ключові слова: фізіологія підшлункової залози, панкреатичний біль, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ферментні препарати, Креон

Замісна ферментна терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози не завжди достатньо ефективна. Однією з головних причин цього є міфи — неправильні уявлення лікарів про показання і правила проведення замісної терапії.

Зокрема існує застаріла думка про ефективність таблетованих ферментних препаратів для купірування панкреатичного болю. Однак низка високодоказових досліджень довела, що ферментні препарати недостатньо ефективні для купірування болювого синдрому при хронічному панкреатиті, та їх не слід застосовувати з цією метою. Це положення зафіксоване в Уніфікованих європейських рекомендаціях з діагностики та лікування хронічного панкреатиту, а також у рекомендаціях Американського колледжу гастроентерології. До того ж для таблетованих препаратів характерний асинхронізм пасажу хімусу і таблетки по травному тракту.

Другий міф — препарати без кислотостійкої оболонки починають гідролізувати компоненти хімусу вже у шлунку, чим забезпечують більш високу ефективність порівняно з Креоном. Проте за відсутності оболонки ферменти у кислому середовищі шлунка інактивуються і не можуть чинити вплив.

Третій міф — ферментні препарати завжди викликають закрепки. Насправді закрепи виникають у до 10% випадків. Вони зазвичай пов'язані з передозуванням препарату, супутньою патологією або з недостатнім комплаєнсом. Четвертий міф — при призначенні зазначених у Європейських рекомендаціях доз ферментних препаратів настає звикання. Важливо знати, що такі дози не перевищують 10% від власних можливостей підшлункової залози, тому не можуть істотно впливати на ці можливості, що також продемонстровано результатами доказових досліджень.

П'ятий міф — від ферментних препаратів повніють, їх не варто призначати при надлишковій масі тіла та ожирінні. Численні дані переконливо показують, що у цих випадках часто є панкреатична недостатність, і ферментні препарати необхідні.

Шостий міф — під звичною сталою назвою може вироблятися препарат з іншим складом. Для «маскування» до препарату з новим складом до назви додають, наприклад, НЕО. Лікарі повинні уважно контролювати склад таких препаратів.

Сьомий міф полягає у тому, що мінімікросферичний препарат (Креон) настільки ж ефективний, як мікросферичні препарати. Однак і це твердження виявилось міфом, оскільки доведено, що мінімікросферичні препарати у клінічній практиці значно ефективніші.

Отже зазначені вище міфи, як і багато інших, засновані на недостатніх знаннях у царині панкреатології.

EN Pancreatology: debunked myths

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

Medical Center “Medikap”, Odessa, Ukraine

Key words: physiology of the pancreas, pancreatic pain, exocrine pancreatic insufficiency, enzyme preparations, Creon

Enzyme replacement therapy is not always effective enough upon exocrine pancreatic insufficiency. One of the main reasons is myths — doctors’ misconceptions about the indications and rules of replacement therapy. In particular, there is an outdated opinion about the effectiveness of tablet enzyme preparations used for the relief of pancreatic pain. However, a number of evidence-based studies have proved that enzyme preparations are not effective enough to relieve pain in chronic pancreatitis, and thus should not be used for this purpose. This statement is recorded in the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis, as well as in the recommendations of the American College of Gastro-

enterology. In addition, tablet preparations are characterized by asynchronism of the passage of the chyme and the tablet along the digestive tract.

The second myth is that drugs without an acid-resistant coat start hydrolyzing the components of the chyme in the stomach, which ensures higher efficiency as compared to Creon. But in the absence of a coat, enzymes are inactivated in the acidic environment of the stomach and cannot have any effect at all.

The third myth is that enzyme preparations always cause constipation. In fact, constipation occurs in no more than 10% of cases. They are usually associated with an overdose of the drug, concomitant pathology or insufficient compliance.

The fourth myth is that prescribing the doses of enzyme preparations indicated in the European Guidelines causes addiction. It is crucial to know that such doses do not exceed 10% of the pancreas’s own capacities, therefore, they cannot significantly affect these capabilities, which is also demonstrated by evidence-based studies.

The fifth myth is that patients gain weight because of enzyme preparations, and they should not be prescribed upon overweight and obesity. Numerous data firmly show that pancreatic insufficiency often occurs in such cases, and enzyme preparations are required.

The sixth myth is that a drug with a different composition can be produced under the usual established product name. For example, NEO is added to the name to “mask” a drug with a new composition. Doctors should carefully monitor the composition of such drugs.

The seventh myth is that a minimicrospherical preparation (Creon) is as effective as microspherical preparation. However, this statement turned out to be a myth as well. Minimicrospherical preparations are proved to be significantly more effective in clinical practice.

Thus, the above-mentioned myths, like many others, are based on insufficient knowledge in the field of pancreatology.

Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка

Н. Б. Губергриц¹, Н. Е. Моногарова², Н. В. Беляева¹, А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. А. Шпак³, Е. Л. Бахчеван⁴, А. А. Бурка⁵

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Киевская городская клиническая больница № 7, Украина

⁴Немецкий диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина

⁵Детская городская поликлиника № 38, Москва, Россия

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия

Вечная загадка не та, у которой вообще нет разгадки, а та, у которой разгадка всякий день новая.

Станислав Лец

Настоящую статью мы хотели бы начать с любимой загадки Авраама Линкольна, который любил задавать своим собеседникам вопрос: «Сколько лап у собаки, если хвост мы назовем лапой?». Большинство слушателей, безусловно, отвечали, что пять. Тогда Линкольн говорил: «Нет, их по-прежнему четыре. Названный лапой хвост — еще не лапа». Подобные ситуации очень часто возникают в гастроэнтерологии, когда самые разнообразные нозологические формы нарекают «хроническим панкреатитом», не предпринимая никаких усилий для установления этиологии заболевания, ведь патология, названная панкреатитом, еще не является таковым. Мы столкнулись с весьма нетривиальным клиническим случаем.

Клинический случай

Осенью 2018 г. на консультативный прием профессора Донецкого национального медицинского университета повторно обратилась пациентка Б., 23 лет, вокалистка, которая не предъявляла жалоб на момент обращения, а рассказала динамику развития заболевания с момента предыдущих обращений и предоставила результаты ранее рекомендованных обследований.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 2009 г. (с 14 лет), когда на фоне общего благополучия внезапно появились приступы абдоминальной боли, локализованной преимущественно в эпигастрии, с приемами пищи четко не связанные. При обследовании по месту жительства в ходе эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта диагностирован гастрит. На фоне назначенного медикаментозного лечения состояние пациентки нормализовалось

и до июля 2015 г. за медицинской помощью она не обращалась.

Летом 2015 г. рецидивировал болевой синдром в верхней части живота. При обследовании в стационаре по месту жительства отмечены: снижение уровня гемоглобина (111 г/л), умеренная активность цитолитического синдрома (аланинаминотрансфераза — 129 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 135 Ед/л; норма — до 40 Ед/л), повышение острофазовых показателей (С-реактивный белок — 6,27 мг/л; норма — до 0,5 мг/л) и чрезвычайно высокие уровни амилазы — 2253 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), липазы — 5507 Ед/л (норма — до 60 Ед/л). В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) 08.07.2015 отмечено увеличение размеров поджелудочной железы (ПЖ): головка — 31,5 мм, тело — 18,1 мм, хвост — 24,3 мм, а также неровность контура, диффузная неоднородность ее структуры, повышение эхогенности с наличием множественных гипоехогенных участков, вирсунгианов проток не визуализировался. При компьютерной томографии (КТ) ОБП (09.07.2015) подтверждено увеличение ПЖ в размерах (головка — 44×39 мм, тело — 24 мм, хвост — 27,5 мм) и определен диаметр вирсунгианова протока на уровне тела железы — 3 мм. В ходе исследования отмечена отечность парапанкреатической клетчатки и наличие нечетких коллекторов жидкости в ней, также зафиксировано незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости. Обнаруженные изменения трактовались как острый эксудативный панкреатит, осложненный асцитом (степень E по шкале Balthazar), однако этиология процесса осталась невыясненной. Симптоматическая

терапия позволила купировать болевой синдром и улучшить самочувствие пациентки.

Несмотря на строгое соблюдение рекомендованной диеты, спустя 5 месяцев вновь развился эпизод острого панкреатита, который был купирован в амбулаторных условиях (пациентка отказалась от госпитализации), но в апреле 2016 г. для нивелирования болевого синдрома потребовалась госпитализация в стационар. На этот раз течение острой панкреатической атаки сопровождалось выраженным лейкоцитозом ($13,3 \times 10^9/\text{л}$), снижением уровня гемоглобина (99 г/л), значения протромбинового индекса (60%), выраженной амилаземией (3734 Ед/л). УЗИ-признаки увеличения ПЖ в размерах отсутствовали, однако отмечено умеренное повышение эхогенности при сохранении четких границ и однородной структуры железы, вирсунгианов проток не визуализировался. На фоне консервативной терапии удалось достичь снижения уровня амилаземии до 506 Ед/л (при норме до 100 Ед/л).

Очередная панкреатическая атака развилась через 6 месяцев: в ноябре 2016 г. резкие боли в животе стали причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, где для купирования болевого синдрома вводились наркотические анальгетики, выполнена эпидуральная анестезия, также был проведен плазмаферез. При проведении УЗИ ОБП (09.11.2016) визуализировалась ПЖ обычной формы, размером $22,2 \times 16,1 \times 17,1$ мм, с четкими правильными

контурами, неоднородной структурой и пониженной эхогенностью, отмечено расширение вирсунгианова протока до 6,8–7,5 мм (рис. 1), а в дуglasовом пространстве обнаружено до 50 мл свободной жидкости.

В тот же день при проведении КТ ОБП (рис. 2) подтверждено наличие органической патологии: экссудативный панкреатит, внепеченочный холестаза и панкреатостаз (протоки расширены до уровня фатерова соска).



Рис. 2. КТ ОБП (09.11.2016) пациентки Б. с внутривенным болюсным контрастированием (портальная фаза). Отмечается диффузное увеличение размеров ПЖ, неравномерное снижение плотности и неоднородное контрастирование ее паренхимы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела



Рис. 1. УЗИ ОБП пациентки Б. (09.11.2016). Описание в тексте

В связи с высказанным подозрением в пользу литиаза вирсунгианова протока на следующий день (10.11.2016) проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). В ходе исследования обнаружены явления экссудативного панкреатита, внепеченочного холестаза и панкреатостаза (расширение протоков до уровня фатерова соска) (рис. 3).

С 11.11.2016 по 16.11.2016 пациентка находилась на обследовании и лечении в ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова», где отмечено продолжающееся снижение уровня гемоглобина (86 г/л) со снижением концентрации железа в сыворотке крови (1,8 мкмоль/л), сохраняющиеся явления холестаза (общий билирубин — 53,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 37,1 мкмоль/л) и цитолиза (аланинаминотрансфераза — 242 Ед/л,

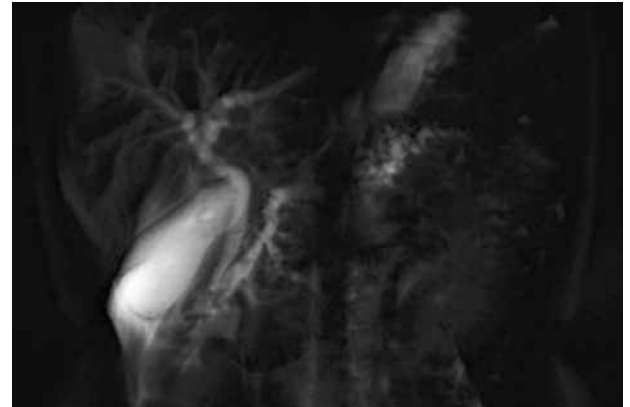
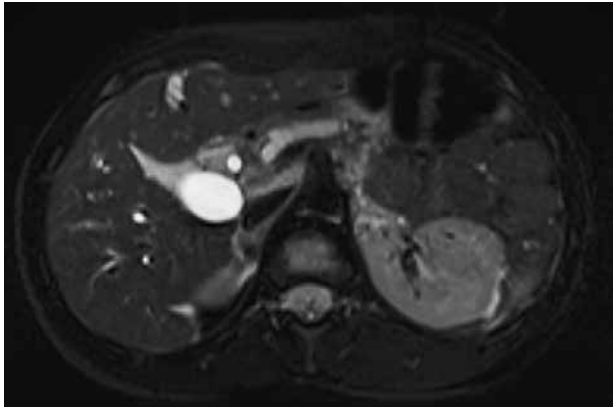
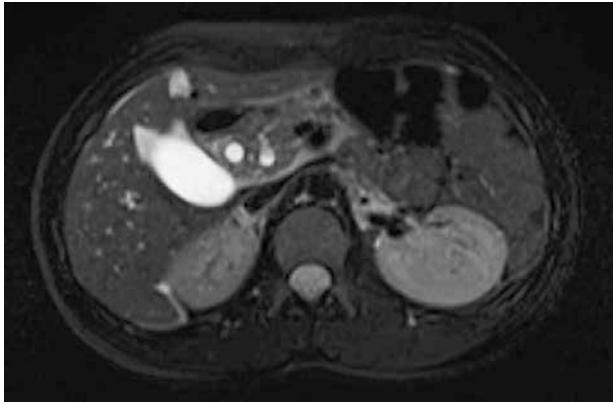


Рис. 3. МРТ ОБП T2-В/И STIR (10.11.2016) пациентки Б. Определяется диффузное увеличение размеров ПЖ, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела

Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиография пациентки Б. (12.11.2016). Определяется неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела ПЖ, неравномерное расширение внепеченочных желчных протоков на всем протяжении

аспартатаминотрансфераза — 60 Ед/л) при нормативном содержании в сыворотке крови амилазы (77 Ед/л), кальция и паратгормона. В ходе контрольного УЗИ ОБП зафиксированы признаки холангита, панкреатита, дилатации вирсунгианова протока, мелких кальцинатов в паренхиме головки железы. При проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаружены единичные эрозии в теле желудка, увеличение и отечность фатерова соска. Выполнена магнитно-резонансная холангиография (рис. 4), позволившая обнаружить стриктуру проксимальной части общего панкреатического протока. Консервативная терапия привела к стабилизации состояния пациентки и через несколько дней она была выписана с диагнозом: стенозирующий папиллит в стадии неполной компенсации; муковисцидоз? В связи с отсутствием технической возможности генетический анализ на муковисцидоз (МВ) не выполнен.

Спустя несколько дней (21.11.2016) пациентка обратилась на консультативный прием профессора Н. Б. Губергриц в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса). При обследовании не выявлены мутации катионного трипсиногена, а также секреторного ингибитора трипсина Казала. Проведение генетического исследования на МВ было отложено по причине временного отсутствия технической возможности. В центре «Олимпед» выполнено эндоскопическое УЗИ. Приводим его заключение полностью: «Фатеров сосок не увеличен, слизистая оболочка не изменена, из устья поступает желчь. ПЖ не увеличена, контуры четкие,

ровные, эхогенность равномерная во всех отделах. Обнаружен короткий участок расширения вирсунгианова протока до 2 мм в области тела ПЖ. Холедох не расширен, в просвете включений нет. Желчный пузырь не увеличен, стенка не утолщена, в просвете включений нет». При проведении УЗИ щитовидной и паращитовидных желез патологических изменений не обнаружено. Выполнено определение уровня IgG4, его сывороточная концентрация — 468 мг/л — полностью соответствовала нормативным значениям (52–1250 мг/л). Пациентке вновь рекомендовано обратиться в высокоспециализированную лабораторию для проведения генетического анализа на МВ, однако больная снова не выполнила данную рекомендацию в силу технических причин. Двукратное определение содержания фекальной эластазы-1 (186 мкг/г, 178 мкг/г; норма — более 200 мкг/г) подтвердило наличие легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), что соответствовало отсутствию нарушения стула. Назначен Креон 10 тыс. по 1 капсуле 3 раза в сутки с основными приемами пищи. На фоне назначенной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) удалось добиться отсутствия панкреатических атак на протяжении почти двух лет.

Очередной эпизод панкреатита развился в сентябре 2018 г. снова без какой-либо видимой причины

при отсутствии изменений в клиническом анализе крови, нормативной сывороточной концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина на фоне некоторого повышения уровня общей амилазы (172 Ед/л), панкреатической амилазы (136 Ед/л; норма — менее 53 Ед/л). При проведении КТ органов грудной клетки и ОБП отмечена тяжесть легочного рисунка, выявлены участки повышенной воздушности (эмфиземы), зафиксировано локальное расширение вирсунгианова протока в области перешейка ПЖ.

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, вирусные гепатиты, малярию, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Аллергологический анамнез отягощен — в возрасте 11 лет развилась острая крапивница в ответ на воздействие неизвестного аллергена; медицинская помощь оказывалась с применением антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Впоследствии аллергические реакции возникали при употреблении креветок. Наследственный анамнез отягощен со стороны родственников отца по злокачественным заболеваниям различной локализации (головной мозг, желудок, органы малого таза, система кровотока). Вредных привычек нет. Имеет старшего брата и младшую сестру, у которых нет значимых проблем со здоровьем.

Данные объективного обследования на момент обращения (2018 г.)

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Нормостеник. Рост — 168 см, масса тела — 59,3 кг, индекс массы тела — 21,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, обращает на себя внимание красный дермографизм. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,7 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Периферических отеков нет. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, преимущественно на выдохе. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах физиологической нормы. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, без дополнительных аускультативных шумов. Частота сердечных сокращений — 68 ударов в 1 минуту, пульс — 68 ударов в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 110 и 70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в зоне Губергрица — Скульского. Отрезки толстой кишки обычных пальпаторных свойств. Пузырные симптомы и симптомы раздражения

брюшины отрицательны. Печень находится у края правой реберной дуги, нижний край эластичный, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного обследования сформулирован следующий предварительный диагноз.

Основной диагноз. Идиопатический острый (хронический?) рецидивирующий панкреатит с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Стенозирующий папиллит? в стадии неполной компенсации. Муковисцидоз?

Сопутствующий диагноз. Хронический бронхит. Хроническая обструктивная болезнь легких? Эмфизема легких. Легочная недостаточность?

Данные лабораторно-инструментального исследования (2018 г.)

В контрольном клиническом, биохимическом анализе крови все показатели соответствовали нормативным значениям. Впервые проведена потовая проба — определено количество хлорид-ионов в поте, их содержание составило 60 ммоль/л (при норме до 59 ммоль/л). Пациентка консультирована пульмонологом, оценена функция внешнего дыхания, выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу 1-й степени.

Обзор литературных данных

Идиопатический панкреатит

Термин «идиопатический панкреатит» (ИП) применяется в случаях, когда имеют место отчетливые клинические, лабораторные признаки панкреатита, характерные результаты визуализации ПЖ, ее морфологические изменения, однако ни при непосредственном, ни при лабораторно-инструментальном обследовании причину заболевания выяснить не удается [9]. В последние годы диагноз ИП устанавливается все реже, что связано с прогрессом в области панкреатологии, а также с совершенствованием диагностических методов, позволяющих в большинстве случаев не только подтвердить диагноз панкреатита как такового, но и выяснить его причину. Современные лабораторные и, особенно, инструментальные методы (КТ, МРТ, эндосонография и др.) способствуют выявлению причины ИП приблизительно в 80% случаев [13]. Выяснение причины панкреатита имеет принципиальное значение для выработки тактики лечения. Летальность при остром ИП значительно выше (14,1%), чем при билиарном панкреатите (7,2%) [52].

Мнения о частоте ИП в зависимости от пола и возраста разноречивы. Некоторые авторы считают, что частота ИП сходна у мужчин и женщин, другие опубликовали данные о соотношении частоты заболевания у мужчин и женщин как 7:1 [1]. По данным N. T. Pedersen et al. (1982), ИП в 33% случаев развивается у мужчин [45], другие авторы считают, что этот показатель составляет 61% [23], 57% [48]. Относительно возраста возникновения ИП опубликованы четкие данные о раннем и позднем ИП, что нашло свое отражение в классификации TIGAR-O [18]. В категорию ИП, согласно этой классификации, отнесены также тропический хронический панкреатит и другие случаи ИП. Ранний хронический ИП развивается в

возрасте 15–25 лет, а поздний — в возрасте 55–65 лет. Такое разделение было предложено еще в начале 90-х годов XX столетия Р. Layer et al. (1994) [34] и проведено по результатам отбора больных, у которых диагноз ИП формулировали при исключении приема любых доз алкоголя и при наличии даже подозрения на другую причину заболевания. На основании полученных данных удалось получить однородные группы больных с ИП и разделить их на ранний и поздний ИП. В текущей литературе, как правило, предусматривают такое же разделение ИП [27]. При раннем хроническом ИП внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ, ее кальцификация развиваются медленнее, а болевой синдром интенсивнее, чем при позднем ИП. Напротив, в половине случаев позднего хронического ИП боль отсутствует. При обеих формах кальцификация ПЖ происходит медленнее, чем при алкогольном хроническом панкреатите.

Своевременная диагностика ИП важна, но из-за сложности определения этиологии период между развитием первых симптомов хронического ИП и установлением диагноза составляет в среднем 5 лет. Поздняя диагностика приводит к ухудшению течения панкреатита. Так, у более чем 50% больных с острым ИП развиваются повторные панкреатические атаки [3]. Опубликованы и совершенно противоположные данные, свидетельствующие о том, что только у одного из 31 пациента с первым эпизодом острого ИП возникает повторная панкреатическая атака в течение ближайших 36 месяцев. Такие противоположные данные могут быть связаны с тем, что обследование проведено в разных популяциях, а также с разными возможностями обследования больных. Чем чаще развиваются острые панкреатические атаки, тем вероятнее, что разовьется хронический панкреатит (ХП) с необратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ [18], наступят нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D с появлением предпосылок для развития остеопороза [25]. В связи с этим в некоторых клиниках стараются определить этиологию ИП «любой ценой», применяя небезопасные методы исследования у больных с рецидивирующими атаками острого ИП. Такой подход, например, предлагают М. Kaw et al. (2002) [26]. Авторы обследовали 126 больных с двумя и более эпизодами острого ИП. Они показали, что включение в обследование микроскопии желчи для выявления микролитиаза, секретинового теста, манометрии сфинктера Одди (СО) позволило выявить этиологию заболевания у 79% больных. Пациентам было проведено лечение, которое обеспечило отсутствие панкреатических атак в течение 30 месяцев у более чем 60% больных [26]. В то же время такое тщательное обследование не всегда безопасно для пациентов. Те же авторы отметили, что манометрия СО может вызвать развитие разнообразных осложнений [26]. Следует также учесть, что выполнение таких сложных методов, как манометрия СО, не всегда возможно, поэтому практическое применение результатов указанного выше исследования малореально.

Безусловно, врачу следует приложить максимум усилий для выяснения истинной причины

панкреатита, чтобы изменить формулировку диагноза ИП и назначить правильное лечение. Ниже приводятся основные этиологические факторы, скрывающиеся под «маской» ИП (табл. 1).

Таблица 1

Этиология острого рецидивирующего ИП (по М. F. Byrne et al., 2007 [9])

| Группы причин | Причины |
|-----------------|---|
| Сосудистые | <ul style="list-style-type: none"> • Атеротромбоз; • Интраоперационная гипотензия; • Геморрагический шок; • Васкулиты (системная красная волчанка, узелковый периартериит) |
| Инфекционные | <ul style="list-style-type: none"> • Вирусные (вирусный паротит, Коксаки В, гепатит В, цитомегаловирус, простой герпес, герпес зостер, ВИЧ, краснуха); • Бактериальные (легионелла, лептоспира, сальмонелла, микопlasма, бруцелла); • Грибки (аспергиллус); • Паразиты (токсоплазма, криптоспоридия, аскарида) |
| Травмы | <ul style="list-style-type: none"> • Тупая травма живота; • Пост-ЭРХПГ панкреатит; • Сфинктеротомия; • Манометрия СО |
| Метаболические | <ul style="list-style-type: none"> • Гипертриглицеридемия; • Гиперкальциемия; • Гиперпаратиреозидизм; • Почечная недостаточность |
| Токсические | <ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь (этиловый или метиловый спирт); • Укусы скорпиона; • Фосфорорганические удобрения |
| Медикаментозные | <ul style="list-style-type: none"> • Антимикробные препараты (метронидазол, стибоглюконат, сульфонамиды, тетрациклин, нитрофурантоин, эритромицин, изониазид); • Антиретровирусные средства (диданозин, пентамидин); • Мочегонные средства (фуросемид, тиазиды); • Препараты, применяющиеся в гастроэнтерологической практике (5-аминосалицилаты, сульфасалазин, циметидин, ранитидин, меркаптопурин, ингибиторы протонной помпы); • Сердечно-сосудистые средства (прокаинамид); • Иммунодепрессанты (L-аспарагиназа, азатиоприн, цитозин-арабинозид, дексаметазон); • Неврологические и психиатрические средства (вальпроаты, α-метилдопа); • Другие широко используемые препараты (анальгетики, ацетаминофен, салицилаты, сулиндак, кальций, этинилэстрадиол, нортиндрон) |

| Группы причин | Причины |
|---------------|---|
| Механические | <ul style="list-style-type: none"> Желчнокаменная болезнь, холедохоцеле; Микролитиаз и билиарный сладж; Дисфункция CO; Pancreas divisum, pancreas annulare; Аутоиммунный панкреатит; Панкреатобилиарные опухоли; Стриктура или обструкция двенадцатиперстной кишки |
| Генетические | <ul style="list-style-type: none"> Мутации трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), ингибитора Казаля, катионного трипсिनогена |
| Аутоиммунные | <ul style="list-style-type: none"> Синдром Шегрена; Первичный билиарный цирроз печени; Почечный тубулярный ацидоз |
| Другие | <ul style="list-style-type: none"> Трансплантации органов |

Учитывая тот факт, что у нашей больной в ходе проведенного обширного лабораторно-инструментального обследования были исключены различные возможные причины (сосудистые, инфекционные, метаболические, травматические, токсические, механические, медикаментозные, аутоиммунные) развития ИП, мы уделили более пристальное внимание иной патологии — генетической. Согласно алгоритму диагностического поиска при подозрении на ИП (рис. 5), предложенному G. Blanco et al. (2019) [7], а также учитывая сомнительные результаты потовой пробы, пациентке снова рекомендовали выполнить генетический анализ на наличие мутантного гена CFTR.

