

# ВЕСТНИК

№4 (49)  
НОЯБРЬ 2020

## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

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

ВІСНИК КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ • ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ №4 (49) • ЛИСТОПАД 2020 • ISSN 2077-5067 • vkr.org.ua



УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГІВ  
UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

**НОВОСТИ ЕВРОПЕЙСКОЙ  
ПАНКРЕАТОЛОГИИ  
(ПО МАТЕРИАЛАМ 52-й ВСТРЕЧИ  
ЕВРОПЕЙСКОГО КЛУБА  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
Г. М. Лукашевич, Л. А. Ярошенко,  
А. Е. Клочков, А. В. Юр'єва,  
К. Н. Бородий

**НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТО-  
ЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ 52-ї ЗУСТРІЧІ  
ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ ПАНКРЕАТО-  
ЛОГІВ)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва,  
Г. М. Лукашевич, Л. О. Ярошенко,  
О. Є. Клочков, А. В. Юр'єва,  
К. Н. Бородій

**СТЕАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ГИГАНТСКИЙ ШАГ ВПЕРЕД ИЛИ  
ПРИЗНАНИЕ СВОЕГО НЕВЕЖЕСТВА**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
Т. Л. Можина, Н. Е. Моногарова,  
К. Н. Бородий, А. В. Юр'єва

**СТЕАТОЗ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:  
ГІГАНТСЬКИЙ КРОК УПЕРЕД АБО  
ВИЗНАННЯ СВОГО НЕВІГЛАСТВА**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва,  
Т. Л. Можина, Н. Є. Моногарова,  
К. М. Бородій, А. В. Юр'єва

**ДУОДЕНУМ-СБЕРЕГАЮЩИЕ  
РЕЗЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ  
ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА**

А. Ю. Усенко, В. М. Копчак,  
И. В. Хомяк, А. И. Хомяк,  
А. В. Малык

**ДУОДЕНУМ-ЗБЕРІГАЮЧІ РЕЗЕКЦІЇ ПІД-  
ШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ХІРУРГІЧНОМУ  
ЛІКУВАННІ ПАРАДУОДЕНАЛЬНОГО  
ПАНКРЕАТИТУ**

О. Ю. Усенко, В. М. Копчак,  
І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, А. В. Малик



IAP  
INTERNATIONAL  
ASSOCIATION  
OF PANCREATOLOGY

# Цинк і вітамін D проти респіраторних інфекцій

## Zn ZiV

пряма і опосередкована  
противірусна  
дія

- **ЦИНК** блокує рецептори проникнення в клітину, чим перешкоджає проникненню вірусу всередину клітини
- **ЦИНК** блокує фермент РНК-полімерази, запобігаючи продукції нових вібріонів
- **ЦИНК** збільшує синтез