Исследование было проведено в немецком медицинском центре Святого Павла (г. Одесса). Обнаружены две мутации F508del и 2184insA гена CFTR в гетерозиготном состоянии (генотип F508del/2184insA).



Рис. 5. Диагностический алгоритм при подозрении на ИП (по G. Blanco et al., 2019 [7]).

Муковисцидоз Историческая справка

Первые упоминания об этом заболевании появились в средние века. В преданиях европейских народов существовало поверье, согласно которому ребенок, при поцелуе которого ощущался соленый привкус, был обречен на скорую смерть. Причиной таких изменений считали смертельное проклятие, наложенное ведьмой. Понадобилось несколько столетий, чтобы сменить устоявшееся мнение: только в 1936 г. швейцарский педиатр Гвидо Фанкони описал ребенка, страдавшего кистозным фиброзом ПЖ и бронхоэктазами, причем заболевание носило семейный характер [10]. Немного позже — в 1938 г. — американский патологоанатом Дороти Андерсен опубликовала монографию «Кистозный фиброз ПЖ и его взаимоотношение с целиакией», в которой описала новую самостоятельную нозологическую единицу «кистозный фиброз ПЖ». Спустя 8 лет другой американский специалист Сидни Фарбер (известный как основоположник современной химиотерапии и описавший редкое генетическое заболевание, названное позднее в его честь) предложил другое название болезни — муковисцидоз (лат. mucus — слизь, viscidus — вязкий, липкий, клейкий), подчеркивая повышенную вязкость секретов экзокринных желез. Лабораторные методы диагностики заболевания, широко известные потовый тест и генетический анализ появились в 1953 и 1989 гг. соответственно.

В настоящее время активно функционирует профильная международная организация Cystic Fibrosis Foundation (CFF), имеющая представительства во многих странах мира. Только в 2018 г. CFF вложила более 180 млрд долларов в разработку новых методов лечения МВ и уход за пациентами, страдающими этой патологией [15]. В настоящее время благодаря усилиям ученых и врачей всего мира, появлению специфической генной терапии продолжительность жизни больных МВ на протяжении последних десятилетий значительно возросла [36]. Согласно данным Регистра больных МВ (2017), ведение которого осуществляет CFF, средняя прогнозируемая выживаемость пациентов с МВ в 1993–1997 гг. составляла 31 год, тогда как средний возраст жизни детей, рожденных в 2013–2017 гг., по прогнозам экспертов, возрастет до 44 лет [15]. Помимо увеличения продолжительности жизни, представители CFF подчеркивают рост качества жизни больных МВ и их высокую социальную активность:

51% взрослых с этой патологией работают на протяжении всего дня или имеют частичную занятость, 43% пациентов женаты, а 31% больных МВ имеют ученую степень [1, 15].

Дефиниция

МВ — одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, характеризующееся полиорганный патологией, вызываемое мутацией гена, кодирующего мембрано-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). CFTR является цАМФ-регулируемым каналом для ионов Cl^- , регулирующим транспорт Cl^- и Na^+ через мембраны эпителиальных клеток. Мутацию гена *CFTR* выявляют у 3% белого населения. По данным Регистра больных МВ, только в США в 2017 г. количество зарегистрированных больных МВ составляло 29 887 человек, т. е. каждый 35-й американец является носителем дефектного гена [15]. Согласно сведениям, каждый 20-й человек в мире является носителем гена МВ, и каждый день рождается 125 человек с таким заболеванием [15].

Биология CFTR и возникновение МВ

CFTR представляет собой трансмембранный хлоридно (Cl^-)-бикарбонатный (HCO_3^-) ионный канал, который экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток различных экзокринных органов, где он регулирует гомеостаз соли и жидкости [14, 35]. CFTR обнаружен в различных органах и тканях, включая бронхи, легкие, ПЖ, слюнные железы, пищевод, желудок, желчевыводящие пути, потовые железы, кишечник, почки, сердце, семявыносящие протоки. Уровень экспрессии CFTR в этих органах значительно варьирует: в слизистой оболочке желудка экспрессия CFTR наименьшая, тогда как на апикальной мембране холангиоцитов, проксимальных интралобулярных панкреатических протоках она наиболее высока [36]. Поэтому течение МВ часто осложняется развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, подтверждающей важность функции CFTR в физиологии ПЖ [36].

С момента открытия в 1989 г. CFTR является одним из наиболее изученных белков. В настоящее время известно, что он состоит из пяти участков: двух трансмембранных доменов (TMD), двух цитоплазматических нуклеотид-связывающих доменов (NBD) и регуляторного домена (рис. 6).

В нестимулированных клетках нефосфорилированный регуляторный домен связывается с NBD1, предупреждая взаимодействие NBD1 с NBD2 и АТФ-гидролиз, что необходимо для открытия канала. Другие регионы CFTR опосредуют взаимодействие белок-белок и стабилизируют CFTR на апикальной мембране [36].

Открытие канала и транспорт ионов хлора в околоклеточное пространство контролируется двумя внутриклеточными доменами (NBD1 и NBD2), которые способны связывать и гидролизировать АТФ. Регуляторный домен содержит сайты фосфорилирования, для активации которых необходимо наличие остатка фосфорной кислоты. NBD1 и NBD2

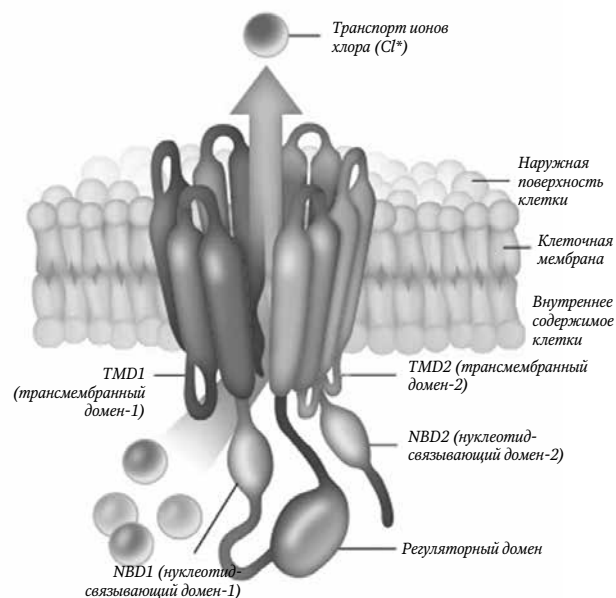


Рис. 6. Структура гена CFTR (по материалам сайта Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [14])

связывают и гидролизуют АТФ, вызывая открытие канала путем взаимодействия с трансмембранными доменами. Одна из молекул АТФ остается связанной с NBD1 в течение нескольких минут. За это время происходит несколько циклов открывания — закрывания канала, обусловленных связыванием и гидролизом второй молекулы АТФ. Таким образом обеспечивается содержание достаточного количества ионов хлора в околоклеточном пространстве, необходимого для поддержания нормального осмотического давления и обеспечения циркуляции жидкости в околоклеточном пространстве. Такой постоянный контролируемый поток ионов хлора является обязательным условием нормального функционирования эпителия бронхов, легких, кишечника, протоков ПЖ, яичников, потовых желез. При уменьшении концентрации ионов хлора в околоклеточном пространстве происходит активация эпителиального натриевого канала, обеспечивающего приток натрия в клетку. В итоге на поверхности клетки падает содержание NaCl , что вызывает снижение осмотической силы и количества воды, поступающей к клетке. Следствием таких изменений является «осушение» околоклеточного пространства и накопление слизистого вязкого секрета [47].

Нарушение функционирования хлоридно-бикарбонатного трансмембранного канала связывают с мутацией гена *CFTR*. В настоящее время известно более 2000 мутаций в гене *CFTR*, но только 250–300 из них приводят к развитию заболевания, при этом наиболее распространенными являются только 20 мутаций. В зависимости от последствий, к которым приводят нарушения в структуре гена, все мутации подразделяют на шесть классов [56].

Мутации I класса приводят к серьезному нарушению синтеза белка. Как правило, это нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания (появление лишнего или потеря одного либо нескольких (в числе, не кратном 3) нуклеотидов, что приводит к нарушению триплетного

кода и неправильному считыванию мРНК, обусловливая преждевременное введение стоп-кодона завершения, вызывающее нестабильность мРНК и ее деградацию) (рис. 7) [46, 56].

Мутации II класса опосредуют неправильное сворачивание белка и изменение процессинга CFTR. Основным примером мутаций этого класса является делеция аминокислоты фенилаланина в положении 508 (F508del-CFTR), которую обнаруживают почти у 80% больных МВ [46, 56]. Процесс созревания CFTR, характеризующийся сложным фолдингом (спонтанным сворачиванием полипептидной цепи) и двойным N-гликозилированием MSD2, начинается в эндоплазматическом ретикулуме во время трансляции и продолжается в аппарате Гольджи. Этот сложный процесс может нарушаться на разных этапах, приводя к значимой (60–80%) деградации CFTR или даже к его аутофагии [46]. Дефектное сворачивание в эндоплазматическом ретикулуме вновь синтезированного F508del-CFTR приводит к нестабильности NBD1 и нарушению взаимодействия последнего с другими регионами CFTR. В результате дефектный белок не проходит «контроль качества» со стороны клеточных систем, получает убиквитиновую метку и транспортируется в протеасому, где разрезается на части протеазами [46, 56]. Поэтому вероятность эффективного транспорта нормального CFTR к апикальной поверхности плазматической мембраны из эндоплазматического ретикулума сравнительно

невелика. Эта мутация также ассоциирована с ухудшением открытия Cl^- канала и снижением стабильности CFTR в плазматической мембране.

Мутации III класса почти не затрагивают продукцию белка CFTR, локализованного в плазматической мембране, а изменяют процесс его активации, определяя продолжительное закрытие канала и тяжелое течение заболевания. Наиболее типичной мутацией в этом классе является замена глицина на аспарагиновую кислоту (1652G>A), которая происходит в критической точке на поверхности NBD1-NBD2, препятствуя АТФ-зависимому открытию канала [46, 56].

Мутации IV класса определяют дисфункцию каналов, приводя к недостаточно сильному току ионов хлора через открытый канал CFTR. При миссенс мутациях этого класса на апикальной поверхности мембраны располагается белок CFTR с неизменной способностью к открытию, но обладающий остаточной активностью в отношении цАМФ-зависимой секреции Cl^- . Как правило, такая мутация обусловлена заменой аргинина на гистидин в позиции 117, который локализуется в регионе TMD2, что уменьшает вероятность проводимости ионов Cl^- и HCO_3^- [46, 56].

Мутации V класса характеризуются синтезом небольшого количества нормально функционирующего CFTR. Большинство из этих мутаций являются интронными, индуцирующими инкорпорацию криптического экзона или опосредующими мутацию экзона, изменяющими участки сплайсинга [45].

Мутации VI типа приводят к снижению стабильности белка CFTR на апикальной мембране, опосредуя его быстрое удаление с мембраны, преимущественно за счет усиленного эндоцитоза.

Мутации I–III классов провоцируют тяжелое течение МВ с отсутствием нормально функционирующего белка или синтезом CFTR, обладающего остаточной функциональной активностью, мутации IV–VI классов сопряжены с сохранением достаточно высокой резидуальной активности и ассоциированы с более мягким течением заболевания.

Нарушение функции ПЖ при МВ

CFTR играет основополагающую роль в продукции щелочной изотонической жидкости, секретируемой панкреатическими протоковыми клетками в ответ на прием пищи. Физиологическая функция этого щелочного секрета заключается в «смыве» пищеварительных проферментов из панкреатической протоковой системы в двенадцатиперстную кишку, нейтрализации кислого химуса, поступающего в проксимальную часть тонкой кишки. При МВ изменяется качественный и количественный состав панкреатического секрета: снижается рН, уменьшается объем, увеличивается содержание белков, что способствует обструкции протоков ПЖ [20, 29, 30, 57]. При прогрессировании заболевания плотный секрет (аномально уплотненные гранулы зимогена в сочетании с накоплением густой слизи, секретируемой эпителием протоков) способствует обструкции с последующей дилатацией ацинусов бляшками мукопротеинов, кальцификации, деструкции ацинусов, образованию кист в ПЖ. Эти патологические изменения в свою очередь вызывают повреждение

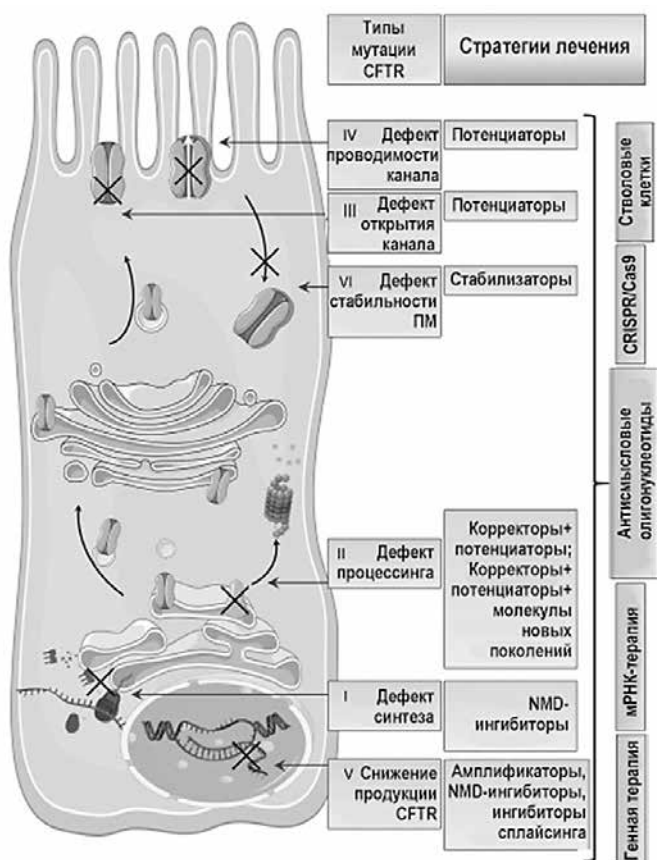


Рис. 7. Виды дефектов синтеза белка CFTR при МВ и соответствующие способы коррекции (по I. Pranke et al., 2019 [46]). ПМ — плазматическая мембрана; NMD — nonsense-mediated mRNA decay (нонсенс-опосредованный распад мРНК)

и деструкцию эпителия в сочетании с воспалением и жировой инфильтрацией ПЖ, а впоследствии — генерализованный фиброз органа [38, 44]. При прогрессирующем течении МВ поражаются не только островки, но и протоки ПЖ: иногда на аутопсии «ткань ПЖ представляет собой редкие протоки в море жировой ткани, заменившей разрушенные протоковые клетки и островки» [55].

В зависимости от вида мутации *CFTR*, клинические признаки поражения ПЖ выражены более или менее ярко. Как правило, 85% больных МВ являются носителями мутации I, II, III, IV и VI типа (при которых *CFTR* или отсутствует, или не функционирует полноценно) и страдают выраженной ВНПЖ, требующей пожизненной ЗФТ. В то же время пациенты с иными, менее значимыми мутациями *CFTR* хотя и не имеют клинически выраженной ВНПЖ, не избегают поражения ПЖ. Деструкцию ПЖ можно обнаружить посредством определения концентрации сывороточного иммунореактивного трипсиногена, но у некоторых больных она может не достигать уровня, способного повлиять на протекание физиологических процессов пищеварения [5].

В ряде генетических исследований показано наличие значимой взаимосвязи между острым панкреатитом (ОП) и мутациями *CFTR*, что неудивительно, учитывая ключевую роль *CFTR* в регуляции протоковой секреции ПЖ [24]. В ряде работ, выполненных под руководством М. J. DiMagno, установлено, что изменение экспрессии *CFTR* у нокаутированных или F508del-дефицитных мышей ассоциируется с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и утяжелением течения ОП [16, 17].

МВ часто осложняется ХП. При этом показано снижение концентрации HCO_3^- в панкреатическом секрете у больных ХП [36]. С другой стороны, доказано, что дефект секреции эпителиальной жидкости совместно с гиперсекрецией слизи приводит к накоплению муцина в малых протоках ПЖ, создавая условия для прогрессирования ХП [36]. Эти изменения ассоциируются с уменьшением интралюминального рН, ухудшением «смыва» панкреатических ферментов и формированием бляшек мукопротеинов на стенках панкреатических протоков [28]. Полученные данные подтверждают, что панкреатическая протоковая секреция HCO_3^- , образование жидкости и специфичность *CFTR* играют фундаментальную роль в патогенезе ХП, особенно у больных МВ [36].

При МВ патологические изменения происходят не только в протоковых клетках, но затрагивают и островки Лангерганса, провоцируя развитие МВ-ассоциированного сахарного диабета (МВАСД). МВАСД является одним из самых распространенных осложнений МВ, которое диагностируют практически у 50% больных МВ [6, 40], при этом у детей, страдающих МВ, часто отмечают нарушение толерантности к глюкозе до развития клинически явного сахарного диабета (СД) [43]. ВНПЖ признана основным фактором риска развития МВАСД [31]. Почти у всех пациентов — носителей генотипов, определяющих тяжелое течение МВ, МВАСД развивается в конце первого года жизни, тогда как при наличии

более легких мутаций сопутствующий СД возникает у 80% больных при достижении среднего возраста [32, 42]. Другими факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, сопутствующая гепатобилиарная патология, прием кортикостероидов. Возникновение МВАСД сопряжено с ухудшением клинического прогноза для больных МВ, более частыми пульмонологическими обострениями, прогрессирующим снижением функции легких, ухудшением нутритивного статуса, снижением выживаемости, особенно среди пациентов женского пола. По данным некоторых авторов, даже нарушение толерантности к глюкозе, развивающееся задолго до возникновения МВАСД, ассоциировано с ухудшением течения МВ. Доказано, что МВАСД неблагоприятно сказывается на функции легких и уровне смертности, усиливая легочную недостаточность и увеличивая риск летального исхода по сравнению с больными МВ, не имеющими нарушения углеводного обмена [12, 39]. Интересно, что МВАСД нельзя отнести ни к СД 1-го типа, ни к СД 2-го типа, так как он имеет признаки обоих: для него характерны и потеря функциональной массы β -клеток, и развитие инсулинорезистентности различной степени выраженности [41, 42].

Два основных механизма, которые, по мнению ученых, играют ведущую роль в развитии МВАСД, — это уменьшение количества островковых клеток и дисфункция β -клеток [6]. Снижение массы островковых клеток ассоциировано с прогрессирующей деструкцией эндокринной части ПЖ, жировой инфильтрацией и фиброзом органа, в ряде случаев — отложением амилоида в островках [6]. Безусловно, в развитии МВАСД большое значение отводят окислительному стрессу и воспалительным изменениям, происходящим в эндоплазматическом ретикулуме β -клеток [19, 50]. Хроническое воспаление — типичное патологическое изменение, характерное как для МВ ПЖ, легких, так и МВАСД [4, 58]. Высказывается мнение, что *CFTR* может оказывать непосредственное влияние на секрецию инсулина в β -клетках [22], предрасполагая к развитию амилоидоза вследствие изменений рН внутри островков ПЖ.

Клинические «маски» МВ

Клинические симптомы МВ чрезвычайно многообразны. Наиболее типичным является развитие легочных проявлений заболевания у детей первого года жизни. Однако МВ может протекать под множеством других «масок», в том числе рецидивирующего бронхита, панкреатопатии, дискинезии желчевыводящих путей, бесплодия у мужчин и снижения фертильности у женщин (рис. 8).

Как правило, МВ диагностируется в раннем детском возрасте, реже — у детей школьного возраста и подростков. Подавляющее большинство больных МВ к моменту достижения совершеннолетия уже имеют выраженные признаки легочной недостаточности, легочного сердца, у них деформируется грудная клетка, изменяются фаланги пальцев по типу «барабанных палочек». При длительном течении заболевания практически у всех пациентов отмечают небольшой рост, малую массу тела,

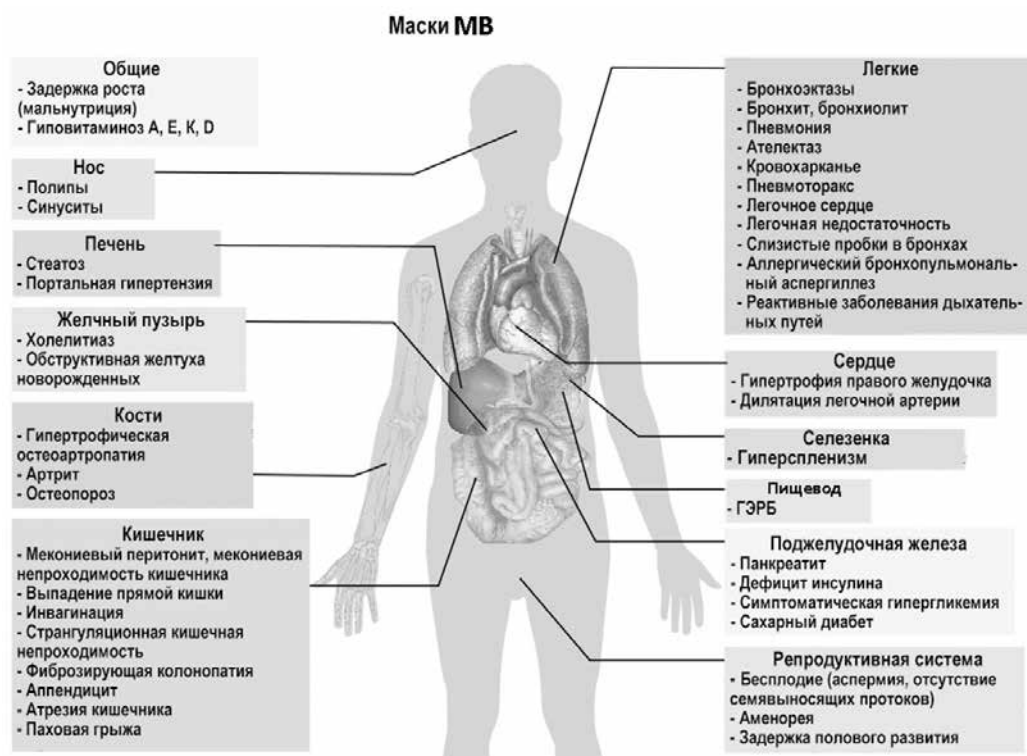


Рис. 8. Возможные клинические манифестации МВ (по G. Mansour, 2019 [37])

обнаруживают поражение носоглотки, выявляют полипы носовой полости, синуситы.

Наша пациентка является полной противоположностью в отношении вышеописанной типичной картины МВ: первые предположения о возможном наличии МВ высказаны при достижении больной взрослого возраста. Кроме того, она имеет средний рост, достаточную массу тела, ее индекс массы тела находится в пределах нормативных значений. Полное отсутствие жалоб и клинических признаков легочной недостаточности, профессия пациентки (вокалистка), казалось бы, категорически исключали версию об изменениях, вызванных МВ. Выявление рентгенологических признаков вовлечения в патологический процесс легких в виде усиления легочного рисунка и эмфиземы лишь частично соответствовало типичному описанию заболевания. Исключительно панкреатические проявления, рецидивирующая абдоминальная боль без характерных поражений кишечника также не совпадали с классической клиникой МВ. Специалисты из ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова», основываясь на всестороннем анализе клинико-лабораторно-инструментальных данных, впервые высказали предположение о генетической этиологии заболевания. Однако отказ от определения мутации гена *CFTR*, сомнительные результаты потовой пробы не позволяли ни подтвердить, ни опровергнуть заподозренную патологию. И только генетический анализ, выполненный почти два года спустя от его первоначального назначения и выявивший две мутации в искомом гене *CFTR*, сделал возможным окончательную констатацию диагноза МВ.

Немаловажным компонентом, на первый взгляд, также выступавшим против диагноза МВ, является неотягощенный наследственный анамнез по этому

генетическому заболеванию и отсутствие признаков патологии у брата и сестры нашей больной. Однако особенности наследования МВ — ауто-сомно-рецессивный тип — делают возможным такое избирательное поражение пациентки (рис. 9).

Как утверждают эксперты CFF [10], если два родителя являются носителями мутации гена МВ, то вероятность рождения ребенка, больного МВ, составляет 25% (1:4), возможность появления малыша — носителя мутации, который не будет страдать МВ, составляет 50% (1:2). В то же время с вероятностью 25% можно ожидать, что рожденный ребенок будет полностью здоров, не являясь при этом носите-

лем мутантного гена МВ. Совершенно по-другому будет складываться ситуация, если один из родителей болен МВ, а другой — носитель мутации. В таком случае риск рождения ребенка, больного МВ, составляет 50% (1:2), при этом вероятность появления детей — носителей мутантного гена, которые не будут иметь яркой клинической симптоматики заболевания, также равна 50% (1:2). Подчеркивая,

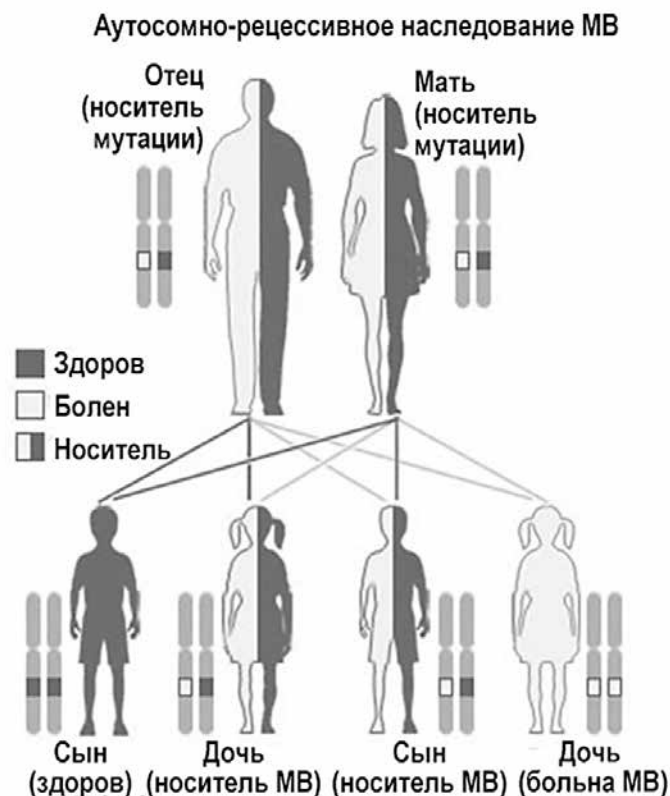


Рис. 9. Особенности наследования МВ (по данным Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [10])

что каждый 35-й американец является носителем мутантного гена *CFTR*, представители CFF отмечают высокую вероятность появления ребенка, больного МВ, в семье, члены которой ранее не имели подобного генетического заболевания [10].

Лечение МВ — роль ЗФТ

Современное лечение МВ предполагает проведение генной терапии в зависимости от выявленной мутации и основывается на назначении специфических препаратов (потенциаторов, стабилизаторов, корректоров, амплификаторов и т. д.), способных уменьшить последствия дефектного синтеза белка *CFTR* (рис. 7). Несмотря на появление таких медикаментов, основополагающий постулат лечения МВ, предполагающий назначение ЗФТ, остался неизменным. В 2018 г. Европейское общество МВ (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) опубликовало обновленную версию практического руководства, посвященного лечению МВ [11]. Европейские эксперты подчеркивают, что течение МВ может осложниться развитием панкреатита с ВНПЖ. В таком случае на первое место в клинической картине заболевания выходит абдоминальная боль, поэтому специалисты подчеркивают необходимость тщательного обследования больных с рецидивирующей необъяснимой абдоминальной болью, ассоциированной с тошнотой и рвотой. Согласно положениям руководства ECFS, основные принципы лечения больных панкреатической формой МВ не отличаются от такого при панкреатитах другой этиологии: обязательным является проведение ЗФТ в соответствии с современными нормами терапии ХП [11]. Дополнительным условием коррекции явлений панкреатита у больных МВ является тщательный контроль уровня электролитов и степени дегидратации с проведением регидратационной терапии [11].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований убедительно показано, что ЗФТ оказывает благоприятное влияние на нутритивный статус, антропометрические показатели (рост) больных МВ, а также нивелирует гастроинтестинальные симптомы заболевания (табл. 2). Доказано, что ЗФТ позволяет достоверно увеличить абсорбцию жиров и белков у лиц, страдающих МВ, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Без проведения ЗФТ типичное значение коэффициента абсорбции жира (КАЖ) у больных МВ-ассоциированной ВНПЖ составляет 40–50%, тогда как назначение ЗФТ позволяет в ряде случаев добиться нормативных значений этого показателя или значительно его улучшить [8]. Результаты кратковременных исследований (табл. 2) свидетельствуют, что при назначении ЗФТ больным МВ КАЖ варьирует в пределах 72,7–86,8%, а у пациентов, получающих плацебо, значения этого показателя составляют 47,4–62,8%. Подобные данные зарегистрированы в отношении коэффициента абсорбции азота (КАА): прием ферментных препаратов позволяет поддерживать этот показатель в пределах 80,3–87,2%, тогда как в условиях отсутствия ЗФТ его значения составляют всего 45,0–65,7% [8]. Более значимая положительная динамика КАЖ и КАА отмечена при тяжелом течении заболевания,

которое диагностировали при значениях КАЖ $< 40\%$ или $\leq 50\%$ на фоне приема плацебо. Консистенция каловых масс, частота опорожнения кишечника, содержание жира в каловых массах — все перечисленные параметры улучшаются при проведении ЗФТ, также как и другие симптомы: абдоминальная боль, метеоризм [8].

Помимо увеличения КАЖ, ЗФТ позволяет улучшить антропометрические показатели — рост и массу тела пациентов (табл. 2). К сожалению, непосредственные доказательства наличия прямой связи между назначением ЗФТ и увеличением выживаемости больных МВ с ВНПЖ отсутствуют, однако существуют убедительные данные, подчеркивающие способность ЗФТ повышать качество жизни пациентов с МВ [33].

Эффективность и безопасность ЗФТ при МВ доказана экспертами Кокрановского сообщества. U. R. Somaraju et al. (2016) представили результаты систематического обзора и метаанализа, основанного на результатах 1 параллельного и 12 перекрестных исследований, проведенных с участием взрослых и детей, больных МВ ($n=512$), длительностью не более 4 недель [56]. В 10 исследованиях анализировалось достижение такой первичной точки, как пищевой статус. Эксперты Кокрановского сообщества доказали, что проведение ЗФТ у больных МВ позволяет увеличить массу тела на 0,32 кг (95% доверительный интервал (ДИ) от $-0,03$ до $0,67$; $p=0,07$). Комбинированный анализ результатов нескольких исследований позволил установить, что статистически значимые результаты достигаются при применении микросфер с энтеросолюбильной оболочкой по сравнению с ферментными препаратами в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой в отношении таких вторичных конечных точек, как частота опорожнения кишечника (средние различия (СР) $-0,58$; 95% ДИ от $-0,85$ до $-0,30$; $p < 0,0001$), количество дней, прошедших с абдоминальной болью (СР $-7,96$; 95% ДИ от $-12,97$ до $-2,94$; $p=0,002$), экскреция жира с калом (СР $-11,79$ г; 95% ДИ от $-17,42$ до $-6,15$; $p < 0,0001$) [49]. Анализ данных других небольших перекрестных исследований также подтвердил превосходство энтеросолюбильных микросфер над кишечнорастворимыми таблетками с адьювантным приемом циметидина в отношении частоты дефекации (СР $-0,70$; 95% ДИ от $-0,90$ до $-0,50$; $p < 0,00001$). Несмотря на эти данные, есть еще множество вопросов, на которые эксперты Кокрановского сообщества не смогли дать точный ответ: эффективность длительной ЗФТ при МВ, оптимальные дозы ферментных препаратов в зависимости от степени тяжести МВ и ВНПЖ, вида мутации, оптимальное время для инициации ЗФТ и приема ферментов на протяжении суток [49].

Окончательный диагноз и тактика ведения пациентки

Проведенный дифференциальный поиск позволил предположить и подтвердить диагноз МВ, а также следующим образом сформулировать окончательный диагноз.

Таблиця 2

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, анализировавших эффективность ЗФТ у больных МВ с сопутствующей ВНПЖ

| Исследование, его длительность | Возраст пациентов, годы | Количество пациентов, n | Терапия | Результаты исследования | Безопасность/переносимость |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---|--|
| Graff G. R. et al., 2010 [21] Два 5-дневных перекрестных периода | 7-11 | 8 | 1. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) 2. Плацебо | Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 82,8% vs 47,4%; КАА — 80,3% vs 45,0%; p<0,001). Достигнуто статистически значимое уменьшение содержания жира в кале, сократилась частота дефекаций, увеличился рост и значения КАЖ | ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений |
| | | 8 | 1. Плацебо 2. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) | | |
| Trapnell B. C. et al., 2009 [53] Два 5-дневных перекрестных периода | ≥12 | 15 | 1. Панкрелипаза (24 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) 2. Плацебо | Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 86,6% vs 49,6%; КАА — 85,1% vs 49,9%; p<0,001). Содержание жиров и азота в каловых массах, масса кала достоверно уменьшились в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (p<0,001) | ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений |
| | | 16 | 1. Плацебо 2. Панкрелипаза (24 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) | | |
| Stern R. C. et al., 2000 [51] Два 5-7-дневных перекрестных периода | Дети/подростки 7-18 Взрослые ≥18 | 18 (в обоих периодах) 18/20 | 1. Панкрелипаза (минимикросферы) 2. Плацебо | На протяжении открытой фазы исследования у пациентов из группы плацебо отмечено достоверное снижение абсорбции жиров и белков (КАЖ -36,9% (взрослые); -34,9% (дети/подростки); p<0,001) по сравнению с группой ЗФТ (КАЖ -2,0% (взрослые); -3,3% (дети/подростки)). После завершения открытой фазы в группе плацебо отмечено достоверное увеличение экскреции жиров с калом (p<0,001), частоты дефекации (p≤0,001 у взрослых; p=0,002 у детей/подростков) | ЗФТ хорошо переносилась, нежелательные явления носили легкий/средне-тяжелый характер |
| Trapnell B. C. et al., 2011 [54] ≤7 дней | 7-60 | 20 | 1. Панкрелипаза (10 500 или 21 000 ЕД липазы/капсула; максимальная доза — 10 000 ЕД липазы/кг/сут) 2. Плацебо | Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 86,8% vs 56,4%; КАА — 82,4% vs 57,9%; p<0,001). Консистенция каловых масс улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо | ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений |

Основной диагноз. Муковисцидоз (генотип F508del/2184insA), смешанная форма, с преимущественным поражением поджелудочной железы: хронический панкреатит; органов дыхания: хронический бронхит; умеренная активность, средне-тяжелое течение.

Осложнения. Легкая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Эмфизема легких. Легочная недостаточность 1-й степени.

Получив консультативное заключение, пациентка поехала в Германию (г. Мюнхен) для дообследования и лечения, где диагноз МВ был подтвержден. Пациентке рекомендовано проведение длительной ЗФТ, решение об инициации генной терапии еще не принято. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока во избежание повторных панкреатических атак. Наблюдение за пациенткой продолжается. В динамике будут контролироваться показатели амилазы и липазы крови, гликемии и гликозилированного гемоглобина, проводится эндосонография ПЖ, КТ органов грудной клетки. Пациентка предупреждена о возможном снижении фертильности, целесообразности проведения генетического скрининга отца будущего ребенка.

Анализ генетического материала родного брата и сестры пациентки не выявил у них мутаций гена *CFTR*, поэтому диагноз МВ им не устанавливался. Родители пациентки в настоящее время воздержались от проведения генетического исследования на МВ.

Бурный рост медицинской науки открывает новые данные о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т.ч. у больных МВ. Для облегчения запоминания приводим основополагающие данные в отношении МВ в таблице 3.

Таблица 3

Ключевые положения

| |
|--|
| МВ — это самое распространенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией гена <i>CFTR</i> , имеющее множество различных клинических проявлений. |
| Несмотря на то, что типичные проявления МВ предполагают поражение органов дыхания, ПЖ и кишечника, заболевание может протекать под различными «масками», в т.ч. — под «маской» ИП. |
| Простым диагностическим тестом, способным подтвердить диагноз МВ, является потовая проба. При получении сомнительных результатов потовой пробы необходимо проведение генетического анализа для выявления распространенных мутаций <i>CFTR</i> . |
| В зависимости от выявленной мутации <i>CFTR</i> могут назначаться разнообразные виды генной терапии. |
| Назначение ЗФТ показано всем больным МВ, как взрослым, так и детям. Целесообразно в лечении таких больных использовать минимикросферические препараты панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой как лекарственные средства, имеющие наивысший уровень доказательности. |
| Высокая вероятность нарушения эндокринной функции ПЖ и развития МВАСД определяет необходимость проведения скрининга уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина. |

Завершить свое повествование мы хотели бы высказыванием известного английского писателя Чарльза Диккенса: «Вся наша жизнь есть сплошная загадка, она состоит из лиц, мест, фрагментов правды. Наша жизнь зависит от того, как мы все это собираем вместе». Именно от врача зависит, сложит ли он вместе все кусочки головоломки, разрешит ли загадку заболевания и сможет ли назначить максимально эффективное и безопасное лечение, сохранив тем самым самое дорогое для каждого человека — жизнь.

Литература:

1. РОО МО «Помощь больным муковисцидозом». Электронный ресурс. Режим доступа: <https://cfmo.ru/>
2. Ammann R. W. Alcohol- and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects. NY: McGraw-Hill, 1992. P. 253–272.
3. Ardengh J. C., Malheiros C. A., Rahal F., Pereira V., Ganc A. J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. Vol. 56, No 1. P. 27–31.
4. Arif S., Moore F., Marks K., Bouckenooghe T., Dayan C. M., et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 2112–2119.
5. Augarten A., Ben Tov A., Madgar I., Barak A., Akons H., et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 20. P. 164–168.
6. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172. P. R131–R141.
7. Blanco G., Gesuale C., Varanese M., Monteleone G., Paoluzi O. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. Электронный документ. Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7>
8. Borowitz D., Stevens C., Brettman L. R., Champion M., Wilschanski M., Thompson H.; Liprotamase 767 Study Group. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54. P. 248–257.
9. Byrne M. F., Lee J. K., Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, No 47. P. 6296–6313.
10. Carrier Testing for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 2019. Электронный документ. Режим доступа: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Carrier-Testing-for-Cystic-Fibrosis>

11. Castellani C., Duff A., Bell S., Heijerman H., Munck A., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17, No 2. P. 153–178.
12. Chamnan P., Shine B. S., Haworth C. S., Bilton D., Adler A. I. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, No 2. P. 311–316.
13. Coyle W. J., Pineau B. C., Tarnasky P., Knappe W. L., Aabakken L., Hoffman B. J., Cunningham J. T., Hawes R. H., Cotton P. B. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy.* 2002. Vol. 34, No 8. P. 617–623.
14. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR structure and regulation. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/cftr-structure-and-regulation/>
15. Cystic Fibrosis Foundation. PATIENT REGISTRY HIGHLIGHTS. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf>
16. DiMagno M. J., Lee S. H., Hao Y., Zhou S. Y., McKenna B. J., Owyang C. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. P. 665–681.
17. DiMagno M. J., Lee S. H., Owyang C., Zhou S. Y. Inhibition of acinar apoptosis occurs during acute pancreatitis in the human homologue DeltaF508 cystic fibrosis mouse. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. Vol. 299. P. G400–G412.
18. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 120. P. 682–707.
19. Galli F., Battistoni A., Gambari R., Pompella A., Bragonzi A., Pilolli F., Iuliano L., Piroddi M., Dechecchi M. C., Cabrini G. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822, No 5. P. 690–713.
20. Gibson-Corley K., Meyerholz D., Engelhardt J. Pancreatic Pathophysiology in Cystic Fibrosis. *J. Pathol.* 2016. Vol. 238, No 2. P. 311–320.
21. Graff G.R., Maguiness K., McNamara J., Morton R., Boyd D., Beckmann K., Bennett D. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin. Ther.* 2010. Vol. 32, No 1. P. 89–103.
22. Guo J. H., Chen H., Ruan Y. C., Zhang X. L., Zhang X. H., Fok K. L., Tsang L. L., Yu M. K., Huang W. Q., Sun X., Chung Y. W., Jiang X., Sohma Y., Chan H. C. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nat. Commun.* 2014. Vol. 15, No 5. P. 4420.
23. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34, No 1. P. 33–38.
24. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015. Vol. 15. P. S13–S17.
25. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71. P. 50–61.
26. Kaw M., Brodmerkel G. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 27. P. 157–162.
27. Keller J., Layer P. Idiopathic chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 22, No 1. P. 105–113.
28. Ko S. B., Azuma S., Yoshikawa T., Yamamoto A., Kyokane K., Ko M. S., Ishiguro H. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Front. Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 415.
29. Kopelman H., Corey M., Gaskin K., Durie P., Weizman Z., Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology.* 1988. Vol. 95, No 2. P. 349–355.
30. Kopelman H., Durie P., Gaskin K., Weizman Z., Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *New Engl. J. Med.* 1985. Vol. 312, No 6. P. 329–334.
31. Lanng S., Thorsteinsson B., Erichsen G., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1991. Vol. 66, No 5. P. 612–616.
32. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H., Hemi R., Efrati O., Modan-Moses D. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 110, No 3. P. 276–284.
33. 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.
34. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107, No 5. P. 1481–1487.
35. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. *Mol. Membr. Biol.* 2014. Vol. 31. P. 1–16.
36. Madacsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca^{2+} signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1585.
37. Mansour G. Cystic fibrosis. Hospital Medicine. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/cystic-fibrosis-3/>
38. Meyerholz D. K., Stoltz D. A., Pezzulo A. A., Welsh M. J. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. *Amer. J. Pathol.* 2010. Vol. 176, No 3. P. 1377–1389.
39. Milla C. E., Warwick W. J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline.

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162, No 3, Pt. 1. P. 891–895.
40. Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, No 9. P. 1626–1631.
 41. Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H. F., Beall R. J., et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999. Vol. 45, No 1. P. 61–73.
 42. Nathan B. M., Laguna T., Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17, No 4. P. 335–341.
 43. Ode K. L., Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1, No 1. P. 52–58.
 44. Olivier A. K., Gibson-Corley K. N., Meyerholz D. K. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol.* 2015. Vol. 308. P. G459–G471.
 45. Pedersen N.T., Andersen B.N., Pedersen G., Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen: a retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. P. 925–931.
 46. Pranke I., Golec A., Hinzpeter A., Edelman A., Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 121.
 47. Quon B. S., Rowe S. M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016. Vol. 352. P. i859.
 48. Robles-Diaz G., Vargas F., Uscanga L., Castilo C. F. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas.* 1989. Vol. 5. P. 479–483.
 49. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 11. CD008227.
 50. Stecenko A. A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. P. 611–615.
 51. Stern R. C., Eisenberg J. D., Wagener J. S., Ahrens R., Rock M., doPico G., Orenstein D. M. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 1932–1938.
 52. Thomson H. J. Acute pancreatitis in north and north-east Scotland. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1985. Vol. 30. P. 104–111.
 53. Trapnell B. C., Maguiness K., Graff G. R., Boyd D., Beckmann K., Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8. P. 370–377.
 54. Trapnell B. C., Strausbaugh S. D., Woo M. S., Tong S. Y., Silber S. A., Mulberg A. E., Leitz G. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. P. 350–356.
 55. Tucker J. A., Spock A., Spicer S. S., Shelburne J. D., Bradford W. Inspissation of pancreatic zymogen material in cystic fibrosis. *Ultrastruct. Pathol.* 2003. Vol. 27, No 5. P. 323–335.
 56. Veit G., Avramescu R. G., Chiang A. N., Houck S. A., Cai Z., et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016. Vol. 27, No 3. P. 424–433.
 57. Wilschanski M., Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. Vol. 3, No 5. P. a009746.
 58. Yaochite J.N., Caliarri-Oliveira C., Davanso M. R., Carlos D., Malmegrim K. C., Cardoso C. R., Ramalho L. N., Palma P. V., da Silva J. S., Cunha F. Q., Covas D. T., Voltarelli J. C. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. *Immunobiology.* 2013. Vol. 218, No 3. P. 338–352.

УДК 616.37-002-021.3-036.65]-055.2-053.82.001.15

doi: 10.33149/vkr.2020.03.08

RU Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка

**Н. Б. Губергриц¹, Н. Е. Моногарова², Н. В. Беляева¹,
А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. А. Шпак³,
Е. Л. Бахчеван⁴, А. А. Бурка⁵**

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Киевская городская клиническая больница № 7, Украина

⁴Немецкий диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина

⁵Детская городская поликлиника № 38, Москва, Россия

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия

Статья представляет сложный клинический случай идиопатического рецидивирующего панкреатита у молодой женщины 23 лет. Основным клиническим проявлением заболевания являлась острая интенсивная рецидивирующая абдоминальная боль. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться, и интенсивность абдоминальной боли нарастала. Назначение заместительной ферментной терапии в адекватной дозировке позволило увеличить длительность периодов ремиссии. Дифференциальный диагноз и проведение дополнительных лабораторно-инструментальных исследований позволили определить причину рецидивирующего панкреатита и подтвердить диагноз муковисцидоза с преимущественным

поражением поджелудочной железы. Отличительной особенностью данного клинического случая является диагностика наследственного заболевания — муковисцидоза — во взрослом возрасте, отсутствие яркой клинической симптоматики вовлечения в патологический процесс легких, а также отставания в физическом и половом развитии, признаков мальнутриции. Диагноз муковисцидоза подтвержден немецкими специалистами. В настоящее время пациентка продолжает лечение в немецкой клинике.

В статье также приведены современные данные об идиопатическом панкреатите, рассмотрен диагностический алгоритм, предназначенный для выявления причины заболевания. Представлены этиология, патогенетические механизмы возникновения муковисцидоза, изложены известные типы мутаций гена *CFTR*, обуславливающие развитие заболевания, а также принципы проведения заместительной ферментной терапии у больных муковисцидозом. Представлены данные доказательной медицины, раскрывающие эффективность и безопасность приема панкреатин-содержащих ферментных препаратов в коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

УДК 616.37-002-021.3-036.65J-055.2-053.82.001.15

doi: 10.33149/vkr.2020.03.08

UA Ідіопатичний рецидивуючий панкреатит у молодій жінки: несподівана розгадка

Н. Б. Губергриц¹, Н. Є. Моногарова², Н. В. Беляєва¹, А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. О. Шпак³, О. Л. Бахчеван⁴, О. О. Бурка⁵

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Україна

³Київська міська клінічна лікарня № 7, Україна

⁴Німецький діагностичний центр Святого Павла, Одеса, Україна

⁵Дитяча міська поліклініка № 38, Москва, Росія

Ключові слова: ідіопатичний рецидивуючий панкреатит, абдомінальний біль, муковисцидоз, діагностика, замісна ферментна терапія

Стаття представляє складний клінічний випадок ідіопатичного рецидивуючого панкреатиту у молодій жінки 23 років. Основним клінічним проявом захворювання був гострий інтенсивний рецидивуючий абдомінальний біль. Незважаючи на проведену симптоматичну терапію, стан пацієнтки продовжував погіршуватися, та інтенсивність абдомінального болю зростала. Призначення замісної ферментної терапії в адекватному дозуванні дозволило збільшити тривалість періодів ремісії. Диференціальний діагноз і проведення додаткових лабораторно-інструментальних досліджень дозволили визначити причину рецидивуючого панкреатиту і підтвердити діагноз муковисцидозу з переважним ураженням підшлункової залози. Відмінною особливістю даного клінічного випадку є діагностика спадкового захворювання — муковисцидозу — в дорослому віці, відсутність яскравої клінічної симптоматики залучення в патологічний процес легень, а також відставання у фізичному і

статевому розвитку, ознак мальнутриції. Діагноз муковисцидозу підтверджений німецькими фахівцями. Наразі пацієнтка продовжує лікування у німецькій клініці.

У статті також наведено сучасні дані про ідіопатичний панкреатит, розглянуто діагностичний алгоритм, призначений для виявлення причини захворювання. Представлені етіологія, патогенетичні механізми виникнення муковисцидозу, викладені відомі типи мутацій гена *CFTR*, що обумовлюють розвиток захворювання, а також принципи проведення замісної ферментної терапії у хворих на муковисцидоз. Наведені дані доказової медицини, які розкривають ефективність і безпеку прийому ферментних препаратів, що містять панкреатин, у корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

EN Idiopathic recurrent pancreatitis in a young woman: unexpected clue

N. B. Gubergrits¹, N. Ye. Monogarova², N. V. Byelyayeva¹, A. A. Zeynalova², P. G. Fomenko², S. A. Shpak³, E. L. Bakhchevan⁴, A. A. Burka⁵

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Ukraine

³Kyiv City Clinical Hospital No 7, Ukraine

⁴German St. Paul Diagnostic Center, Odessa, Ukraine

⁵Children's City Polyclinic No 38, Moscow, Russia

Key words: idiopathic recurrent pancreatitis, abdominal pain, cystic fibrosis, diagnosis, enzyme replacement therapy

The article presents a complex clinical case of idiopathic recurrent pancreatitis in a young woman, 23 years old. The main clinical manifestation of the disease was acute, intense, recurrent abdominal pain. Despite ongoing symptomatic therapy, the patient's condition had been worsened, and the intensity of abdominal pain increased. Adequate dosage of the enzyme replacement therapy allowed increasing the duration of remission. Differential diagnosis, additional laboratory and instrumental studies allowed determining the cause of recurrent pancreatitis and confirming the diagnosis of cystic fibrosis with a primary lesion of the pancreas. A distinctive feature of this clinical case is the diagnosis of a hereditary cystic fibrosis disease in adulthood, the absence of clinical symptoms of lungs' involvement in the pathological process, as well as the absence of underdevelopment, malnutrition. The diagnosis of cystic fibrosis is confirmed by German specialists; currently, the patient continues treatment in a German clinic.

The article presents current data on idiopathic pancreatitis, discusses a diagnostic algorithm for identification of the cause of the disease. The etiology, pathogenetic mechanisms of cystic fibrosis occurrence are considered, the known types of *CFTR* gene mutations, causing the development of the disease, as well as the principles of replacement enzyme therapy in patients with cystic fibrosis are described. Evidence-based medicine data are presented, revealing the efficacy and safety of taking enzyme preparations in the correction of the exocrine pancreatic insufficiency.

Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок)

О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка

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

Ключові слова: мікробіота кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічний синдром, стеатоз підшлункової залози, пробіотики, Опефера

Вступ

Упродовж останніх років лікарям різних спеціальностей, а особливо загальної практики, досить часто доводиться працювати з пацієнтами із коморбідними станами. Багатьма науковцями було відмічено, що найбільш частою комбінацією нозологічних форм та станів у пацієнтів віком понад 40 років є поєднання цукрового діабету (ЦД), ожиріння, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, гіперурикемії, хоча дана комбінація останнім часом значно «помолодшала». Неінфекційні захворювання є серйозною глобальною проблемою людства. Метаболічний синдром (МС), серцево-судинні захворювання, ЦД 2-го типу, ожиріння та їхні ускладнення призводять до збільшення летальності та зниження якості життя пацієнтів. Учені всього світу намагаються віднайти способи раннього діагностування та «ідеальну точку прикладання» саме на ту ланку патогенезу, що запускає весь каскад патологічних реакцій. Адже превенція передбачає в собі зменшення кількості захворювань та має своєрідний «антиейджинг»-ефект.

Покращення здоров'я людини через модуляцію мікробіоти – стратегія, яка швидко набуває популярності та є частиною комплексного підходу у формуванні здорового способу життя. Спроможність досягнення змін у композиції мікробіоти та її метаболічних характеристиках завдяки дієтичним та іншим втручанням відкриває багато нових можливостей для збереження здоров'я та лікування різноманітних захворювань.

Сучасні наукові дані свідчать про те, що між мікрофлорою кишечника та хронічними патологіями існує тісний взаємозв'язок [2]. Доведено роль кишкової мікробіоти у розвитку таких захворювань, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), ожиріння, стеатоз підшлункової залози (ПЗ), МС, встановлені причинні паралелі між порушенням мікробіоценозу кишечника, дисбалансом імунної системи, та інші [3, 5, 8]. Мікробіота має різноманітні важливі функції, ефект яких

проявляється як на місцевому, так і системному рівні. Це бар'єрна, захисна, метаболічна, імуномодуюча, трофічна функції [4, 6]. До важливої ролі мікробіоценозу також належить метаболізм білків, жирів та вуглеводів, всієї клітковини, підтримка водно-сольового балансу, обмін холестерину і білірубину, синтез вітамінів, гормонів, стимулювання імунної системи, синтез імуноглобулінів і продукція цитокінів, участь у протипухлинному захисті, детоксикації екзогенних та ендогенних субстратів [1].

Терапія НАЖХП, стеатозу ПЗ, МС повинна бути спрямована насамперед на фактори, що сприяють їхньому розвитку та прогресуванню. Враховуючи новітні дані досліджень, що роль мікрофлори кишечника в патогенезі МС є виправданою, використання засобів, що впливають на цю ланку, обґрунтоване [7]. Перспективним методом лікування таких захворювань є призначення пре- та пробіотиків для модифікації мікробіоти кишечника, використання пре- та постбіотиків у комплексі з дієтою впливає на мікробіоту шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також забезпечує місцеві та системні позитивні ефекти для людського організму. Організм людини населяє багато бактерій, які беруть участь у підтримці гомеостазу наших органів і систем. Їх життєдіяльність сприяє збереженню здоров'я людини, а дисбаланс призводить до найрізноманітніших патологій. Хоча медицина досягла неймовірного розвитку, зрозуміти та дізнатись до кінця, які процеси ініціюють та підтримують бактерії, а також як ними керувати, поки не вдалося. Тому дане питання потребує глибокого і різностороннього опрацювання з метою покращення діагностики та забезпечення ефективних підходів до лікування, а також уникнення розвитку асоційованих захворювань.

Мета роботи: покращення перебігу НАЖХП та стеатозу ПЗ при впливі на мікробіоту кишечника пацієнта.

Матеріал і методи. У даній статті проаналізовано випадок покращення перебігу НАЖХП та стеатозу

ПЗ при впливі на мікробіоту пацієнта. Проведено системний аналіз, бібліосемантику та аналіз випадку захворювання конкретного хворого. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації.

Опис клінічного спостереження. Пацієнт К., 44 роки, звернувся за амбулаторною допомогою на кафедру терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького зі скаргами на надмірну масу тіла, часте переїдання, закрепи, періодичне здуття живота та дискомфорт, збільшення маси тіла впродовж року на 15 кг. Дані симптоми погіршували якість життя досліджуваної особи та створювали естетичний дискомфорт, що впливало на його психоемоційний стан.

Після первинного огляду (вересень 2019 р.) дано-му хворому було виконано ряд клініко-лабораторних та інструментальних обстежень згідно зі стандартами для хворих із патологією органів ШКТ, проведено диференційну діагностику з метою встановлення достовірного діагнозу. Додатково були призначені тести, що оцінювали якість життя хворого та психоемоційний стан. До моменту звернення пацієнт не отримував лікування з приводу будь-яких захворювань. Супутніх захворювань не мав.

Антропометрія: пацієнт К. гіперстенічної конституції, зріст 172 см, маса тіла 105 кг. Індекс маси тіла (ІМТ) — 35,47 кг/м². Об'єм талії (ОТ) — 111 см, об'єм стегон (ОС) — 110 см, та їх співвідношення ОТ/ОС — 1,01. Згідно класифікації ІМТ ВООЗ було встановлено ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Сімейний анамнез обтяжений: у матері, а також у старшого брата — ішемічна хвороба серця, ЦД 2-го типу, надмірна маса тіла. Артеріальний тиск 130/85 мм рт. ст., пульс — 72 уд./хв, тони серця ритмічні.

Лабораторні показники: загальний аналіз крові, сечі, електроліти крові в межах нормативних значень. Біохімічний аналіз крові — підвищений рівень аланінамінотрансферази до 52 Од/л, аспартатамінотрансферази до 46 Од/л, γ -глутамілтранспептидази до 39 Од/л. Ліпідограма: підвищені показники загально-го холестерину до 6,59 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності — до 3,83 ммоль/л, тригліцериди — 2,19 ммоль/л, знижена кількість холестерину ліпопротеїнів високої щільності — 0,76 ммоль/л. Коefіцієнт атерогенності — 6,36, HbA1c — 6,03%. При проведенні тесту толерантності до глюкози показник натще складав 6,7 ммоль/л, через дві години — 8,01 ммоль/л. Індекс НОМА — 4,6.

Інструментальні методи обстеження: рентгенографія органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження нирок, сечового міхура, селезінки без патологічних змін. Ультразвукове дослідження печінки: розміри: права частка — 139,0 мм, ліва частка — 62,0 мм; хвостата частина — 31,0 мм. Не виступає з-під краю реберної дуги; ехогенність підвищена; структура однорідна; дрібнозерниста, судинний малюнок фрагментований. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, *v. portae* — 12,5 мм; *d. choledochus* — 3,0 мм; кровоплин у портальній вені гепатопетальний, швидкість 20 см/с. При проведенні еластометрії паренхіми печінки була визначена її жорсткість F1

(1–1,6 м/с) за шкалою METAVIR, що відповідає фіброзу легкого ступеня. Підшлункова залоза: контури нечіткі, рівні; ехогенність дифузно підвищена; структура однорідна; грубозерниста; розміри: голівка — 34,0 мм, тіло — 26,0 мм, хвіст — 31,0 мм; збільшена; вірсунгова протока не розширена. Жовчний міхур: розміри 74,0×32,0 мм, розташований типово, овоїдної форми, не деформований. Стінки ущільнені, не потовщені, в просвіті конкрементів не виявлено.

Пацієнту також було проведено ¹³C-метацетиновий дихальний тест для визначення функціональної здатності печінки. За результатами тесту можна зробити висновок не тільки про наявність або відсутність печінкової недостатності, а й класифікувати її на нециротичну та циротичну, встановити ступінь її виразності (відповідно до критеріїв Child — Pugh). До того ж тест дозволяє визначити відсоток функціонуючих гепатоцитів, що неможливо при використанні інших методів дослідження функції печінки. Результати тесту показали значне зниження функціональної активності гепатоцитів. Пацієнту також було проведено аналіз мікробіому кишечника (дослідження методом полімеразно-ланцюгової реакції). Результат тесту показав, що у пацієнта є кандидоз кишечника, дисбіоз.

Після комплексного обстеження було встановлено діагноз: аліментарно-конституційне ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Вторинна інсулінорезистентність. Порушення толерантності до глюкози. Дисліпідемія. Неалкогольний стеатогепатит. Стеатоз підшлункової залози. Кандидоз кишечника. Дисбіоз.

Хворому були надані рекомендації щодо зміни стилю життя та раціонального харчування. Також додатково робився акцент на мікробіом пацієнта. **Для корекції виявлених дисбіотичних змін використовували про- та пребіотик (синбіотик) Опефера® (World Medicine), який не має аналогів на українському ринку. Цей препарат обрали через унікальне оригінальне поєднання складових у кожній капсулі.**

Опефера® — комбінований пробіотик, який містить живі ліофілізовані бактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*), сухий екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla L.*), інулін. Лакто- та біфідобактерії у складі Опефера® мають високу антагоністичну активність проти широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, пригнічують життєдіяльність стафілококів, шигел, ротавірусів, протей, ентеропатогенної кишкової палички, деяких дріжджоподібних грибів, запобігають їхньої адгезії до слизової оболонки кишечника. Лакто- та біфідобактерії створюють сприятливі умови для розвитку корисної мікрофлори кишечника, підтримують і регулюють фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори, сприяють нормалізації мікробіоценозу ШКТ, а також підвищують неспецифічну резистентність організму, мають імуномодулюючі властивості, синтезують амінокислоти, вітаміни (К, групи В, зокрема пантотенову кислоту), які сприяють всмоктуванню заліза, кальцію, вітаміну D.

Лакто- і біфідобактерії активізують пристінкове травлення, беруть участь у ферментативному розщепленні білків, жирів, вуглеводів та процесах метаболізму жовчних кислот і холестерину. Кисле середовище, яке створюють лактобактерії, сприяє розвитку біфідобактерій, що становлять 85–95% кишкової мікрофлори організму. *Streptococcus thermophilus* має максимальну лактазну активність і синтезує полісахариди, які є необхідним компонентом для росту лактобактерій. Отже ці види бактерій проявляють симбіоз, компенсують метаболізм і стимулюють ріст один одного. *Saccharomyces boulardii* при проходженні через ШКТ чинять біологічну захисну дію щодо нормальної кишкової мікрофлори. Генетично зумовлена стійкість *Saccharomyces boulardii* до дії антибіотиків дозволяє застосовувати їх одночасно з антибіотиками для захисту нормального мікробіоценозу кишечника. Екстракт квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) містить ефірну олію, до складу якої входить хамазулен, прохамазулен, інші терпени та сесквітерпени, а також флавоноїди, полісахариди, макро- та мікроелементи, каротин, аскорбінова кислота, β -ситостерин, холін, органічні кислоти. Цей комплекс біологічно активних речовин має спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, в'язучі, потогінні, жовчогінні та седативні властивості, підвищує секрецію травних залоз, покращує апетит, усуває спазми кишечника, пригнічує процеси бродіння, поліпшує функціональний стан ШКТ. Інулін — рослинний полісахарид, полімер D-фруктози, який позитивно впливає на функціональний стан мікрофлори ШКТ та як пребіотик стимулює ріст сахаролітичної мікрофлори. Інулін має широкий спектр впливу, а саме підвищує імунітет, запускає захисні механізми; має гепатопротекторні властивості, відновлює клітини печінки; виводить з організму радіонукліди і важкі метали; бере участь у ліпідному обміні, сприяє схудненню; прискорює процес травлення і виведення калових мас, запобігаючи запорам і процесам гниття; бере участь в обміні вуглеводів; зменшує інтоксикацію; виводить токсини, патогенні мікроорганізми, гриби, шлаки; знижує ризик утворення різного роду пухлин; регулює рівень фосfolіпідів, тригліцеридів і холестерину у крові; покращує засвоєння вітамінів і мінералів.

У даному випадку нам вдалося актуальним лікування дисбіотичних явищ і полінутрієнтних порушень. Оскільки патогенетично обґрунтованим є застосування в комплексному лікуванні таких хворих про- та пребіотичних препаратів, які сприяють нормалізації складу мікробіоценозу товстої кишки та відновленню функцій корисної мікрофлори, було призначено симбіотичний комплекс Опефера® по 1 капсулі 3 рази на день, тривалістю на 6 місяців. Протягом динамічного спостереження (6 місяців) були зафіксовані позитивні зміни з боку лабораторних, інструментальних показників, антропометричних вимірювань (зменшення маси тіла, ОТ, ОС, їх співвідношення) та покращення загального стану пацієнта (оцінка якості життя згідно з анкетною-опитувальником SF-36 у порівнянні з моментом, коли особа вперше звернулася на консультацію).

Отже, аналізуючи даний клінічний випадок, можемо зробити висновок про позитивний вплив пре-, пробіотиків на мікробіом, а того, зі свого боку, на патогенез МС. Важливим є той факт, що основний акцент був зроблений на покращенні мікробіому кишечника. Отже подальші дослідження у даному напрямку можуть попередити захворювання на

Впродовж динамічного спостереження (6 місяців) були відмічені позитивні зміни з боку клінічних проявів (відсутність метеоризму та закрепів) та антропометричних вимірювань (зменшення маси тіла на 8 кг, ОТ на 9 см, ОС на 6 см, їх співвідношення до 0,98); покращення загального стану пацієнта (оцінка якості життя згідно з анкетною-опитувальником SF-36 у порівнянні з відповідями на першому візиті); істотні зміни лабораторних даних (нормалізація біохімічних показників печінки та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності до 0,98 ммоль/л з одночасним зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності до 2,9 ммоль/л), інструментальних показників (підвищення функціональної здатності печінки за результатами контрольного метацетинового дихального тесту; повторний аналіз мікробіому, за даними полімеразно-ланцюгової реакції, показав суттєве покращення та відсутність кандидозу).

Результати і обговорення. В даному клінічному випадку особа К., 44 роки, звернулася за амбулаторною допомогою на кафедру терапії № 1 та медичної діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького зі скаргами на надмірну масу тіла, часте переїдання, закреп, метеоризм та флатуленцію, збільшення маси тіла впродовж року на 15 кг. Дані симптоми погіршували якість життя досліджуваної особи та створювали естетичний дискомфорт, що впливало на його психоемоційний стан. Після первинного огляду даному хворому було проведено ряд клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а також диференційну діагностику з метою верифікації діагнозу. Додатково було проведені тести, що оцінювали якість життя хворого та психоемоційний стан. До моменту звернення пацієнт не отримував лікування з приводу будь-яких захворювань.

Після комплексного обстеження було встановлено діагноз: аліментарно-конституційне ожиріння II ступеня, абдомінальний тип. Вторинна інсулінорезистентність. Порушення толерантності до глюкози. Дисліпідемія. Неалкогольний стеатогепатит. Стеатоз підшлункової залози. Кандидоз. Дисбіоз.

Пацієнт отримав відповідні рекомендації щодо змін способу та стилю життя, а також вказівки з раціонального харчування.

ранніх стадіях і уникнути незворотних змін та ускладнень у пацієнтів із коморбідністю.

Висновок. При виявленні складових МС та встановленні діагнозу лікар повинен переконати пацієнта, що разом вони є командою у боротьбі з хворобою, допомогти усвідомити, що відмова від шкідливих звичок, схуднення, раціональне харчування, збільшення

ОПЕФЕРА

Дітям
з 1 року життя

ПРОБІОТИК + ПРЕБІОТИК¹

Ліофілізовані бактерії
 $1,94 \times 10^9$ КУО

20 капсул

Лакто- та біфідобактерії
+ *Saccharomyces boulardii*

Інулін
+ ромашка

50 мг
Екстракт ромашки аптечної

65 мг
Saccharomyces boulardii

Інулін
200 мг

Без глютену та лактози¹



- **Нормалізує** склад кишкової мікрофлори
- **Запобігає** розвитку дисбіозу, гастроентериту, диспепсії; діареї (пов'язаних з прийомом антибіотиків, т. ч. при ерадикації *Helicobacter pylori*); алергічних станів
- **Підтримує** нормальний баланс вагінальної мікрофлори
- **Сприяє** підвищенню імунітету, толерантності до лактози молока, покращенню мікрофлори шкіри

¹ Науково-експертна оцінка дієтичної добавки «Опєфера» №73 від 30.10.2019 р.

ОПЕФЕРА. Склад: 1 капсула тверда містить основні речовини: живі ліофілізовані бактерії – $1,94 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus rhamnosus* – $0,5 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus plantarum* – $0,2 \times 10^9$ КУО; *Streptococcus thermophilus* – $0,5 \times 10^9$ КУО; *Lactobacillus acidophilus* – $0,5 \times 10^9$ КУО; *Bifidobacterium spp.* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) – $0,24 \times 10^9$ КУО; *Saccharomyces boulardii* – 65 мг; сухий екстракт квіток ромашки аптечної – 50 мг; інулін – 200 мг. **Особливості щодо застосування:** капсули вживати після прийому їжі, запивати невеликою кількістю питної води кімнатної температури. Якщо дитині або дорослій особі важко проковтнути капсулу, її можна розкрити та розчинити вміст в столовій ложці (15 мл) кип'яченої питної води кімнатної температури. Отримана суміш зберігати не підлягає. Інтервал між прийомом ОПЕФЕРИ та антибіотиків має становити не менше 3 годин. Зазвичай курс споживання становить 3-4 тижні, визначається індивідуально. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не є лікарським засобом. Без ГМО. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів. **Форма випуску:** капсули тверді; №20 у блистерах, у картонній коробці. **Умови зберігання:** зберігати за температури не вище 18 °С у оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці. **Виробник:** «КЕНДІЛІД», Болгарія. **Заявник:** УОРІД МЕДИЦИН ЕВРОПА ЕООД, Болгарія. **Науково-експертна оцінка ДП** «Державний науково-дослідний центр з проблем дієти харчування» МОЗ України №73 від 30.10.2019 р. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

фізичних навантажень допоможуть не лише подовжити, але й покращити якість його життя. І лише у разі виникнення потреби підбір адекватних медикаментозних засобів у профілактичних чи терапевтичних дозах — метформін, антигіпертензивні засоби, статини — дозволить знизити ризик розвитку пов'язаних з МС захворювань та їх ускладнень.

Даний клінічний випадок підкреслює актуальність цієї проблеми у медичній практиці та доцільність подальших досліджень у даній галузі. Вплив мікробіому на організм є значним, і коригування порушень з його боку може знизити ризик розвитку асоційованих із ним захворювань. Адже пацієнти з НАЖХП, стеатозом ПЗ, ожирінням

мають підвищений ризик виникнення різноманітних ускладнень. Тому попередження та коригування на ранніх стадіях даних патологій зменшить відсоток смертності та покращить якість життя пацієнтів.

Отримані результати є обґрунтованим доцільності застосування синбіотику Опефера® для лікування та профілактики ожиріння. Отже в арсеналі лікаря-практика є ефективний та безпечний продукт. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: *дорослим та дітям віком від 12 років*: по 1-2 капсули 1-3 рази на добу; *дітям від 1-го до 3 років*: по 1 капсулі 1-2 рази на добу; *дітям від 3 до 12 років*: по 1 капсулі 1-3 рази на добу. Індивідуальна тривалість лікування від 1 місяця і довше.

Література:

1. Боднар П. М., Литвиненко К. О. Метаболіти кишкової мікрофлори та неалкогольна жирова хвороба печінки (сучасні етіопатогенетичні аспекти). *Сімейна медицина*. 2014. № 3. С. 80–82.
2. Aron-Wisnewsky J., Vigiotti C., Witjes J., Le P., Holleboom A. G., Verheij J., Nieuwdorp M., Clément K. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 17, No 5. P. 279–297.
3. Campo L., Eiseler S., Apfel T., Pysopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019. Vol. 7, No 1. P. 56–60.
4. Gensollen T., Iyer S. S., Kasper D. L., Blumberg R. S. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016. Vol. 352 (6285). P. 539–544.
5. Jasirwan C. O. M., Lesmana C. R. A., Hasan I., Sulaiman A. S., Gani R. A. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2019. Vol. 38, No 3. P. 81–88.
6. Linares D. M., Ross P., Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut. *Bioengineered*. 2016. Vol. 7. P. 11–20.
7. Liu Q., Liu S., Chen L., Zhao Z., Du S., Dong Q., Xin Y., Xuan S. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 18, No 3. P. 1935–1944.
8. Zhu L., Baker R., Baker S. Gut microbiome and non-alcoholic fatty liver diseases. *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 77. P. 245–251.

УДК 616.36+616.37-003.826-008.9-085.246.1-036

doi: 10.33149/vkp.2020.03.09

UA **Метаболічний тандем: неалкогольна жирова хвороба печінки та стеатоз підшлункової залози; терапевтична значущість пробіотиків (клінічний випадок)**

О. О. Бондаренко, М. І. Сорочка

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

Ключові слова: мікробіота кишечника, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, ожиріння, метаболічний синдром, стеатоз підшлункової залози, пробіотики, Опефера

Неінфекційні захворювання є серйозною глобальною проблемою людства. Метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння та їх ускладнення призводять до збільшення летальності та зниження якості життя пацієнта. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) наразі визнана однією із найчастіших причин розвитку хронічної патології печінки в усьому світі. Сучасні наукові дані свідчать про те, що між мікрофлорою кишечника та хронічними патологіями існує тісний взаємозв'язок. Результати досліджень встановили наявність причинно-наслідкових паралелей між порушенням мікробіоценозу кишечника, дисбалансом

імунної системи, а також в одній із ключових патогенетичних ролей в розвитку і прогресуванні НАЖХП, стеатозу підшлункової залози, що підвищує кишкову проникність, знижує захисні властивості слизового бар'єру, посилює транслокацію мікроорганізмів у системний кровоплин. Оскільки на даний час не розроблено загальноприйнятих підходів до діагностики та лікування пацієнтів з НАЖХП, метаболічним синдромом, терапія таких пацієнтів повинна бути спрямована насамперед на фактори, що сприяють їхньому розвитку та прогресуванню. Враховуючи новітні дані досліджень, що роль мікрофлори кишечника в патогенезі метаболічного синдрому є виправданою, використання засобів, які впливають на цю ланку, є обґрунтованим. Перспективним методом лікування таких захворювань є призначення пре- та пробіотиків для модифікації мікробіоти кишечника.

У даній статті проаналізовано випадок покращення перебігу НАЖХП в коморбідності зі стеатозом підшлункової залози при впливі на мікробіоту пацієнта. Проведено системний аналіз, бібліосемантику та аналіз випадку захворювання конкретного хворого. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації. Наведений клінічний випадок підкреслює актуальність даної проблеми у медичній практиці та доцільність подальших досліджень у цій галузі. Вплив мікробіому на організм є вельми значущим, і коригування порушень з його боку може знизити ризик розвитку асоційованих із ним захворювань. Тому попередження та коригування на ранніх стадіях даних патологій зменшить відсоток смертності та покращить якість життя пацієнтів.

УДК 616.36+616.37)-003.826-008.9-085.246.1-036
doi: 10.33149/vkr.2020.03.09

RU **Метаболический тандем: неалкогольная жировая болезнь печени и стеатоз поджелудочной железы; терапевтическая значимость пробиотиков (клинический случай)**

О. А. Бондаренко, М. И. Сорочка

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

Ключевые слова: микробиота кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром, стеатоз поджелудочной железы, пробиотики, Опефера

Неинфекционные заболевания являются серьезной глобальной проблемой человечества. Метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, ожирение и их осложнения приводят к увеличению летальности и снижению качества жизни пациентов. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время признана одной из наиболее частых причин развития хронической патологии печени во всем мире. Современные научные данные свидетельствуют о том, что между микрофлорой кишечника и хроническими патологиями существует тесная взаимосвязь. Результаты исследований установили наличие причинно-следственных связей между нарушением микробиоценоза кишечника, дисбалансом иммунной системы, а также в одной из ключевых патогенетических ролей в развитии и прогрессировании НАЖБП, стеатоза поджелудочной железы, повышающего кишечную проницаемость, снижающего защитные свойства слизистого барьера, усиливающего транслокацию микроорганизмов в системный кровоток. Так как в настоящее время не разработано общепринятых подходов к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП, метаболическим синдромом, терапия таких пациентов должна быть направлена прежде всего на факторы, способствующие их развитию и прогрессированию. Учитывая новейшие данные исследований, роль микрофлоры кишечника в патогенезе метаболического синдрома оправдана, использование средств, влияющих на это звено, обосновано. Перспективным методом лечения таких заболеваний является назначение пре- и пробиотиков для модификации микробиоты кишечника.

В данной статье проанализирован случай улучшения течения НАЖБП в коморбидности со стеатозом поджелудочной железы при воздействии на микробиоту пациента. Проведен системный анализ, библиосемантика и анализ случая заболевания конкретного больного. Поиск источников осуществлялся с помощью научно-статистической базы данных медицинской информации. Данный клинический случай подчеркивает актуальность изложенной проблемы в медицинской практике и целесообразность дальнейших исследований в данной области. Влияние микробиома на организм является значительным, и корректировка нару-

шений может снизить риск развития ассоциированных с таким состоянием заболеваний. Поэтому профилактика и терапия дисбиотических нарушений на ранних стадиях обозначенных патологий уменьшит процент осложнений, смертности и значительно улучшит качество жизни пациентов.

EN **Metabolic tandem: non-alcoholic fatty liver disease and pancreatic steatosis; therapeutic significance of probiotics (clinical case)**

O. O. Bondarenko, M. I. Sorochka

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Key words: gut microbiota, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, metabolic syndrome, pancreatic steatosis, probiotics, Opefera

Non-communicable diseases are a serious global problem for humanity. Metabolic syndrome, cardiovascular disease, type 2 diabetes, obesity, and their complications lead to increased mortality and reduce quality of patients' life. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently recognized as one of the most common causes of chronic liver disease worldwide. Current scientific evidence suggests that there is a close relationship between the gut microbiota and chronic pathologies. The results of studies have established the existence of cause and effect relations between impaired microbio-cenosis of the intestine, imbalance of the immune system, as well as in one of the key pathogenetic roles in the development and progression of NAFLD, pancreatic steatosis, increasing intestinal permeability, reducing the protective properties of mucosa, enhancing translocation of microorganisms into the systemic circulation. As no conventional approaches to the diagnosis and treatment of patients with NAFLD and metabolic syndrome have been developed at present, the therapy of such patients should be directed, first of all, to factors that contribute to their development and progression. Considering the latest research findings, the role of gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome is justified. The use of techniques affecting this correlation is substantiated. A promising method of treating such diseases is the prescription of pre- and probiotics to modify the gut microbiota.

This article analyzes the case of a patient with NAFLD, pancreatic steatosis, who used a therapy that had an effect on the patient's microbiota. The article contains system analysis, bibliosemantics, and case analysis of a specific patient. The sources were obtained from the scientific and statistical database of medical information. This clinical case highlights the relevance of this problem in medical practice and the feasibility of further research in this field. The impact of microbiome on human body is significant, and correcting disorders can reduce the risk of associated diseases. Therefore, preventing and correcting early-stage pathologies will reduce mortality rate and improve patients' quality of life.

Фиброз печени: патогенез, диагностика, перспективы лечения

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: фиброз печени, диагностика, серологические панели FibroTest и FibroMax, эластография, медикаментозное лечение, антифибротические средства

*Давайте посмотрим, что нам известно,
и постараемся как можно лучше это сформулировать.
Нильс Бор (1885–1962)*

Дефиниция. Общепринятого определения фиброза печени не существует. Приведем два, по нашему мнению наиболее удачных из них.

1. Фиброз печени — это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток печени, обуславливая их трансформацию в миофибробласты — главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени [26].

2. Фиброз печени — это следствие избыточного накопления в печеночной ткани основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса (коллагена, неколлагеновых гликопротеинов, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина), являющихся универсальными механизмами прогрессирования хронического гепатита и цирроза печени и развития септального и перисинуоидального фиброза [6].

Приведенные выше определения достаточно точно отражают сущность понятия «фиброз печени», являющегося важным этапом эволюции хронического гепатита в цирроз печени, во многом определяющего исход заболевания [6, 7, 9, 26, 44].

Фиброз печени, по-видимому, правильнее рассматривать как клинико-морфологический синдром, а не как самостоятельную болезнь (нозологическую форму), так как он встречается при самых разнообразных заболеваниях печени: вирусных и алкогольных хронических гепатитах, аутоиммунном гепатите, первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе печени, болезни Вильсона (гепатоцеребральной дистрофии) и первичном (наследственном) гемохроматозе, синдроме Банти, именуемом также «гепатопортальным (гепатолиенальным) фиброзом», и др. [1, 3, 20, 21, 22, 37, 43, 49].

Понятие и термин «фиброз печени» (hepatic fibrosis) появились сравнительно недавно. Так, например, в руководствах и крупных монографиях, посвященных болезням печени, изданных в конце XX и в начале XXI века, упоминаний о фиброзе печени нет [4, 10, 15, 24]. Не случайно авторы, изучающие эту проблему, рассматривают ее как «новую страницу в клинической гепатологии» [17, 49] и как «краеугольный камень хронической патологии печени» [7, 12].

Фиброз печени характеризуется интенсивным развитием волокнистой соединительной ткани, в состав стромы которой входит 4 тканевые структуры: 1) капсула печени; 2) периваскулярная соединительная ткань; 3) порталные тракты; 4) внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс (extracellular matrix), обладающий способностью быстро изменять свой состав под влиянием различных повреждающих факторов и постоянно взаимодействующий с эндотелиоцитами печени и звездчатыми клетками (liver stellate cells), именуемыми также клетками Ито и липоцитами [27].

Фиброз печени занимает промежуточное положение между хроническим гепатитом и циррозом печени.

Патогенез фиброза печени. Печеночный фиброгенез — это медленно прогрессирующий процесс, длящийся многие годы и даже десятилетия, развивающийся при различных хронических заболеваниях и повторных повреждениях печеночной ткани.

Основную роль в развитии фиброза печени выполняют избыточное накопление основных видов внеклеточного (экстрацеллюлярного) матрикса и активация звездчатых клеток печени, которые при этом изменяют свою структуру и функции [6]. Существует несколько классов молекул внеклеточного матрикса: коллаген I и III типов и коллаген базальной мембраны IV типа, количество которых при фиброгенезе в печени многократно возрастает, вследствие чего развивается склероз синусоидов и формируются артерио-венозные шунты.

В качестве триггерных механизмов фиброза печени выступают вирусы — возбудители хронических

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затверженому НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

**16–18 вересня
2020 року**



Виставковий центр ASCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

☎ +380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

вирусных гепатитов В и С; иммунные и метаболические нарушения в печени; окислительный стресс, протекающий с активацией процесса свободно-радикального окисления липидов; различные гепатотоксичности и гипоксия.

Синтез коллагена, матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) происходит в основном в звездчатых клетках печени и (отчасти) в активированных портальных фибробластах, играющих главную роль в развитии фиброза печени. При этом утрачивается депо ретиноидов, а звездчатые клетки печени начинают вырабатывать ингибиторы ММП, которые способны подавлять активность плазминогена.

При печеночном фиброгенезе в звездчатых клетках печени и в портальных фибробластах нарастает синтез коллагена, снижается секреция и активность ММП, активность которых контролируется ТИМП, концентрация которого увеличивается, особенно ТИМП-1.

В активированных клетках Купфера и в пролиферирующих клетках билиарного эпителия образуются потенциально фиброгенные провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6) и факторы роста, которые оказывают дополнительное стимулирующее влияние на трансформацию звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [6, 8, 17, 26, 27].

В качестве стимуляторов активности звездчатых клеток печени выступают оксидативный стресс, повышение активности тромбоцитарного фактора роста (PDGF — platelet-derived growth factor) и трансформирующего фактора роста $TGF\beta_1$ (transforming growth factor- β_1), играющего ведущую роль в процессе активации звездчатых клеток печени, приобретающих свойства миофибробластов [6, 8, 17, 26, 27, 30, 36, 42, 48, 51].

В этом процессе принимают также участие оксид азота (NO), эндотелин-1, активность плазминогена и молекул клеточной адгезии. А в качестве маркеров выступают экспрессия гладкомышечного α -актина и увеличение числа рецепторов для различных факторов роста.

При фиброзе печени в пространствах Диссе появляются депозиты фибриллярного матрикса с превалированием коллагена III типа, фибронектина, ламинина, гликопротеинов, протеогликанов и эластина; возрастает продукция фибриллярного коллагена I типа, что сопровождается нарастанием соединительной ткани в печени со стороны портальных трактов вследствие гибели гепатоцитов и/или в результате окислительного стресса [1, 6, 8, 17, 27, 32, 34, 36, 48].

В состав внеклеточного матрикса входят коллаген I и III типов, неколлагеновые гликопротеины, гликозаминогликаны, протеогликаны, которые синтезируются главным образом звездчатыми клетками печени. А в качестве сывороточных маркеров фиброза печени фигурируют проколлаген-III-пептид, ламинин, тенасцин, гиалуронан, а также сывороточный коллаген IV, VI, XVI типов и ТИМП-1 [5, 7, 9, 19, 25–27, 34].

При печеночном фиброгенезе наблюдается типичный каскад (последовательность) изменений:

активация звездчатых клеток печени с изменением их фенотипа; окислительный стресс; действие протеаз, активирующих макрофаги печени и эндотелий синусоидов, которые начинают продуцировать биологически активные вещества — провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6); оксид азота (NO); тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующий синтез коллагена; активатор плазминогена; эндотелин-1; сосудисто-эпителиальный фактор роста; тромбин; фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста ($TGF\beta_1$), действие которого опосредуется системой цитоплазматических сигналов, прежде всего SMAD-2 и SMAD-4, способствующих развитию и прогрессированию фиброза печени [17, 19, 26, 48]. При этом происходит трансформация звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [26].

Цирроз печени формируется в результате септального и перисинусоидального фиброза и образования фиброзных септ, представляющих собой васкуляризованные тяжи соединительной ткани. Возможно развитие как порто-портальных, так и порто-центральных септ, нарушающих кровоснабжение печени [6].

Фиброз печени — это обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора (эффе́ктивного лечения хронических вирусных гепатитов В и С; аутоиммунного гепатита; алкогольного и неалкогольного стеатогепатитов, первичного склерозирующего холангита и первичного билиарного цирроза печени и др.).

Контроль за процессом фиброгенеза в печени осуществляют аутокринные и паракринные факторы, а SMAD-7 блокирует передачу сигнала от рецептора $TGF\beta_1$ к структурам ядра звездчатых клеток печени.

В качестве противοфиброзных факторов выступают цитокин ИЛ-10, а также интерферон (ИФН) α , ИФН γ и фактор роста гепатоцитов [6, 30].

Молекулы внеклеточного матрикса различных классов, обуславливающие развитие фиброза печени, способствуют в конечном счете формированию цирроза печени, который протекает с прогрессированием септального и перисинусоидального фиброза, формированием порто-портальных и порто-центральных септ и возникновением порто-венозных шунтов с последующим появлением портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода и желудка и асцита [6, 21, 22, 26, 30, 40, 43].

А длительная стимуляция пролиферативных процессов в печени создает условия для развития в дальнейшем гепатоцеллюлярной карциномы.

Диагностика фиброза печени

I. Наиболее достоверным (точным) методом распознавания фиброза печени следует считать ее пункционную биопсию с гистологическим исследованием материала биопсий [6, 26, 34].

Принято различать: 1) септальный фиброз и 2) перисинусоидальный фиброз, которые приводят к образованию порто-портальных (внутрипортальных) и фиброзных васкуляризованных септ в печени [35].

При интерпретации результатов биопсии используют шкалу оценки выраженности фиброза

печени — систему METAVIR и/или индекс гистологической активности Klodell [5, 6, 11].

1. Система METAVIR: а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) определяется расширение портальных трактов, но без образования септ (1 балл); в) отмечается расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (2 балла); г) наблюдаются мостовидный фиброз, порто-портальные и порто-центральные септы (3 балла); д) определяется цирроз печени (4 балла).

2. Система Klodell: а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) наблюдается фиброзное расширение портальных трактов (1 балл); в) отмечается расширение портальных трактов с наличием порто-портальных септ (2 балла); г) определяются многочисленные порто-центральные септы, но без цирроза печени (3 балла); д) цирроз печени (4 балла) [11, 26]. Существенных различий и преимуществ в представленных двух системах оценки морфологической выраженности фиброза печени мы не усматриваем.

Однако у метода диагностики фиброза печени путем ее пункционной биопсии имеется три существенных недостатка: 1) это инвазивный метод исследования; 2) это одноразовый метод, с его помощью нельзя наблюдать за динамикой процесса; 3) площадь биопсионного материала очень мала.

II. Существуют многочисленные (прямые и косвенные) неинвазивные сывороточные (лабораторные) маркеры фиброза печени и его инструментальной диагностики. Они более доступны, достаточно информативны (чувствительны) и специфичны и могут использоваться многократно, позволяя оценить эволюцию процесса развития фиброза печени в динамике (на различных этапах его прогрессирования).

1. Наиболее специфичными для прямых сывороточных маркеров фиброза печени считаются методы определения проколлаген-III-пептида, коллагена IV, VI, XVI типов, ММП-2 и ТИМП-1, а также гиалуроновой кислоты — активатора фиброгенеза [2, 6, 7, 13, 14, 17, 26, 35].

В то время как снижение содержания ММП указывает на раннюю стадию фиброза печени, повышенный уровень проколлаген-III-пептида отражает его позднюю стадию [17].

Отдельные авторы рекомендуют использовать полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией с целью определения печеночной экспрессии различных типов коллагена, ММП, ТИМП-1 и оценки их коррекции с уровнями серологических маркеров фиброза печени [26].

Все это — технически сложные по выполнению методы неинвазивной диагностики фиброза печени.

В качестве непрямых серологических маркеров фиброза печени используют: 1) определение уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазы (АСАТ)), отражающих активность процесса цитолиза гепатоцитов, а также их соотношения (АСАТ/АЛАТ >1), которое достоверно указывает на стадию фиброза печени;

2) наличие тромбоцитопении, величину протромбинового времени и протромбинового индекса, которые могут служить одним из показателей развития фиброза печени.

Существует панель тестов — FibroTest (производитель BioPredictive, Франция), которая позволяет определять содержание (уровень) в сыворотке крови γ -глутамилтранспептидазы, являющейся одним из признаков фиброза печени, который связан с действием эпидермального фактора роста; общего билирубина (гипербилирубинемия — показатель гепато-билиарной недостаточности); аполипопротеина А1, являющегося составной частью ММП, который ассоциирован с фиброзом печени через α_1 -макроглобулин — белок острой фазы, активирующий звездчатые клетки печени, а также гаптоглобин.

При фиброзе печени большинство этих показателей повышается, за исключением гаптоглобина и аполипопротеина А1, уровень которых снижается по мере прогрессирования процесса.

Согласно показателям FibroTest, стадии фиброза печени оценивают следующим образом:

1) 0,75–1,0 (F_4 — 4-я стадия фиброза печени — цирроз печени);

2) 0,73–0,74 (F_3 – F_4); 0,59–0,72 (F_3); 0,49–0,58 (F_2); 0,32–0,48 (F_1 – F_2); 0,28–0,31 (F_1); 0,22–0,27 (F_0 – F_1); 0–0,21 (F_0) [1, 2, 6, 16, 18, 37, 38, 41].

Еще одна панель — FibroMax (производитель BioPredictive, Франция), которая отражает такие показатели, как α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтранспептидаза, АЛАТ и АСАТ, общий билирубин, глюкоза крови натощак, триглицериды и общий холестерин [6].

Все перечисленные серологические маркеры фиброза печени могут быть использованы в динамике.

2. Инструментальные методы диагностики фиброза печени направлены на установление таких показателей, как степень эластичности печеночной ткани, стадия фиброза печени, оценка состояния внутрипеченочного кровотока и др.

Ультразвуковое исследование, особенно эндоскопическая ультрасонография, позволяет оценить состояние внутрипеченочного кровотока, но с его помощью нельзя установить наличие в печени фиброзной ткани.

Более информативна доплеровская ультрасонография, которую осуществляют с помощью аппарата фирмы Toshiba «Nemio-SSA, 550A» (Япония) или аппарата «Logic-700MR» с абдоминальным конвексным датчиком с частотой 4 МГц (США), который не только устанавливает скорость кровотока в артериях и венах печени и селезенки, но и позволяет определить доплеровский перфузионный индекс [13, 16, 38]. Так, доплеровский индекс пульсации селезеночной артерии при умеренном и выраженном фиброзе печени равен 64–88% (пороговое значение 0,80–1,22), а при циррозе печени — 74–86% (пороговое значение 1,21–1,51) [8, 13].

Эластографию печени выполняют с помощью соноэластографа, регистрируя скорость проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани на аппарате «Фиброскан» (производитель Echosens,

Франція). В течение 5–7 минут этим методом определяют наличие и степень фиброза печени, регистрируя колебания средней амплитуды и низкой частоты с использованием ультразвукового преобразовательного датчика, создающего упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук на площади 6 см², что во много раз больше, чем площадь биоптата [6].

Среднее значение эластичности печеночной ткани в 0–1-й стадиях фиброза печени равно 6,3 кПа; при 2–4-й стадиях — 10,6 кПа; при 5–6-й стадиях — 18,7 кПа, а при циррозе печени — 22,7 кПа [6].

Лечение фиброза печени. Современные возможности антифиброзной терапии при различных хронических заболеваниях печени следует признать весьма скромными. Высокоэффективных препаратов с антифиброзной активностью пока не создано — лечение фиброза печени находится еще в стадии разработки [1, 6, 8, 17, 27, 45, 47].

Среди предложенных для лечения фиброза печени препаратов одни обладают одновременно этиотропным действием (например, противовирусные фармакопрепараты при хронических вирусных гепатитах В и С); другие оказывают прямой или опосредованный эффект (иммуномодулирующий, антиоксидантный, противовоспалительный, детоксицирующий, цитопротекторный и др.) [1, 47].

1. При хроническом вирусном гепатите В используют ИФН α , в том числе рекомбинантный ИФН α -2а, в дозе 5–10 МЕ 3 раза в неделю на протяжении 4–6 месяцев. Препарат обладает не только противовирусным эффектом, но оказывает и противовоспалительное действие, а главное — обладает способностью тормозить активацию звездчатых клеток печени, оказывая прямое антифиброзное воздействие.

ИФН α целесообразно комбинировать с ламивудином — аналогом нуклеозидов, особенно в случаях резистентности к ИФН α , а также при выявлении HBsAg — маркера активной репликации вируса гепатита В. Доза ламивудина — по 100 мг в сутки в течение 50 недель [1, 6, 7, 17].

2. При лечении хронического вирусного гепатита С прием ИФН α комбинируют с рибавирином в дозе 3 МЕ ИФН α 3 раза в неделю и 1000–1200 мг рибавирина. В последнее время рекомендуют использовать в терапии хронического вирусного гепатита С пэгинтерферон- α -2а — это ИФН α , фиксированный на матрице из полиэтиленгликоля: по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю в течение 48 недель [6, 17]. Комбинированная противовирусная терапия при хронических вирусных гепатитах В и С может способствовать регрессии фиброза печени, особенно в начальной стадии процесса.

3. При хроническом алкогольном гепатите необходим прежде всего полный отказ от употребления алкоголя. Из лекарственных средств рекомендуются кортикостероиды: преднизолон или метилпреднизолон (Метипред) в дозе 40 мг в сутки в течение 4 недель. Кортикостероиды не оказывают непосредственного влияния на фиброгенез в печени — их противофиброзное действие основывается на

противовоспалительном и цитопротекторном эффектах и торможении синтеза коллагена. Дополнительно может быть назначен колхицин (colchicin); считают, что колхицин способен ингибировать секрецию коллагена и повысить металлопротеазную активность при фиброзе печени. Однако отдельные авторы считают эффективность колхицина сомнительной [6]. Кроме того, у колхицина много побочных эффектов (диарея, тошнота и рвота, угнетение кроветворения). Доза: по 0,5–2 мг в сутки внутрь в течение нескольких дней [6, 17].

4. При лечении аутоиммунного гепатита также используют кортикостероиды, начиная с 60–80 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 30–10 мг в сутки в течение 2–4 лет [23].

5. Урсодезоксихолевая кислота (ursodeoxycholic acid) обладает опосредованным действием на фиброз печени, прежде всего при первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе печени, а также при стеатогепатитах — алкогольном и неалкогольном [21, 22].

Эффект применения урсодезоксихолевой кислоты (препараты Урсофальк, Урсосан и др.) — гепатопротекторный, антиоксидантный, детоксицирующий, антихолестатический и антифиброзный.

Доза: 12–15 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 недель.

6. В лечении фиброза печени определенный интерес представляет пентоксифиллин ретард (pentoxifyllin), выпускаемый в таблетках (драже) с кишечнорастворимой оболочкой — по 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель, а также — в ампулированном виде для внутривенных инъекций по 100 мг. Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, блокирующим синтез фактора некроза опухоли α , оказывает антифиброзный эффект за счет торможения звездчатых клеток печени [6, 7, 27].

7. Фосфатидилхолин (phosphatidylcholin) — это фосфолипид, выполняющий важную роль в жизнедеятельности гепатоцитов, являясь основным строительным материалом их клеточных мембран. Выпускается в таблетках для приема внутрь — по 450–700 мг в сутки, а также в ампулах для внутривенных инъекций — по 900 мг в сутки в течение 4–6 недель. Он косвенно способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени и стимулирует репаративные процессы в печеночной ткани при ее алкогольном и токсическом поражении, а также при вирусных гепатитах. Побочных эффектов у него нет [7, 40].

8. Особого внимания заслуживает силимарин (silymarin) — это смесь флавоноидов, являющихся экстрактом семян расторопши пятнистой. Активным компонентом силимарина является силибинин (silybum marianum); кроме того, в его состав входят силидианин и силикрестин.

Силимарин используют как антифиброзное средство при хронических гепатитах различной этиологии, в том числе при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах.

Стандартизированный (эталонный) препарат силимарина — Легалон (Legalon) обладает антиоксидантным, детоксицирующим, цитопротекторным

действием и, кроме того, тормозит активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты и тем самым задерживает формирование и прогрессирование фиброза печени. Помимо этого Легалону присущ иммуномодулирующий эффект. Особого внимания заслуживает способность Легалона индуцировать апоптоз миофибробластов, а также предупреждать избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса печени, подавлять активность ингибиторов ММП, что способствует повышению протеолитической деградации фиброза печени. Отмечена также способность Легалона подавлять экспрессию проколлагена- α_1 I типа и тканевого ингибитора ММП-1, опосредованных TGF β_1 , а также тормозить активацию клеток Купфера.

Выпускается Легалон в капсулах по 70–140 мг, которые принимают 2–3 раза в сутки в течение 6–12 месяцев [31, 33, 39, 46, 50].

9. Витамин Е — токоферола ацетат (tocopheroli acetate), обладает антиоксидантным и цитопротекторным действием, снижая активность процессов свободно-радикального окисления липидов, способствующих активации звездчатых клеток печени. Рекомендуются при лечении хронических гепатитов различной этиологии и при стеатогепатитах, снижая активность процесса фиброгенеза в печени.

Токоферола ацетат выпускается в капсулах для приема внутрь в виде масляного раствора (5%, 10% и 30%) и принимается по 50–100 мг в сутки в течение 1–2 месяцев. Изредка прибегают к внутримышечным инъекциям токоферола ацетата (в ампулах, содержащих в 1 мл 5%, 10% или 30% раствор препарата — 50, 100 и 300 мг); вливания производят ежедневно или через день [6, 17, 27].

10. Серьезного внимания заслуживает относительно новый препарат — декорин (decorin),

который является ингибитором TGF β_1 . Он представляет собой ядерный белковый компонент протеогликана, который ингибирует TGF β_1 — ведущий пусковой фактор развития фиброза печени, препятствуя тем самым запуску фиброзного каскада и обеспечивая формирование однородных и хорошо организованных тканей [6, 7, 27, 28]. При этом создаются условия для обратного развития фиброза печени, что еще недавно представлялось нереальным [6, 9, 27, 28].

11. Перспективным направлением в поиске эффективных антифиброзных средств считается и индукция «стрессовой релаксации» фиброгенных клеток, которые переходят с синтеза коллагена на синтез ММП, ингибирующих рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и эндотелина-1, являющихся стимуляторами фиброгенных клеток. С этой целью предпринимаются усилия для создания комплекса пептидов и/или их аналогов с лекарственными препаратами, которые обладали бы способностью непосредственно воздействовать на фиброгенные клетки, в частности на циклические пептиды, которые могли бы распознавать и блокировать рецепторы к тромбоцитарному фактору роста, эндотелину-1 и коллагену VI типа [7, 26].

12. В последнее время разрабатываются методы генной терапии фиброза печени, подавляющей активность звездчатых клеток печени и выработку ими белков экстрацеллюлярного матрикса [6].

В связи с проблемой фиброза печени следует также учитывать наличие повышенного риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в стадии цирроза печени при вирусных гепатитах (В и С) и алкогольных поражениях печени с нарушением регенеративных процессов, возникающих при переходе хронического гепатита в цирроз печени.

Литература:

1. Белобородова Э. И., Абдурашитов Р. Ф., Белобородова Е. В. и др. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. *Клин. мед.* 2007. № 9. С. 61–63.
2. Бурневич Э. З., Краснова М. С. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени. *Гепатол. форум.* 2007. № 2. С. 18–22.
3. Валенкевич Л. Н., Яхонтова О. И., Шубина М. Э. Современный взгляд на синдром Банти. *Клин. мед.* 2000. № 6. С. 60–62.
4. Герок В., Блюм Х. Е. (Gerok W., Blum H. E.). Заболевания печени и желчевыделительной системы. Пер. с нем. Москва, 2009.
5. Голованова Е. В., Логинов А. Ф. Фиброз при хронических заболеваниях печени. Возможности антифибротической терапии: учебно-методическое пособие. Москва, 2013.
6. Губергриц Н. Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени. Москва, 2015. С. 29–320.
7. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. *Росс журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2002. № 1. С. 4–9.
8. Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. Фиброз печени. Москва, 2011.
9. Курышева М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее. *Русс. мед. журн.* 2010. № 18 (22). С. 3–8.
10. Майер К. П. (Maier K. P.). Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва, 1999.
11. Некрасова Т. П. Морфологическое исследование в оценке степени фиброза печени. *Гепатол. форум.* 2007. № 1. С. 11–13.
12. Ногаллер А. М. Гепатология на рубеже эпох. *Клин. мед.* 2002. № 9. С. 13–17.
13. Павлов Ч. С., Глушенков Д. В., Коновалова О. И., Ивашкин В. Т. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клин. мед.* 2009. № 11. С. 40–45.

14. Павлов Ч. С., Золотаревский В. Б. Диагностика фиброза печени: современное состояние проблемы. *Фиброз печени: симп.* 2004. С. 11–16.
15. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство. 4-е изд. Москва, 2005.
16. Северов М. В., Комолов Ю. Р., Минакова Е. Г., Северова М. М. Допплеровские показатели печеночной гемодинамики в оценке выраженности фиброза печени при ее хронических диффузных заболеваниях. *Клин. фармакол. тер.* 2004. № 13 (1). С. 58–61.
17. Северов М. В., Минакова Е. Г., Макаров А. В. и др. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии. *Клин. фармакол. тер.* 2003. № 12 (1). С. 27–31.
18. Суворов М. В., Минакова Е. Г., Олейникова Е. Б., Северова М. М. Фиброз печени — возможна ли динамическая оценка его развития неинвазивными методами? Научно-практ. конф. Москва — Тула, 2002. С. 266–267.
19. Сюткин В. Е. Современные представления о фиброзе печени. *Гепатол. форум.* 2007. № 2. С. 37.
20. Циммерман Я. С. Гл. 7: Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия: С. 144–158. Гл. 8: Первичный (наследственный) гемохроматоз: С. 159–173. Избранные разделы клинической гастроэнтерологии (болезни пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени). Пермь, 2016.
21. Циммерман Я. С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления. *Клин. мед.* 2015. № 7. С. 5–14.
22. Циммерман Я. С. Первичный склерозирующий холангит: современный взгляд на проблему. *Клин. мед.* 2014. № 1. С. 5–12.
23. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит. *Клин. мед.* 2010. № 3. С. 12–15.
24. Шерлок Ш., Дули Дж. (Sherlock Sh., Dooley J.) Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с англ. Москва, 1999.
25. Шульпекова Ю. О. Фиброгенез и хронические болезни печени. *Фиброз печени: симп.* 2004. С. 4–10.
26. Шуппан Д. (Schuppan D.) Фиброз печени. *Росс. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2001. № 4. С. 72–74.
27. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека.* 2011. № 12. С. 16–22.
28. Ярвинен Т., Руоспати Э. Декориновый фактор: направленная противомембранная терапия системного действия. *Косметика и медицина.* 2014. № 3. С. 22–25.
29. Albanis E., Friedman S. R. Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles therapy. *Clin. Liver Dis.* 2001. Vol. 5. P. 315–334.
30. Bissel D. M., Maher J. J. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Zakim D., Bayer T. D. (eds): *Hepatology: A textbook of liver disease.* 4th ed., Sonders Science, 2003. P. 395–416.
31. Boigk G., Stroedter L., Herbst H., et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary in complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology.* 1997. Vol. 26. P. 643–649.
32. Correl M. D. Liver fibrosis: the hepatocyte revisited. *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 1659–1660.
33. Ferenci P., Scherzer T. M., Kerschner H., et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. P. 1561–1567.
34. Friedman S. L. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. *Semin. Liv. Dis.* 1990. Vol. 10. P. 20–28.
35. Hayasaka A., Saisho H. Serum markers as tools to monitor liver fibrosis. *Digestion.* 1998. Vol. 5. P. 381–384.
36. Henderson N. C., Iredale J. A. Liver fibrosis: cellular mechanism of progression and resolution. *Clin. Sci.* 2007. Vol. 112. P. 265–280.
37. Herata M., Arbar S., Heriike N., et al. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patient with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 31, No 6. P. 528–535.
38. Iwao T., Toyonaga A., Oho K., et al. Value Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. P. 1012–1017.
39. Lieber C. S., Leo M. A., Cao O., et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatitis fibrosis in baboons. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 37. P. 336–339.
40. Lieber C. S., Robins S. J. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 106. P. 152–159.
41. Oberti F. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 1600–1640.
42. Okuno M., Morivaki H., Imai S., et al. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGFβ1 in liver stellate cells. *Hepatology.* 1997. Vol. 26. P. 913–916.
43. Pickhardt P., Balfe D. Portal vein calcification and associated biliary stricture idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome). *Abdomin Imag.* 1998. Vol. 23, No 2. P. 180–182.
44. Pinzani M., Romanelli R., Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tall the score. *J. Hepatol.* 2001. Vol. 34. P. 764–767.
45. Rockey D. S. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 3. P. 95–107.
46. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver disease. *Drugs.* 2001. Vol. 61. P. 2035–2063.
47. Schuppan D. Hepatic fibrosis — therapeutic strategies. *Digestion.* 1998. Vol. 59. P. 385–390.
48. Tanashi Y., Matuzani K., Date M., et al. Differential regulation of TGFβ1-signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury. *Hepatology.* 2002. Vol. 35, No 1. P. 49–60.

49. Tran A., Hastier P., Barjoan E. M., et al. Noninvasive prediction of severe fibrosis inpatients alcoholic liver disease. *Clin. Biol.* 2000. Vol. 24. P. 626–630.
50. Wasser S., Ho J., Ang H., et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic

cirrhosis in rats. *J. Hepatol.* 1998. Vol. 29. P. 760–771.

51. Zeisberg M., Yang C., Martino M., et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 23337–23347.

УДК 616.36-003.828-092-07-037-08
doi: 10.33149/vkr.2020.03.10

RU **Фиброз печени: патогенез, диагностика, перспективы лечения**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: фиброз печени, диагностика, серологические панели FibroTest и FibroMax, эластография, медикаментозное лечение, антифибротические средства

В обзоре рассматривается одна из распространенных проблем современной гастроэнтерологии — фиброз печени. Учитывая отсутствие общепринятого определения фиброза печени, сначала приводятся несколько наиболее удачных дефиниций данного клинико-морфологического состояния. Рассмотрены основные факторы, запускающие каскад патологических реакций фиброгенеза (накопление внеклеточного матрикса, активация звездчатых клеток), и перечислены типичные триггеры (вирусные гепатиты В, С, гепатотоксины, окислительный стресс) данного процесса. Подробно раскрыта роль звездчатых клеток в патогенезе фиброза печени. Детально описана диагностика фиброза печени, подчеркнута ключевая роль пункционной биопсии с последующей гистологической оценкой по шкале METAVIR, индексу Klodell. Перечислены существующие недостатки пункционной биопсии печени, представлены преимущества использования серологических тестов для определения степени активности фиброгенеза (панели FibroTest и FibroMax), а также современного визуализирующего исследования, основанного на оценке степени плотности печеночной ткани, — эластографии. Дана сравнительная оценка терапевтических возможностей современных препаратов, обладающих антифибротическими свойствами. Рассмотрена возможность применения различных гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, фосфатидилхолин, силимарин), кортикостероидов, противовирусных препаратов (интерферон, рибавирин), других медикаментов (витамин Е, колхицин, пентоксифиллин, декорин), генной инженерии с целью торможения активности фиброгенеза в печени. Подчеркнута вероятность злокачественной трансформации фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы печени.

УДК 616.36-003.828-092-07-037-08
doi: 10.33149/vkr.2020.03.10

UA **Фіброз печінки: патогенез, діагностика і перспективи лікування**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: фіброз печінки, діагностика, серологічні панелі FibroTest і FibroMax, еластографія, медикаментозне лікування, антифібротичні ліки

В огляді розглядається одна з поширених проблем сучасної гастроентерології — фіброз печінки. З огляду на відсутність загальноприйнятого визначення фіброзу печінки спочатку наводяться кілька найбільш вдалих дефініцій даного клініко-морфологічного стану. Розглянуто основні фактори, що запускають каскад патологічних реакцій фіброгенезу (накопичення позаклітинного матриксу, активація зірчастих клітин), і перераховані типові триггери (вірусні гепатити В, С, гепатотоксини, окиснювальний стрес) даного процесу. Розкрита роль зірчастих клітин у патогенезі фіброзу печінки. Детально описана діагностика фіброзу печінки, підкреслена ключова роль пункції печінки із подальшою гістологічною оцінкою за шкалою METAVIR, індексом Klodell. Перераховані існуючі недоліки пункційної біопсії печінки, представлені переваги використання серологічних тестів для визначення ступеня активності фіброгенезу (панелі FibroTest і FibroMax), а також сучасного візуалізуючого дослідження, заснованого на оцінці ступеня щільності печінкової тканини, — еластографії. Дана порівняльна оцінка терапевтичних можливостей сучасних препаратів, що мають антифібротичні властивості. Розглянута можливість застосування різних гепатопротекторів (урсодезоксихолева кислота, фосфатидилхолін, силімарин), кортикостероїдів, протівірусних препаратів (інтерферон, рибавірин), інших медикаментів (вітамін Е, колхіцин, пентоксифілін, декорин), генної інженерії з метою гальмування активності фіброгенезу у печінці. Підкреслена ймовірність злоякісної трансформації фіброзу і розвитку гепатоцелюлярної карциноми печінки.

EN **Liver fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment prospects**

Ya. S. Tsymmerman

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

Key words: liver fibrosis, diagnosis, FibroTest and FibroMax serological panels, elastography, drug treatment, antifibrotic agents

The review discusses one of the common problems of modern gastroenterology, namely liver fibrosis. Given the lack of a generally accepted definition of liver fibrosis, some of the most successful definitions of this clinical and morphological condition are given first. The main factors triggering a cascade of pathological reactions of fibrogenesis (accumulation of extracellular matrix, stellate cells activation) are considered, and typical triggers (viral hepatitis B, C, hepatotoxins, oxidative stress) of this pro-

cess are listed. The role of stellate cells in the pathogenesis of liver fibrosis is highlighted. The diagnosis of liver fibrosis is described in detail, the key role of puncture biopsy with subsequent histological assessment according to the METAVIR scale, Klodell index, is emphasized. The existing disadvantages of the liver puncture biopsy are listed, the advantages of using serological tests to determine the degree of fibrogenesis activity (FibroTest and FibroMax panels), as well as modern imaging study based on assessing the degree of density of the liver tissue, namely elastography, are presented. A comparative assessment of the therapeutic capabilities of modern drugs with antifibrotic features is given. The possibility of using various hepatoprotectors (ursodeoxycholic acid, phosphatidylcholine, silymarin), corticosteroids, antiviral drugs (interferon, ribavirin), other medications (vitamin E, colchicine, pentoxifylline, decorin), and genetic engineering to inhibit fibrogen activity was considered. The probability of malignant transformation of fibrosis and the development of hepatocellular liver carcinoma is emphasized.

Полипы желчного пузыря: видим чаще — вопросов больше

Н. В. Ширинская¹, Н. В. Калятина¹, А. В. Ширинская²

¹Медицинский лечебно-диагностический центр «Доверие», Омск, Россия

²Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: желчный пузырь, полипы желчного пузыря, проспективное клиническое исследование, аденокарцинома желчного пузыря

В последние два десятилетия в связи внедрением в широкую клиническую практику ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии обнаружение полипов желчного пузыря (ПЖП) становится более частой проблемой [2, 8].

По данным R. P. Myers и R. S. McCain, ПЖП имеют от 0,3% до 12,3% взрослого населения [10, 12]. Более точные эпидемиологические данные затруднительно получить, так как в МКБ-10 нет шифра для полипозных образований желчного пузыря (ЖП), а утвержденная в 2019 г. Международная классификация 11-го пересмотра только готовится к внедрению в практику.

В связи с риском малигнизации данных поражений, их ведение регламентировано совместным документом Европейской ассоциации гастроинтестинальной и абдоминальной радиологии (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology — ESGAR), Европейской ассоциации эндоскопической хирургии и интервенционных вмешательств (European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques — EAES), Международной ассоциации дигестивной хирургии (International Society of Digestive Surgery — European Federation — EFISDS) и Европейской ассоциации гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE) [17]. Согласно этим рекомендациям, при обнаружении ПЖП размером 10 мм и более необходимо проведение холецистэктомии. В то же время бессимптомные ПЖП менее 10 мм наблюдаются с периодическим контролем УЗИ органов брюшной полости (каждые 3–6 месяцев в течение 1–2 лет) [9, 17]. В реальной клинической практике последнего десятилетия ПЖП чаще всего являются «случайной находкой» при УЗИ гепатобилиарной зоны и в дальнейшем находятся под наблюдением гастроэнтеролога или врача-терапевта (врача общей практики) [11].

Цель исследования: проанализировать динамику развития ПЖП на амбулаторном приеме врача-терапевта (гастроэнтеролога).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое пятилетнее исследование. В исследование включены 33 пациента (14 мужчин и 19 женщин в возрасте от 24 до 65 лет, средний возраст $45,19 \pm 1,73$ года).

Всем пациентам проводилась УЗИ органов брюшной полости (аппарат «Voluson E10») с детальным осмотром гепатобилиарной зоны для оценки состояния ЖП и наличия полипов. Пациенты с наличием конкрементов ЖП исключались из исследования. УЗИ органов брюшной полости проводилось раз в полугодие, с последующей оценкой динамики роста. Оценивались количество ПЖП, размер при первом осмотре (при наличии нескольких — акцент на самый большой), наличие жалоб со стороны гепатобилиарной системы, осложненный по онкопатологии семейный анамнез, наличие/отсутствие первичного склерозирующего холангита, наличие полипа без ножки (включая локальное уплотнение стенки ЖП >4 мм, рост за время наблюдения на 2 мм и более, увеличение до 10 мм. Для оценки достоверности различия (p) между выборочными долями рассчитывался t-критерий Стьюдента. Изменения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты. Так как первичный склерозирующий холангит не был диагностирован ни у одного наблюдаемого пациента, то в дальнейшем он был исключен из статистического анализа. Количество визуализируемых полипов — от 1 до 5 (в среднем $2,09 \pm 0,95$). Базовые характеристики контингента представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, средний возраст мужчин был выше, чем у женщин. Количество визуализируемых полипов при первом исследовании варьировало от 1 до 5 (в среднем — $2,09 \pm 0,95$). Размер — от 2 мм до 10 мм (в среднем — $5,75 \pm 1,10$ мм). Женщины чаще предъявляли жалобы со стороны гепатобилиарной системы. Отягощенная наследственность по онкопатологии была отмечена у 42,86% мужчин и 31,58% женщин.

Наличие полипов без ножки чаще встречалось у мужчин (14,29%), а вот рост свыше 2 мм за время

Таблиця 1

| Характеристика, n (%) | Мужчины | Женщины | Всего |
|---|------------|-------------|------------|
| Средний возраст, лет | 48,21±1,5 | 42,68±1,86 | 45,19±1,73 |
| Количество ПЖП | 1,92±1,18* | 2,21±0,79* | 2,09±0,95 |
| Размер, мм | 6,03±0,94 | 5,63±1,22 | 5,75±1,10 |
| Наличие жалоб со стороны гепатобилиарной системы, n (%) | 2 (14,29)* | 13 (68,42)* | 15 (45,45) |
| Отягощенная онконаследственность, n (%) | 6 (42,86) | 6 (31,58) | 12 (36,36) |
| Полип без ножки более 4 мм, n (%) | 2 (14,29)* | 2 (10,53)* | 4 (12,12) |
| Рост 2 мм и более, n (%) | 4 (28,57)* | 6 (31,58)* | 10 (30,30) |
| Увеличился до 10 мм, n (%) | 2 (14,29)* | 4 (21,05)* | 6 (18,18) |
| Проведено оперативное лечение, n (%) | 4 (28,57) | 6 (31,58) | 10 (30,30) |

Примечание. * — различия между мужчинами и женщинами достоверны.

наблюдения, увеличение до размера 10 мм и проведение оперативного лечения (холецистэктомии) чаще отмечалось у женской когорты.

На рисунке 1 представлены полипы передней и задней стенки ЖП размером 1,4 мм и 2,0 мм. При этом необходимо отметить, что из 6 случаев наблюдаемого нами роста ПЖП до 10 мм и проведенного оперативного лечения не было отмечено малигнизации, а у пациентки с наличием двух полипов ЖП размером **менее 10 мм** после проведения холецистэктомии гистологический материал содержал рак *in situ*.

Клинический случай. Женщина 40 лет обратилась на прием в июле 2014 г., с жалобами на периодические ноющие боли в правом подреберье после погрешностей в диете, усилившиеся в течение последних 2–3 месяцев.

Анамнез болезни. Считает себя больной с 2012 г., когда впервые стала отмечать появление болевого синдрома, преимущественно после употребления жирной пищи и/или копченостей. Самостоятельно принимала дротаверин с кратковременным положительным эффектом. Не обследовалась, за медицинской помощью не обращалась. Аллергологический анамнез не отягощен, вредные привычки отрицает. Наследственность отягощена — отец умер в 49-летнем возрасте от злокачественного новообразования печени.

Дополнительным поводом для обращения, кроме наличия болевого синдрома, послужили результаты проведенного УЗИ гепатобилиарной зоны.



Рис. 1. Полипы передней и задней стенки ЖП (размером 1,4 мм и 2,0 мм).

Объективно: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Рост — 165 см, масса тела — 58 кг, индекс массы тела — 21,3. Кожные покровы обычной окраски и влажности, видимые слизистые оболочки чистые, склеры субиктеричны. Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания 16 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 75 в минуту, артериальное давление 115/75 мм рт. ст. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптомы Кера, Мерфи, Грекова — Ортнера отрицательные. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с двух сторон, отеков нет. Стул оформленный, регулярный, 1–2 раза в сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза) — в пределах референсных значений. HBsAg, anti-HCV — отрицательны. Анти-тела к токсокарозу, лямблиям и описторхозу — отрицательны.

УЗИ гепатобилиарной зоны. Желчный пузырь: форма обычная, стенка уплотнена, не утолщена, 1,5 мм. Размер 70×28 мм. В полости застоя нет. По задней стенке лоцируются несмещаемые образования повышенной эхогенности, без ультразвуковой тени, размером 4,9 мм и 7,5 мм. В остальном без клинически значимых находок.

Колонофиброскопия — долихосигма, без органической патологии. Эзофагогастродуоденоскопия — без клинически значимых находок.

С учетом жалоб, анамнеза пациентке рекомендовано соблюдение диеты, урсодезоксихолевая кислота в дозе 500 мг в сутки (на ночь) длительностью до полугода, тримебутин по 200 мг 3 раза в сутки не зависимо от приема пищи в течение 30 дней.

Также рекомендовано проведение контрольного ультразвукового обследования органов брюшной полости через полгода с целью мониторинга ПЖП. Динамика изменений представлена в таблице.

Таблица 2

| Дата визита на осмотр | Размер ПЖП |
|-----------------------|-----------------|
| Июль 2014 г | 4,9 мм и 7,5 мм |
| Январь 2015 г | 4,9 мм и 7,5 мм |
| Июнь 2015 г | 5 мм и 7,5 мм |
| Декабрь 2015 г | 5 мм и 8,5 мм |
| Апрель 2016 г | 6 мм и 9,5 мм |

Несмотря на то, что на фоне проводимого лечения и соблюдения диеты болевой синдром был купирован, у пациентки нарастало чувство тревоги в связи с ростом ПЖП и отягощенным семейным анамнезом в плане онкопатологии. В апреле 2016 г. была направлена на консультацию к гастрохирургу и онкологу для

решения вопроса о тактике дальнейшего лечения. В дополнение было проведено мультиспиральное исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием, которое не выявило клинически значимых изменений.

С учетом роста полипов в течение периода наблюдения и отягощенного по онкопатологии семейного анамнеза пациентке была предложена лапароскопическая холецистэктомия, которая была выполнена в мае 2016 г. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При исследовании операционного материала, направленного на гистологию: аденокарцинома ЖП (карцинома *in situ*). Установлена клиническая стадия *T1a N0 M0*. От проведения повторного (более радикального) оперативного вмешательства [4] пациентка отказалась. В настоящий момент находится под наблюдением онколога и гастроэнтеролога. Признаков отдаленных метастазов за 2,5 года нет. Симптомы постхолецистэктомического синдрома также отсутствуют.

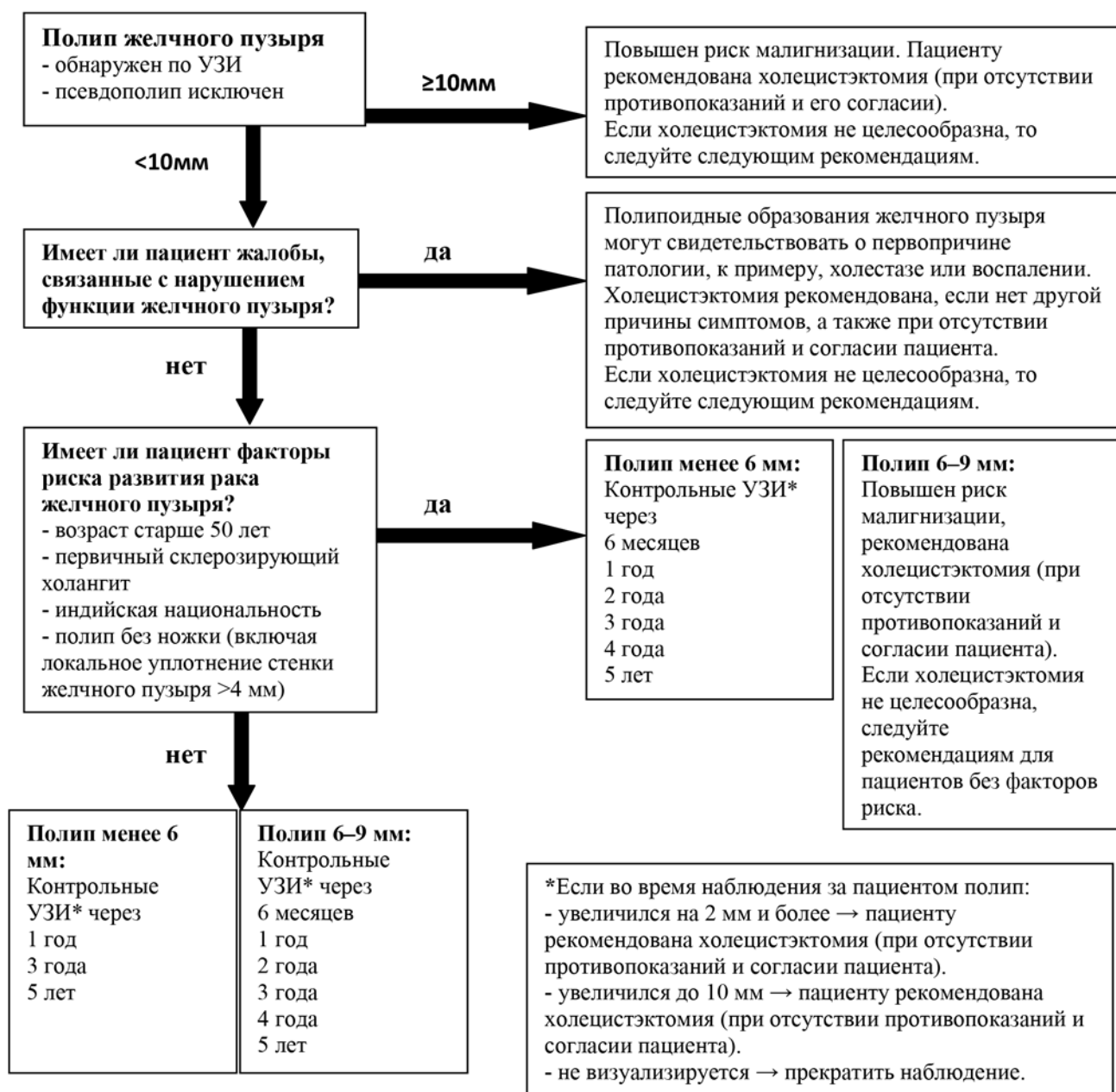


Рис. 2. Тактика ведения пациентов с ПЖП (по R. Wiles et al., 2017) [17].

Обсуждение. Большинство из выявляемых ПЖП имеют доброкачественную холестериную природу [13, 15]. Аденоматозные полипы являются вторым наиболее распространенным типом, 8% из которых имеют злокачественный характер [9, 12]. Однако в настоящий момент не выявлено никакой корреляции между симптомами и вероятностью наличия у пациента злокачественного поражения. Самый надежный способ дифференцировать доброкачественный полип от злокачественного — холецистэктомия [6, 11].

Рекомендуемый совместными рекомендациями Европейской ассоциации гастроинтестинальной и абдоминальной радиологии (ESGAR), Европейской ассоциации эндоскопической хирургии и интервенционных вмешательств (EAES), Международной ассоциации дигестивной хирургии (EFISDS) и Европейской ассоциации гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) алгоритм (рис. 2) не в полной мере отвечает на вопрос, что делать в конкретной клинической ситуации при наличии у пациента младше 50 лет полипа размером менее 10 мм [17].

R. A. Boulton et al. считают, что необходимо «базируется на факторах риска при окончательном принятии решения» [1], которые включают возраст пациента старше 50 лет, наличие конкрементов ЖП [14]. В. Н. Cha et al. включили в эти риски сахарный диабет, считая его значительным фактором [3]. R. P. Myers отмечает рост полипа как один из главных рисков [12].

М. Т. Corwin et al. провели исследование с участием 346 пациентов с целью установить адекватный размер полипов, при котором они должны быть

удалены из-за риска их малигнизации. По данным исследователей, у пациентов с последовательно проведенным УЗИ и последующей холецистэктомией не было обнаружено неоплазии при полипах **менее 6 мм**, один неопластический полип был обнаружен при полипах **7–9 мм** и двух полипах **более 10 мм** [4].

Исследования последних лет рекомендуют удаление полипов **более 10 мм** не зависимо от симптомов или факторов риска [4, 5]. Все бессимптомные поражения **менее 10 мм** у больных с отсутствием или незначительными факторами риска должны наблюдаться с проведением УЗИ органов брюшной полости [2]. При этом периодичность и продолжительность данного контроля источниками оценивается по разному: каждые 3–6 месяцев в течение 1–2 лет, в то время как другие заявляют, что поражениям **меньше чем 6 мм** не нужен контроль вообще [7, 16, 17].

У наблюдаемой нами пациентки отсутствовали такие факторы риска, как возраст старше 50 лет, наличие конкрементов ЖП. В то же время отягощенный семейный анамнез и рост полипов в течение периода наблюдения послужили причиной направления на холецистэктомию. То есть при наличии у пациентов полипов **менее 10 мм** надо внимательно рассматривать все факторы риска и с учетом роста полипов, анамнеза, а также ряда других факторов следует думать об оперативном лечении и удалении ЖП. Несмотря на то, что пациентов с ПЖП становится все больше в нашей практике, необходимо индивидуально подходить к каждому клиническому случаю.

Литература:

- Boulton R. A., Adams D. H. Gallbladder polyps: When to wait and when to act. *Lancet*. 1997. Vol. 349, No 9057. P. 1032–1032.
- Bullingham R., Baker C. The Management of gallbladder polyps found on ultrasound examination: a review of the guidelines and current practice. *British Journal of Surgery*. 2019. Vol. 106. P. 152.
- Cha B. H., Hwang J.-H., Lee S. H., Kim J. E., Cho J. Y., Kim H., Kim S. Y. Pre-operative factors that can predict neoplastic polypoid lesions of the gallbladder. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol 17, No 17. P. 2216–2222.
- Corwin M. T., Siewert B., Sheiman R. G., Kane R. A. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary? Long-term clinical and US analysis of 346 patients. *Radiology*. 2011. Vol. 258, No 1. P. 277–282.
- Heitz L., Kratzer W., Grater T., Schmidberger J., Adler G., Armsen A., Banzhaf H. M., Bauerdick M., Bernhard P., Bertling U., Boehm B. O., Brandner B. O., Brockmann S. O., Deckert M., Dingler C., Eggink S., Fuchs M., Gaus W., Goussis H., Gruener B., Gruener A., Haenle M. M., Hampl W., Haug C., Hay B., Huetter M. L., Iftikhar N., Imhof A., Kaltenbach T., Kern P., Kimmig P., Kirch A., Klass D., Koenig W., Kron M., Manfras B., Meitinger K., Mertens T., Oehme R., Pfaff G., Piechotowski I., Reuter S., Romig T., von Schmiesing A. F. A., Stanosek S., Steinbach G., Tourbier M., Voegtle A., Walcher T., Wolff S., Schlingeloff P., Grp E. S. Gallbladder polyps — a follow-up study after 11 years. *BMC Gastroenterology*. 2019. Vol. 19. P. 7.
- Helmberger H., Kammer B. Radiologic diagnosis of the gallbladder and bile ducts — part 2. Acute and chronic cholecystitis, primary sclerosing cholangitis (PSC), benign and malignant masses of the biliary system. *Radiology*. 2018. Vol. 58, No 12. P. 1099–1114.
- Konstantinidis I. T., Bajpai S., Kambadakone A. R., Tanabe K. K., Berger D. L., Zheng H., Sahani D. V., Lauwers G. Y., Fernandez-del Castillo C., Warshaw A. L., Ferrone C. R. Gallbladder lesions identified on ultrasound. lessons from the last 10 years. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012. Vol. 16, No 3. P. 549–553.
- Kopf H., Schima W., Meng S. Differential diagnosis of gallbladder abnormalities. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Radiology*. 2019. Vol. 59, No 4. P. 328–337.
- Lee K. F., Wong J., Li J. C. M., Lai P. B. S. Polypoid lesions of the gallbladder. *American Journal of Surgery*. 2004. Vol. 188, No 2. P. 186–190.
- McCain R. S., Diamond A., Jones C., Coleman H. G. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24, No 26. P. 2844–2852.

11. Metman M. J. H., Olthof P. B., van der Wal J. B. C., van Gulik T. M., Roos D., Dekker J. W. T. Clinical relevance of gallbladder polyps; is cholecystectomy always necessary? *HPB: the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2019 (Epub 2019 Aug).
12. Myers R. P., Shaffer E. A., Beck P. L. Gallbladder polyps: Epidemiology, natural history and management. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002. Vol. 16, No 3. P. 187–194.
13. Patel K., Dajani K., Vickramarajah S., Huguet E. Five year experience of gallbladder polyp surveillance and cost effective analysis against new European consensus guidelines. *HPB*. 2019. Vol. 21, No 5. P. 636–642.
14. Sarkut P., Kilicturgay S., Ozer A., Ozturk E., Yilmazlar T. Gallbladder polyps: factors affecting surgical decision. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 28. P. 4526–4530.
15. Strong C., Nevins E. J., Wayman J. Adherence to European guidelines for the surveillance of gallbladder polyps: an audit of practice in a UK DGH. *British Journal of Surgery*. 2019. Vol. 106. P. 76.
16. Sun Y. L., Yang Z. Y., Lan X., Tan H. D. Neoplastic polyps in gallbladder: a retrospective study to determine risk factors and treatment strategy for gallbladder polyps. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2019. Vol. 8, No 3. P. 219–227.
17. Wiles R., Thoeni R. F., Barbu S. T., Vashist Y. K., Ra-faelsen S. R., Dewhurst C., Arvanitakis M., La-haye M., Soltes M., Perinel J., Roberts S. A. Management and follow-up of gallbladder polyps Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *European Radiology*. 2017. Vol 27, No 9. P. 3856–3866.

УДК 616.366-006.5-08-035

doi: 10.33149/vkr.2020.03.11

RU Полипы желчного пузыря: видим чаще — вопросов больше

Н. В. Ширинская¹, Н. В. Калятина¹, А. В. Ширинская²

¹Медицинский лечебно-диагностический центр «Доверие», Омск, Россия

²Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Ключевые слова: желчный пузырь, полипы желчного пузыря, проспективное клиническое исследование, аденокарцинома желчного пузыря

Актуальность. Полипы желчного пузыря в последнее время все чаще встречаются в практике врачей-терапевтов и гастроэнтерологов в связи с улучшением инструментальной визуализации органов брюшной полости.

Цель исследования: проанализировать динамику развития полипов желчного пузыря на амбулаторном приеме врача-терапевта (гастроэнтеролога).

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое пятилетнее исследование, в котором приняли участие пациенты с полипами желчного пузыря. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат «Voluson E10») раз в полгода на протяжении пяти лет. В динамике наблюдения оценивали количество и характер роста полипов, размер желчного пузыря, наличие/отсутствие жалоб, отягощенного по неопластическим заболеваниям анамнеза. Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке.

Результаты. В исследование включены 33 пациента (14 мужчин, 19 женщин в возрасте 24–65 лет, средний возраст 45,19±1,73 года). При инициальном ультразвуковом исследовании количество визуализируемых полипов варьировало от 1 до 5 (в среднем — 2,09±0,95), размер новообразований составлял от 2 мм до 10 мм (в среднем — 5,75±1,10 мм). Отягощенная наследствен-

ность по онкопатологии отмечена у 42,86% мужчин и 31,58% женщин. Полипы без ножки чаще диагностировали у мужчин (14,29%), тогда как у женщин чаще регистрировали увеличение полипов в размерах в динамике наблюдения >10 мм и более высокую частоту выполнения оперативных вмешательств (холецистэктомии).

Выводы. Отмечена склонность к медленному росту полипов желчного пузыря. Обозначены вопросы, возникающие при ведении пациентов с полипами желчного пузыря, с точки зрения выбора оптимальной тактики ведения и оперативного лечения ввиду возможной малигнизации данных образований.

УДК 616.366-006.5-08-035

doi: 10.33149/vkr.2020.03.11

UA Поліпи жовчного міхура: бачимо частіше — питань більше

**Н. В. Ширинська¹, Н. В. Калятіна¹,
А. В. Ширинська²**

¹Медичний лікувально-діагностичний центр «Довіра», Омськ, Росія

²Омський державний медичний університет, Омськ, Росія

Ключові слова: жовчний міхур, поліпи жовчного міхура, проспективне клінічне дослідження, аденокарцинома жовчного міхура

Актуальність. Поліпи жовчного міхура останнім часом все частіше зустрічаються у практиці лікарів-терапевтів і гастроентерологів у зв'язку з поліпшенням інструментальної візуалізації органів черевної порожнини.

Мета дослідження: проаналізувати динаміку розвитку поліпів жовчного міхура на амбулаторному прийомі лікаря-терапевта (гастроентеролога).

Матеріали і методи. Проведено проспективне клінічне п'ятирічне дослідження, у якому взяли участь пацієнти з поліпами жовчного міхура. Всім хворим проводили ультразвукове дослідження органів черевної по-

рожнини (апарат «Voluson E10») один раз в шість місяців протягом п'яти років. У динаміці спостереження оцінювали кількість і характер росту поліпів, розмір жовчного міхура, наявність/відсутність скарг, обтяженого з неопластичних захворювань анамнезу. Отримані дані піддавали стандартній статистичній обробці.

Результати. У дослідження включено 33 пацієнти (14 чоловіків, 19 жінок віком 24–65 років, середній вік $45,19 \pm 1,73$ роки). При ініціальному ультразвуковому дослідженні кількість візуалізованих поліпів коливалась від 1 до 5 (у середньому — $2,09 \pm 0,95$), розмір новоутворень становив від 2 мм до 10 мм (у середньому — $5,75 \pm 1,10$ мм). Обтяжена спадковість з онкопатології відзначена у 42,86% чоловіків і 31,58% жінок. Поліпи без ніжки частіше діагностували у чоловіків (14,29%), тоді як у жінок частіше реєстрували збільшення поліпів у розмірах у динаміці спостереження >10 мм, а також більш високу частоту виконання оперативних втручань (холецистектомії).

Висновки. Відзначена схильність до повільного зростання поліпів жовчного міхура. Позначені питання, що виникають при спостереженні за пацієнтами з поліпами жовчного міхура, з точки зору вибору оптимальної тактики ведення і оперативного лікування з огляду на можливу малігнізацію даних утворень.

EN Gallbladder polyps: the more cases we observe, the more questions we ask

N. V. Shirinskaya¹, N. V. Kalyatina¹, A. V. Shirinskaya²

¹Medical and diagnostic centre "Doverie", Omsk, Russia

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Key words: gallbladder, gallbladder polyps, prospective clinical study, adenocarcinoma of the gallbladder

Background. Gallbladder polyps have recently become more common in practice of general practitioners and gastroenterologists due to the improvement of instrumental imaging of the abdominal cavity.

Aim of study: to analyze the dynamics of development of gallbladder polyps at an outpatient appointment of a general practitioner (gastroenterologist).

Materials and methods. A prospective clinical five-year study of patients with gallbladder polyps was conducted. All patients underwent ultrasound examination of the abdominal organs (Voluson E10) once every six months during five years. Number and nature of the growth of polyps, size of the gallbladder, presence/absence of complaints, and burdened history of neoplastic diseases were evaluated in the dynamics of observation. Data obtained were subjected to standard statistical processing.

Results. The study included 33 patients (14 men, 19 women aged 24–65 years, average age 45.19 ± 1.73 yrs). In the initial ultrasound study, the number of visualized polyps varied from 1 to 5 (on average, 2.09 ± 0.95), the size of the neoplasms ranged from 2 mm to 10 mm (on average, 5.75 ± 1.10 mm). Burdened heredity in oncopathology was noted in 42.86% of men and 31.58% of women. Legless polyps were more often diagnosed in men (14.29%), while in women, polyps increased in size in the dynamics of observation >10 mm and a higher frequency of surgical interventions (cholecystectomy) were more often recorded.

Conclusion. Gallbladder polyps tend to grow slowly. We outlined the questions facing the clinician in the management of patients with gallbladder polyps in terms of choosing the optimal tactic and surgical treatment due to the possible malignancy of these formations.

Проблема неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза: от единства патогенеза к возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляева¹

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь, метаболический синдром, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой обширный континуум заболеваний печени, начинающихся со стеатоза, прогрессирующих через неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в фиброз и цирроз печени, а затем и гепатоцеллюлярную карциному [1, 6, 13, 15, 30, 51, 62]. Во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности НАЖБП [13, 30, 51, 62]; согласно последним статистическим данным, примерно 25,24% населения земного шара страдает этой патологией [62].

Течение НАЖБП ассоциировано с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что объясняется наличием у этих патологий общих факторов риска, в частности метаболического синдрома (МС) [1, 6, 15, 30, 51, 62]. Представлено множество доказательных данных, подтверждающих развитие ССЗ и НАЖБП на фоне исходного МС, при этом и печень и сердечно-сосудистая система рассматриваются как органы-мишени МС [30, 50, 51]. Учитывая рост распространенности НАЖБП и ССЗ, общность патогенеза, значительное экономическое бремя, свойственное этим двум патологиям, внимание медиков направлено на разработку эффективных средств лечения указанных нозологических форм. В данном обзоре представлены сведения, раскрывающие сходство патогенеза НАЖБП, МС, атеросклероза и терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в их коррекции.

НАЖБП и ССЗ: общность патофизиологических механизмов

В настоящее время описаны различные патофизиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь НАЖБП и ССЗ (рис. 1). В фундаментальном обзоре S. Francque et al. обобщается сущность многих

патогенетических процессов и подчеркивается клиническая значимость атеросклероза, первым шагом к развитию которого является эндотелиальная дисфункция [17]. Нарушение работы эндотелиальных клеток происходит под действием целого ряда факторов, в частности на фоне увеличения концентрации диметиларгинина, эндогенного антагониста синтазы оксида азота [17, 26, 41, 51], что также характерно для НАЖБП. Другим фактором, провоцирующим развитие эндотелиальной дисфункции, признана гипергомоцистеинемия, часто развивающаяся у больных НАЖБП вследствие изменения метаболизма метионина и последующего изменения синтеза/катаболизма гомоцистеина в печени [40, 41, 51]. Гипергомоцистеинемия предрасполагает к росту резистентности внутрипеченочных сосудов, что приводит к снижению образования окиси азота, инициации окислительного стресса и активации тромбоцитов. Немаловажную роль в возникновении НАЖБП отводят циркулирующим маркерам системного воспаления (интерлейкину-6, -1b, высокочувствительному С-реактивному белку, фактору некроза опухоли α , растворимой молекуле внутриклеточной адгезии-1, изменению индекса фенотипа макрофагов (M1/M2)) [13, 16, 30, 51, 62]. Системный вялотекущий воспалительный ответ усиливает эндотелиальную дисфункцию и образование атеросклеротических бляшек, предрасполагает к изменению сосудистого тонуса и уменьшению поток-опосредованной дилатации [51].

Печень играет важную роль в метаболизме липидов, в ней протекают несколько процессов: липогенез, расщепление липидов, синтез и секреция сывороточных липопротеинов. Течение НАЖБП ассоциировано с проатерогенными изменениями

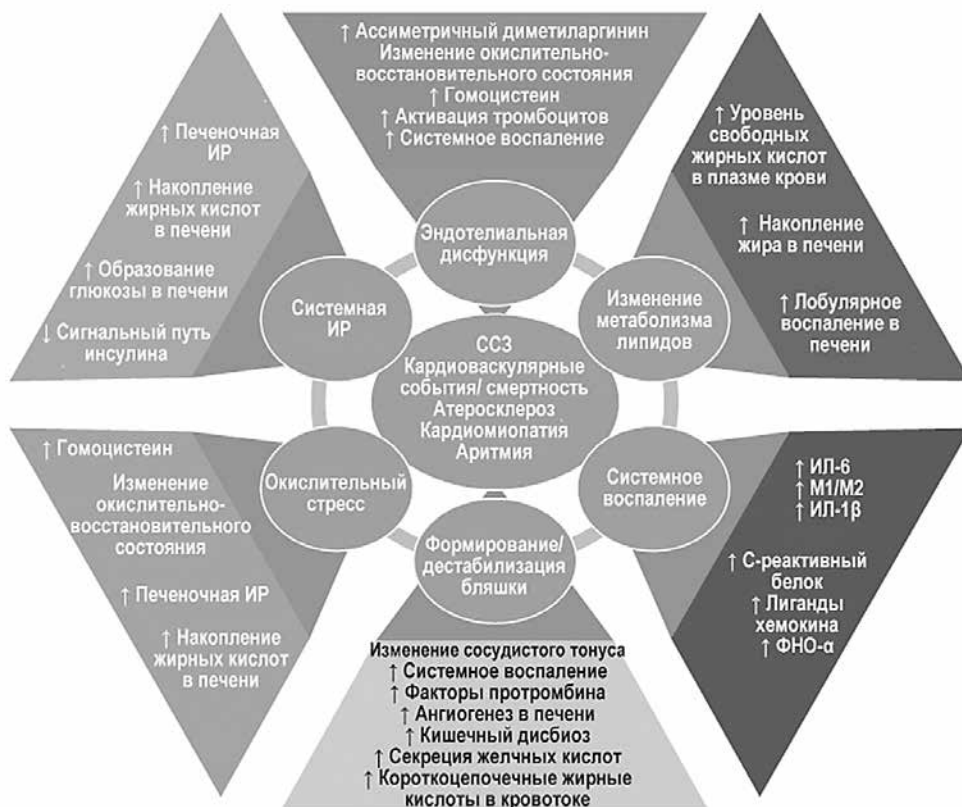


Рис. 1. НАЖБП збільшує ризик серцево-судинних захворювань: патофізіологічні механізми (по E. Stahl et al., 2019 [51]).

ІР — інсулінорезистентність, ССЗ — серцево-судинні захворювання, ФНО — фактор некрозу опухли, ІЛ — інтерлейкін.

ліпидного спектра крові: підвищенням концентрації тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низкої щільності (ЛПНП) і ліпопротеїнів дуже низкої щільності (ЛПДНП), зниженням ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП) [10, 12, 45, 48]. Подібні зміни характерні для пацієнтів з ожирінням, сахарним діабетом (СД) 2-го типу, МС: значимий ріст концентрації ЛПДНП зв'язують з високим вмістом у плазмі крові вільних жирних кислот, жировою інфільтрацією печінки. В свою чергу збільшення сировоточної концентрації ЛПДНП, ЛПНП призводить до активації запалення в печіночній дольці, незалежно від наявності/відсутності стеатоза [35, 51]. При прогресуванні НАЖБП посилюється атерогенність змін липидного спектра: у хворих НАСГ зменшується розмір частинок і максимальний діаметр ЛПНП, підвищується рівень фракції ЛПНП-IVb, знижується рівень ЛПВП-2b, що свідчить про високий ризик розвитку ССЗ [8].

Прогредієнтне течення НАЖБП тісно пов'язано з виникненням і наростанням інсулінорезистентності (ІР), яка також є фактором ризику ССЗ [41, 51]. Ожиріння і надмір жирних кислот не тільки призводять до розвитку м'язової ІР, але і індують невосприимчивість гепатоцитів до інсуліну, зменшуючи кліренс останнього [10, 51]. Механізм печіночної ІР при НАЖБП зв'язують з збільшенням вмісту в гепатоцитах диацилгліцерола, який, активуючи протеїнкіназу С, сприяє зниженню інсулінової сигналізації [3]. Накоплення жиру в печінці супроводжується

супресією/подавленням ендогенної виробки глюкози, що також стимулює ІР [51]. Надмір жирних кислот посилює внутріпечіночний окислювальний стрес, що ще більше погіршує інсулінову сигналізацію в печінці [32, 51]. Зафіксована залежність між вираженістю ІР і гистологічною ступенню тяжкості НАСГ [31]. Дослідники встановили, що прогресування ступеня фіброзу асоційовано з посиленням ІР (індекс НОМА2-ІР), зниженням рівня остеокальцину, паратиреоїдного гормону, вітаміну D. По думці цієї групи учених, незалежними предикторами прогресування фіброзу при НАСГ є відношення шансів (ОШ) 9,3; 95% довірливий інтервал (ДІ) 0,99–87,5; $p=0,052$), СД (ОШ 12,8; 95% ДІ 1,2–137,4; $p=0,035$) [31].

Визначені додаткові фактори, посилюючі атерогенез і нестабільність бляшок при НАЖБП. До них відносять формування центрозонових артерій і мікросудов в печінці, що є свідченням активного ангиогенезу [19], збільшення сировоточної концентрації фактора росту судинного ендотелію (VEGF), зростання печіночної експресії VEGF і рецепторів VEGF при НАЖБП, розвиток ендотеліальної дисфункції [9, 16]. Считается, що підвищення вмісту VEGF асоційовано з атерогенезом, нестабільністю бляшок, розвитком ССЗ. Зростання ризику атеросклерозу у хворих НАЖБП зв'язують з збільшенням активності протромботических факторів [54], кишечним дисбіозом, який сприяє виникненню як НАЖБП, так і ССЗ за допомогою зміни секреції жовчних кислот, триметиламіна, короткоцепочечних жирних кислот [4].

Структурні зміни, що виникають на ранніх стадіях НАЖБП, здатні мати негативний вплив на серце, провокуючи реорганізацію лівого шлуночка, збільшення його маси і розвиток діастолічної дисфункції. Підвищення портального тиску, що розвивається при НАЖБП, обумовлено зміною морфології синусів, зменшенням синусоїдального кровотоку, підвищенням внутріпечіночної резистентності, особливо при прогресуванні хвороби з розвитком фіброзу [16]. НАЖБП передиспозіє до збільшення площі поверхні тіла, що також в свою чергу збільшує тиск в лівому шлуночку, серцевий виброс і навантаження об'ємом [21, 51, 56].

Клиническая значимость взаимосвязи НАЖБП и ССЗ

Атеросклероз. В ряде исследований доказана взаимосвязь атеросклероза, одного из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, с НАЖБП. В клинической практике выраженность атеросклероза оценивают по толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и степени кальцификации коронарных артерий (ККА). В клинических исследованиях, метаанализах зафиксирована значимая связь между этими маркерами атеросклероза и НАЖБП [20, 25, 28, 46, 59]. В метаанализе 7 исследований (n=3497) не только подтверждена зависимость между НАЖБП и ТКИМ, но и отмечено увеличение ТКИМ у таких больных в среднем на 13% [49]. В другом метаанализе, сравнивавшем ККА у 16 433 больных НАЖБП и 41 717 представителей контрольной группы, подчеркнута зависимость между наличием НАЖБП и ККА [24]. Крупный метаанализ (n=85 395, из которых 29 493 страдали НАЖБП) подтвердил увеличение риска развития субклинического атеросклероза по сравнению с участниками, не имевшими НАЖБП (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,45–1,78). В подгруппе больных НАЖБП зафиксировано увеличение ТКИМ (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,47–2,06), артериальной жесткости (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,24–1,96), ККА (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,22–1,60) и эндотелиальной дисфункции, оцененной по поток-опосредованной дилатации (ОШ 3,73; 95% ДИ 0,99–14,09), по сравнению с контролем [63].

Помимо субклинического атеросклероза, больным НАЖБП свойственна высокая вероятность возникновения клинически значимого атеросклероза, требующего проведения чрескожной коронарной интервенции [58]. Примечательно, что бляшки высокого риска разрыва чаще обнаруживают у пациентов с НАЖБП по сравнению с лицами, не имеющими такой патологии (59,3% vs 19,0%, соответственно; p<0,001) [43]. Зафиксирована достоверная взаимосвязь между наличием НАЖБП и формированием бляшки высокого риска, которая оставалась значимой даже после введения поправки на степень тяжести и протяженность коронарного атеросклероза, традиционные факторы риска (ОШ 2,13; 95% ДИ 1,18–3,85) [43].

Кардиоваскулярный риск. В настоящее время не вызывает сомнений утверждение об увеличении кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП. Дополнительный анализ данных известного Фремингемского исследования подтвердил, что накопление жира в печени ассоциировано с ростом систолического и диастолического артериального давления, гликемии натощак, уровня ТГ, т. е. с прогрессированием известных кардиоваскулярных факторов риска [5].

В еще одном недавно опубликованном исследовании, в котором приняли участие бессимптомные пациенты (n=1965), НАЖБП диагностировали почти у половины участников (n=975) [38]. У больных НАЖБП чаще диагностировали МС (33% vs 7%; p<0,001), фиксировали высокий кардиоваскулярный риск, оцененный по Фремингемской шкале (8,7%±6,4% vs 5,4%±5,2%; p<0,001), по сравнению

с пациентами без стеатоза. Исследователи подтвердили наличие значимой корреляционной взаимосвязи между значениями шкалы NAFLD Fibrosis Score и Фремингемской шкалы кардиоваскулярного риска (r=0,29; p<0,001), при этом наибольший кардиоваскулярный риск зафиксировали у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3–4; 11,7±5,4) по сравнению с умеренно выраженным фиброзом (10,9±6,3) [38]. Значения NAFLD Fibrosis Score признаны независимым предиктором высокого кардиоваскулярного риска (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,09–1,54; p=0,003). «Сопутствующая НАЖБП может использоваться для оценки сердечно-сосудистого риска и прогнозирования кардиоваскулярных исходов», — считают D. Niederseer et al. [38].

Уделяется большое внимание изучению взаимосвязи между НАЖБП, ИР, СД и ССЗ [42, 53]. В одном проспективном исследовании (n=1051) показано, что обнаружение КТ-признаков стеатоза печени ассоциировано с достоверным увеличением риска развития СД 2-го типа (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09–1,88) [33]. Эта зависимость подтверждена в метаанализе (n=296 439) A. Mantovani et al.: риск возникновения СД у больных НАЖБП в 2,2 раза превышал таковой в когорте пациентов без стеатоза (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,84–2,60), причем в когорте пациентов с выраженным фиброзом печени вероятность развития СД возрастала более чем в 4 раза (ОШ 4,27; 95% ДИ 3,54–5,94) [36]. Высокие уровни аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы признаны предикторами развития ИР и СД 2-го типа: увеличение значений этих показателей всего на 1 единицу ассоциировано с возрастанием риска СД соответственно в 1,83 (95% ДИ 1,57–2,14) и 1,92 (95% ДИ 1,66–2,21) раза [18]. Факт взаимосвязи НАЖБП и СД имеет большое клиническое значение, ведь распространенность ССЗ при комбинации этих патологий резко возрастает по сравнению с таковой у пациентов, больных только СД (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,2–1,8) [52].

НАЖБП и кардиоваскулярные события. Показано, что высокий риск ССЗ, свойственный больным НАЖБП, может еще больше возрастать, если пациент перенес острый коронарный синдром. M. Keskin et al. доказали, что госпитальная летальность больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента S–T (n=360) значительно увеличивается при наличии тяжелой НАЖБП; подобная зависимость зафиксирована в отношении смертности в течение 3 последующих лет [27]. Авторы другого исследования, наблюдая за пациентами, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с повышением сегмента S–T, не имевшими сопутствующего СД (n=186), констатировали неблагоприятное влияние НАЖБП на течение кардиологической патологии [14]. У больных тяжелой НАЖБП (≥ 3 баллов) реже восстанавливалась перфузия миокарда (степень окрашивания миокарда контрастом соответственно 37% vs 12%; p<0,0001), отсутствовало разрешение сегмента S–T (27% vs 9%; p=0,001), чаще развивались серьезные коронарные события (major adverse cardiac events — MACE, 31% vs 8%; p<0,0001) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Тяжелый

стеатоз печени (≥ 3 баллов) признан независимым предиктором невосстановления перфузии миокарда (ОШ 2,856, 95% ДИ 1,214–6,225; $p=0,033$), отсутствия разрешения сегмента S–T (ОШ 2,862; 95% ДИ 1,242–6,342; $p=0,031$), неблагоприятного внутригоспитального прогноза (риск развития МАСЕ: ОШ 2,454; 95% ДИ 1,072–4,872; $p=0,048$) [14].

В ряде исследований изучалось влияние НАЖБП на кардиоваскулярную смертность. G. Targher et al. опубликовали метаанализ 16 исследований ($n=34\,043$), в котором анализировали вероятность достижения таких первичных конечных точек, как летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация [52]. Оказалось, что больным НАЖБП свойственен более высокий риск фатальных и/или нефатальных кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13). Тяжелое течение НАЖБП (которое диагностировали при комбинации таких факторов, как инструментальные признаки стеатоза, повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы, высокие значения шкалы фиброза NAFLD или выраженная гистологическая активность) ассоциировалось с фатальными/нефатальными кардиоваскулярными событиями (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [52].

Метаанализ 6 исследований ($n=25\,837$) также подтвердил, что кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, коронарная или периферическая реваскуляризация, стеноз $>50\%$ коронарных артерий по данным ангиографии) достоверно чаще развиваются у больных НАЖБП по сравнению с пациентами, не имеющими такой патологии (относительный риск (ОР) 1,77; 95% ДИ 1,26–2,48) [34].

По данным S. Wu et al., выполнивших метаанализ 34 исследований ($n=165\,000$), не только НАЖБП ассоциирована с высоким риском ССЗ (ОР 1,81; 95% ДИ 1,23–2,66), но и НАСГ (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,03–8,52) [60]. Подтверждена взаимосвязь НАЖБП с другими факторами риска ССЗ, в том числе артериальной гипертензией (обобщенный ОР 1,24; 95% ДИ 1,14–1,36), атеросклерозом (обобщенный ОР 1,32; 95% ДИ 1,07–1,62) [51]. Приведенные исследования подтверждают увеличение кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП, особенно при тяжелом течении стеатоза и НАСГ, однако взаимосвязь между общей и кардиоваскулярной смертностью менее очевидна.

УДХК: возможность коррекции НАЖБП, МС и атеросклероза

В настоящее время фармакотерапия НАЖБП еще продолжает разрабатываться; доминирующим постулатом медикаментозного лечения является воздействие на основные патогенетические механизмы ее развития: окислительный стресс, ИР [6, 11, 15]. Среди множества препаратов, эффективность которых в лечении НАЖБП тщательно анализируется, особое место занимает УДХК — третичная желчная кислота, обладающая доказанным цитопротекторным, холеретическим, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антихолестатическим, антифибротическим действием [2, 11, 13, 22]. С одной стороны,

гепатопротекторная активность УДХК доказана при разных заболеваниях печени аутоиммунного, холестатического, вирусного, метаболического (НАЖБП) генеза [22]. Установлено, что монотерапия УДХК из расчета 23–35 мг/кг в сутки на протяжении 3–24 месяцев улучшает функциональные показатели печени при НАСГ, снижает активность цитолитического и холестатического синдромов, уменьшает выраженность стеатоза и фиброза [55, 61].

С другой стороны, помимо выраженного гепатопротекторного действия, УДХК обладает дополнительными плейотропными свойствами (антиоксидантным, гиполипидемическим, антиатеросклеротическим, кардиопротекторным, вазодилатирующим, противовоспалительным), которые приобретают особое значение при НАЖБП, ассоциированной с высоким кардиоваскулярным риском.

В ряде клинических и экспериментальных работ доказана способность монотерапии УДХК улучшать липидный профиль, повышать уровень ЛПВП и apo A1 [39], а также усиливать гиполипидемическое действие других препаратов [29]. Так, комбинация УДХК с омега-3 жирными кислотами в эксперименте приводила к более значимому торможению накопления ТГ в печени у мышей, страдавших НАСГ, и выраженному снижению экспрессии белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP-1), по сравнению с таковым, достигнутым на фоне диеты и монотерапии омега-3 жирными кислотами [29]. Данный эффект объясняют способностью УДХК влиять на активность сигнального пути АКТ/mTOR/SREBP-1, являющегося основной системой регулирования метаболизма липидов в гепатоцитах [23]. В экспериментальной модели НАЖБП показано, что УДХК препятствует накоплению жиров в гепатоцитах и ослабляет стеатоз, вызванный введением олеиновой кислоты, а также подавляет активность АКТ, mTOR, CRTG2 и снижает экспрессию nSREBP-1 [23].

Аддитивное гипохолестеринемическое действие УДХК отмечено исследователями, назначавшими гепатопротектор в комбинации со статином [37, 47]. Сочетанное лечение НАСГ розувастатином и УДХК позволило не только добиться выраженного снижения уровня ТГ по сравнению с монотерапией розувастатином, но и снизить дозу последнего [47]. Назначение УДХК лицам с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующей патологией печени, желчевыводящих путей ($n=262$) сопровождалось относительно быстрой стабилизацией уровня общего холестерина и ЛПНП, причем пациенты, принимавшие УДХК на протяжении 6 месяцев, чаще достигали целевых значений общего холестерина и ЛПНП в отличие от больных, ранее завершивших прием гепатопротектора (37% vs 20% соответственно; $p=0,01$) [37]. Авторы исследования подчеркнули целесообразность комбинации УДХК со статинами, ведь помимо предотвращения повышения активности печеночных трансаминаз прием гепатопротектора позволял уменьшить проатерогенные изменения липидного спектра крови [37].

Интересный факт, зафиксированный G. Troisi et al. в виде нормализации уровня гликемии

УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

300 мг №20

ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



ПІП/УН/72572/01/02



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ¹**



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



СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ²



НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ²



БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ^{2,3}

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

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

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

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

2. Губергіц Н. 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



и уменьшения явлений ИР у гериатрических больных НАЖБП и НАСГ (n=87) [55], был подтвержден в ряде других клинических исследований [2, 13], что позволило А. Sánchez-García детально проанализировать эту особенность в рамках систематического обзора и метаанализа [44]. Изучив результаты семи исследований, ученые подтвердили способность УДХК влиять на такие компоненты МС, как гипергликемия и ИР. Оказывается, прием УДХК сопровождается достоверным снижением уровня гликемии натощак (взвешенная разность средних (ВРС) $-3,30$ мг/дл; 95% ДИ от $-6,36$ до $-0,24$; $p=0,034$), гликозилированного гемоглобина (ВРС $-0,41$ мг/дл; 95% ДИ от $-0,81$ до $-0,01$; $p=0,042$) [44]. УДХК позволяет уменьшить выраженность ИР за счет достоверного снижения сывороточной концентрации инсулина (ВРС $-1,50$ мг/дл; 95% ДИ от $-2,81$ до $-0,19$; $p=0,025$) и некоторого уменьшения индекса НОМА-IR (ВРС $-0,20$ мг/дл; 95% ДИ от $-0,42$ до $0,01$; $p=0,057$) [44].

Антиатеросклеротические свойства УДХК описаны в экспериментальной модели НАЖБП [7]. J. Chung et al. установили, что введение этого гепатопротектора в культуру клеток, а также лабораторным животным сопровождалось снижением активности стресса эндоплазматического ретикулума [7]. Данный факт ассоциировался с уменьшением экспрессии X-box связывающего белка-1, СЕВР-гомологичного белка. Терапия УДХК сопровождалась снижением адгезии моноцитов и активности апоптоза в эндоплазматическом ретикулуме, что проявлялось торможением образования атеросклеротических бляшек [7].

Антиатерогенные и вазодилатирующие свойства УДХК подчеркиваются в работе В. Ozel Coskun et al., которые продемонстрировали способность УДХК влиять на ТКИМ [39]. Назначая больным гистологически подтвержденным НАСГ (n=30) УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев, исследователи отметили не только достоверное снижение активности цитолитического синдрома, но и снижение значений индекса НОМА-IR (с $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$;

$p < 0,001$), рост концентрации ЛПВП (с $42,9 \pm 7,1$ до $45,5 \pm 9,8$; $p=0,037$) и аро А1 (с $127,6 \pm 17,7$ до $135,9 \pm 22,2$; $p=0,02$). Значимое улучшение липидного профиля сопровождалось уменьшением ТКИМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ до $0,47 \pm 0,12$; $p=0,001$) [39]. Ученые полагают, что данный эффект обусловлен способностью УДХК уменьшать явления ИР и рекомендуют продолжить изучение благоприятных свойств этого гепатопротектора [39].

Таким образом, НАЖБП ассоциирована с высоким кардиоваскулярным риском, максимальное возрастание которого следует ожидать у пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале NAFLD Fibrosis Score). Данная особенность обусловлена сходством патогенетических механизмов, провоцирующих развитие ССЗ и НАЖБП: эти патологии возникают на фоне МС, системной ИР, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Течение обоих нозологических форм предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию/дестабилизации атеросклеротических бляшек. Прогрессирование НАЖБП ассоциируется с увеличением ТКИМ, ККА, что сопровождается возрастанием риска развития субклинического и клинически значимого атеросклероза. УДХК (Урсоност, представляемый компанией Organosyn Life Sciences) уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и окислительного стресса, улучшает метаболизм липидов, усиливает гипополипидемическое действие статинов, уменьшает степень гипергликемии и ИР, тормозит образование атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие. Наличие значимых плейотропных свойств в сочетании с выраженной цитопротекторной, холеретической, антиапоптотической, антихолестатической, иммуномодулирующей активностью позволяет включать УДХК (Урсоност) в схемы лечения НАЖБП, НАСГ с целью уменьшения клинических проявлений атеросклероза и профилактики прогрессирования ИР, ССЗ.

Литература:

- Adams L. A., Anstee Q. M., Tilg H., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017. Vol. 66. P. 1138–1153.
- Ahmad T. R., Haeusler R. A. Bile acids in glucose metabolism and insulin signaling — mechanisms and research needs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15, No 12. P. 701–712.
- Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 713–723.
- Brown J. M., Hazen S. L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu. Rev. Med.* 2015. Vol. 66. P. 343–359.
- Brunner K. T., Pedley A., Massaro J. M., Hoffmann U., Benjamin E. J., Long M. T. Increasing liver fat is associated with progression of cardiovascular risk factors. *Liver Int.* 2020. Vol. 10. P. 1111/liv.14472.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 328–357.
- Chung J., Kim K. H., Lee S. C., An S. H., Kwon K. Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anti-atherogenic effects by inhibiting endoplasmic reticulum (ER) stress induced by disturbed flow. *Mol. Cells*. 2015. Vol. 38, No 10. P. 851–858.
- Corey K. E., Misraji J., Gelrud L., Zheng H., Chung R. T., Krauss R. M. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 100.
- Coulon S., Francque S., Colle I., et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012. Vol. 59. P. 442–449.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology

- and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 711–725.
11. Đanić M., Stanimirov B., Pavlović N., et al. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1382.
 12. DeFilippis A. P., Blaha M. J., Martin S. S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 227. P. 429–436.
 13. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Relationship between heart disease and liver disease: a two-way street. *Cells*. 2020. Vol. 9, No 3. P. 567.
 14. Emre A., Terzi S., Celiker E., et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116. P. 1810–1814.
 15. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
 16. Francque S., Laleman W., Verbeke L., et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab. Invest.* 2012. Vol. 92. P. 1428–1439.
 17. Francque S. M., van der Graaff D., Kwanten W. J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 425–443.
 18. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G. D., Lawlor D. A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 741–750.
 19. Gill R. M., Belt P., Wilson L., Bass N. M., Ferrell L. D. Centrilobular arteries and microvessels in nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35. P. 1400–1404.
 20. Guo K., Zhang L., Lu J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. P. 80–85.
 21. Hallsworth K., Hollingsworth K. G., Thoma C., et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. P. 757–762.
 22. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A. I. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J. Hepatol.* 2015. Vol. 7, No 10. P. 1297–1301.
 23. Hu J., Hong W., Yao K. N., Zhu X. H., Chen Z. Y., Ye L. 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.
 24. Jaruvongvanich V., Wirunsawanya K., Sanguankeo A., Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48. P. 1410–1417.
 25. Kang J. H., Cho K. I., Kim S. M., et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis beyond metabolic disorders in non-diabetic patients. *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2012. Vol. 20. P. 126–133.
 26. Kasumov T., Edmison J. M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S. C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011. Vol. 60. P. 776–781.
 27. Keskin M., Hayiroglu M. I., Uzun A. O., Guvenc T. S., Sahin S., Kozan O. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2017. Vol. 120. P. 1720–1726.
 28. Kim J., Lee D. Y., Park S. E., et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. e0180118.
 29. Kim J. K., Lee K. S., Lee D. K., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Exp. Mol. Med.* 2014. Vol. 46, No 12. P. e127.
 30. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
 31. Lazar M. V., Eapen M., Nair H. R., Siyad I., Gopalakrishna R. Correlation between insulin resistance and liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis with and without obesity. *Indian J Gastroenterol.* 2020. Vol. 10. P. 1007/s12664-020-01024-z.
 32. Leamy A. K., Egnatchik R. A., Young J. D. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog. Lipid. Res.* 2013. Vol. 52. P. 165–174.
 33. Ma J., Hwang S. J., Pedley A., et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 390–397.
 34. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V. M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017. Vol. 11, Suppl. 1. P. S209–216.
 35. Mannisto V. T., Simonen M., Soininen P., et al. Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Lipid. Res.* 2014. Vol. 55. P. 2676–2684.
 36. Mantovani A., Byrne C. D., Bonora E., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. P. 372–382.
 37. Martsevish S. Iu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Iu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., Shavkuta G. V., Iakhontov D. A., RACURS study group. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or

- biliary tract diseases: the RACURS study. *Ter. Arkh.* 2014. Vol. 86, No 12. P. 48–52.
38. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, No 4. P. E1065.
 39. 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.
 40. Pacana T., Cazanave S., Verdianelli A., et al. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. P. e0136822.
 41. Pickhardt P. J., Hahn L., Munoz del Rio A., Park S. H., Reeder S. B., Said A. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *Am. J. Roentgenology.* 2014. Vol. 202. P. 752–758.
 42. Pisto P., Santaniemi M., Bloigu R., Ukkola O., Kesaniemi Y. A. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. P. e004973.
 43. Puchner S. B., Lu M. T., Mayrhofer T., et al. High risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology.* 2015. Vol. 274. P. 693–701.
 44. 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. Vol. 135. P. 144–149.
 45. Siddiqui M. S., Fuchs M., Idowu M. O., et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. P. 1000–1008. e3.
 46. Sinn D. H., Kang D., Chang Y., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 323–329.
 47. Skrypnyk I. M., Dubrovins'ka T. V. Optimization of long-term treatment with rosuvastatin of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis. *Lik. Sprava.* 2014. Vol. 5-6. P. 113-121.
 48. Sonmez A., Nikolic D., Dogru T., et al. Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Lipidol.* 2015. Vol. 9. P. 576–582.
 49. Sookoian S, Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49. P. 600–607.
 50. Sperling L. S., Mechanick J. I., Neeland I. J., et al. The CardioMetabolic Health Alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66. P. 1050–1067.
 51. Stahl E. P., Dhindsa D. S., Lee S. K., Sandesara P. B., Chalasani N. P., Sperling L. S. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73, No 8. P. 948–963.
 52. Targher G., Byrne C. D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 589–600.
 53. Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L. A., Lindor K. D., St Sauver J., Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012. Vol. 32. P. 945–950.
 54. Tripodi A., Fracanzani A. L., Primignani M., et al. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. P. 148–154.
 55. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V., et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin. Ter.* 2013. Vol. 164, No 3. P. 203–207.
 56. VanWagner L. B., Wilcox J. E., Colangelo L. A., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 2015. Vol. 62. P. 773–783.
 57. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148. P. 547–555.
 58. Wong V. W., Wong G. L., Yeung J. C., et al. Longterm clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology.* 2016. Vol. 63. P. 754–763.
 59. Wu R., Hou F., Wang X., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in a northern Chinese population: a cross sectional study. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 9933.
 60. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 33386.
 61. Xiang Z., Chen Y. P., Ma K. F., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140.
 62. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 15. P. 11–20.
 63. Zhou Y. Y., Zhou X. D., Wu S. J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Hepatology. Communications* 2018. Vol. 2.

УДК: 616.36-003.826 + 616-008.9 + 616.13.002.2-004.6]-092-085.244УДХК
doi: 10.33149/vkr.2020.03.12

RU Проблема неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза: от единства патогенеза к возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляева¹

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь, метаболический синдром, атеросклероз, кардиоваскулярный риск, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых известных патологий печени, распространенность которой неуклонно возрастает во всем мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой другую группу широко распространенных заболеваний, которые имеют сходные патофизиологические механизмы с НАЖБП. ССЗ и НАЖБП возникают на фоне метаболического синдрома, системной инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Течение обоих нозологических форм предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию/дестабилизации атеросклеротических бляшек. Прогрессирование НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа, кальцификацией коронарных артерий, что сопровождается возрастанием риска развития субклинического и клинически значимого атеросклероза. Больным НАЖБП свойственен высокий кардиоваскулярный риск, максимальное возрастание которого следует ожидать у пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале NAFLD Fibrosis Score). Урсодезоксихолевая кислота уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и окислительного стресса, улучшает метаболизм липидов, усиливает гиполипидемическое действие статинов, уменьшает степень гипергликемии и инсулинорезистентности, тормозит образование атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие. Наличие значимых плейотропных свойств в сочетании с выраженной цитопротекторной, холеретической, антиапоптической, антихолестатической, иммуномодулирующей активностью позволяет включать урсодезоксихолевую кислоту в схемы лечения НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита с целью уменьшения клинических проявлений атеросклероза и профилактики прогрессирования ССЗ.

УДК: 616.36-003.826 + 616-008.9 + 616.13.002.2-004.6]-092-085.244УДХК
doi: 10.33149/vkr.2020.03.12

UA Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічного синдрому та атеросклерозу: від єдності патогенезу до можливості корекції урсодезоксихолевою кислотою

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва¹

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба, метаболічний синдром, атеросклероз, кардіоваскулярний ризик, урсодезоксихолева кислота

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найвідоміших патологій печінки, поширеність якої неухильно зростає в усьому світі. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є іншою групою широко поширених захворювань, які мають подібні патофізіологічні механізми з НАЖХП. ССЗ і НАЖХП виникають на тлі метаболічного синдрому, системної інсулінорезистентності, окисного стресу, зміни метаболізму ліпідів. Перебіг обох нозологічних форм призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та формування/дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Прогресування НАЖХП асоціюється зі збільшенням товщини комплексу інтима-медиа, кальцифікацією коронарних артерій, що супроводжується зростанням ризику розвитку субклінічного і клінічно значимого атеросклерозу. Хворим на НАЖХП властивий високий кардіоваскулярний ризик, максимальне зростання якого слід очікувати у пацієнтів з вираженим фіброзом (F3–F4 за шкалою NAFLD Fibrosis Score). Урсодезоксихолева кислота зменшує виразність системної запальної відповіді і окисного стресу, покращує метаболізм ліпідів, посилює гіполіпідемічну дію статинів, зменшує ступінь гіперглікемії та інсулінорезистентності, гальмує утворення атеросклеротичних бляшок, сприяє вазодилатації. Наявність значних плейотропних властивостей в поєднанні з виразною цитопротекторною, холеретичною, антиапоптичною, антихолестатичною, імуномодулюючою активністю дозволяє включати урсодезоксихолеву кислоту в схеми лікування НАЖХП, неалкогольного стеатогепатиту з метою зменшення клінічних проявів атеросклерозу і профілактики прогресування ССЗ.

EN **The problem of non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and atherosclerosis: from the unity of pathogenesis to the possibility of ursodeoxycholic acid correction**

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyna², N. V. Byelyayeva¹

¹Medical Center “Medikap”, Odessa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver pathologies, the prevalence of which is steadily increasing worldwide. Cardiovascular disease (CVD) is another group of common diseases that have similar pathophysiological mechanisms with NAFLD. CVD and NAFLD occur against the background of metabolic syndrome, systemic insulin resistance, oxidative stress, altered lipid metabolism. The course of both dis-

eases predisposes to the development of endothelial dysfunction and formation/instability of atherosclerotic plaques. The progression of NAFLD is associated with an increase of the thickness of intima-media complex and calcification of coronary arteries, which is accompanied by an increased risk of subclinical and clinically significant atherosclerosis development. Patients with NAFLD have a high cardiovascular risk, the maximum increase of which should be expected in patients with severe fibrosis (F3–F4 on the NAFLD Fibrosis Score scale). Ursodeoxycholic acid reduces the severity of systemic inflammatory response and oxidative stress, improves lipid metabolism, increases the hypolipidemic effect of statins, reduces the degree of hyperglycemia and insulin resistance, inhibits the formation of atherosclerotic plaques, has vasodilating effect. The presence of significant pleiotropic properties in combination with apparent cytoprotective, choleric, antiapoptotic, anticholestatic, immunomodulatory activity allows to include ursodeoxycholic acid in NAFLD treatment, non-alcoholic steatohepatitis in order to reduce the clinical manifestations of atherosclerosis and prevent CVD progression.

Умови публікації

- Статті публікують українською, російською та англійською мовами.
- Авторський оригінал в електронному вигляді повинен бути спрямований головному редактору (profnbg@ukr.net) і складатися з:
 - тексту – шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження – до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття – до 15 сторінок; коротка інформація – до 5 сторінок, опис клінічного спостереження – до 7 сторінок);
 - таблиць, рисунків, графіків, фотографій;
 - списку цитованої літератури, оформленого згідно з ДСТУ 8302:2015 (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них повинні бути не більш ніж п'ятирічної давнини);
 - резюме українською, російською та англійською мовами, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більше 1800 знаків, включно з ключовими словами, з пробілами і всіма розділами статті (для авторів, які проживають за межами України, реферат на українську мову буде переведений в редакції);
 - ідентифікатор DOI (Digital Object Identifier);
 - індекс УДК.
- Структура основного тексту статті повинна відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, в тому числі дисертаційних, повинні складатися з наступних розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Статті повинні включати такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними задачами; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на яке спирається виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячено зазначену статтю; формулювання цілей статті, невирішених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки цього дослідження в даному напрямку, перспективи дослідження.
- На 1-й сторінці тексту поміщають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну; 4) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. На останній сторінці тексту поміщають прізвище, ім'я, по батькові, поштову адресу, номери телефонів (службовий, домашній), e-mail автора, з яким може спілкуватися редакція.
- Рисунки приймають у форматі TIFF (не менше 300 dpi); графіки і схеми – в форматі EPS або AI.
- Всі одиниці наводять в Міжнародній системі одиниць (СИ).
- Список літератури оформляють на окремих сторінках. Джерела цитують в алфавітному порядку (іноземні джерела окремо). Посилання в тексті зазначають цифрами в квадратних дужках.
- Процедура рецензування: при надходженні статті в редакцію її перевіряють на відповідність технічним умовам, наявність плагіату, а потім направляють на рецензування одному з членів редакційної ради або редакційної колегії. При позитивному рішенні статтю публікують в порядку черговості надходження. У разі зауважень статтю відправляють автору для доопрацювання.
- Протидія плагіату.
Редакція повідомляє авторам, вони несуть повну персональну відповідальність за достовірність змісту статей. Щоб уникнути некоректних запитань або використання результатів дослідження третіх осіб, просимо авторів дотримуватися етики наукового цитування. З метою протидії плагіату редакція здійснює наступні кроки:
 - за рішенням відповідального редактора статтю за допомогою комп'ютерної програми перевіряють на наявність запозичень з робіт третіх осіб без відповідних посилань на джерело;
 - рецензент під час рецензування статті робить висновок про відсутність або наявність плагіату у статті.

Условия публикации

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

Уважаемые коллеги, читатели
журнала «Вестник Клуба Панкреатологов»!



Издательство «РедБиз»
предлагает вашему вниманию книжную новинку:

«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ»

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

Год выпуска — 2019.
496 с.

Рецензентами данной книги выступили:

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

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

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

**По вопросам приобретения обращайтесь в редакцию по телефону: 050 500 67 03,
пишите на почту redmed.dm@gmail.com. Стоимость 500 грн.
Отправка по Украине «Новой почтой».
Звоните, заказывайте!**

Рецензия

на монографию Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляевой, А. Е. Клочкова,
Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко «Гастроэнтерология: трудные больные»
(Киев, 2019)

В рецензируемой монографии представлен всесторонний анализ конкретных клинических случаев (больных), их историй болезней, начиная с анамнеза, результатов объективного обследования, дифференциальной диагностики, этиологии и патогенеза заболевания, результатов лабораторной и инструментальной диагностики и кончая обоснованием диагноза и лечением. Завершает каждую главу список использованной литературы.

В книге приводятся клинические разборы сложных для диагностики и лечения больных, охватывающие все разделы гастроэнтерологии: болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; заболевания печени, желчевыводящих путей и селезенки; поджелудочной железы и кишечника, — в целом, 24 клинических случая, которые, с точки зрения авторов, представляют собой наиболее поучительные и полезные для врачей примеры клинической диагностики и лечения, требующие клинического мышления непосредственно у постели больного.

Авторы монографии являются учениками и последователями научной школы выдающегося клинициста-гастроэнтеролога и ученого — заслуженного деятеля науки профессора Александра Яковлевича Губергрица (1912–1989).

Работая над книгой, авторы следовали заветам известного врача, одного из основателей русской терапевтической школы Матвея Яковлевича Мудрова (1776–1831), который рассматривал свой архив историй болезней, насчитывающий 40 томов, как свое богатство, которое для него было дороже всей его медицинской библиотеки.

В монографии нашли отражение неординарные больные, страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ее медикаментозное и хирургическое лечение, особенно в связи с такими осложнениями, как эрозивно-язвенные поражения пищевода и кардиального отдела желудка, пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит.

Описаны поражения желудка при СПИДе и сифилисе, при аденокарциноме двенадцатиперстной кишки и др.

Из болезней печени и желчевыводящих путей в монографии нашли отражение хронический бескаменный холецистит, первичный склерозирующий холангит, хронический гепатит с исходом в цирроз печени (аутоиммунный и лекарственный); с ложноположительной реакцией Вассермана на сифилис и антифосфолипидным синдромом;

сублейкемический миелоз с нецирротической подпеченочной портальной гипертензией и др.

Большой интерес представляет глава, в которой описаны многочисленные клинические «маски» холелитиаза (холецисто-кардиальная, психоэмоциональная, вегетативной дисфункции и др.).

Безусловно заслуживает внимания глава, посвященная трудно диагностируемым заболеваниям поджелудочной железы, в диагностике и лечении которых профессор Н. Б. Губергриц имеет огромный опыт и всеобъемлющие знания. Так, описан редкий случай декомпенсированного стеноза нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки за счет врожденной аномалии развития поджелудочной железы (pancreas annulare) на фоне холелитиаза и хронического холецистита; хронический наследственный кальцифицирующий панкреатит в сочетании с мочекаменной болезнью обеих почек; поражение поджелудочной железы при иммуноглобулинемии G4 в сыворотке крови (аутоиммунный панкреатит); злокачественный серотонинпродуцирующий карциноид поджелудочной железы и др.

Из заболеваний кишечника представлены клинические примеры первичной (идиопатической) кишечной лимфоангиоэктазии (болезни Вальдмана) с выраженным отечным синдромом; ангиодисплазии пищеварительного тракта с преимущественным поражением желудка и тощей (подвздошной) кишки; нервной анорексии, возникшей на фоне тревожно-депрессивной реакции, обусловленной расстройством адаптации, и др.

Можно сожалеть, что в монографии не нашлось места для примеров многообразного течения язвенного колита и болезни Крона.

В целом, монография «Гастроэнтерология: трудные больные» заслуживает высокой оценки. Она, безусловно, окажется полезной практически врачам (и не только) и позволит им повысить свой клинический опыт, освоить принципы дифференциальной диагностики и индивидуализированного (персонализированного) лечения, улучшить клиническое мышление.

Монография прекрасно издана, оснащена многочисленными иллюстрациями и схемами, облегчающими усвоение весьма сложного материала книги.

Я. С. Циммерман,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки
Российской Федерации



54TH 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.) ЛТЄЕ», бульвар Матті 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.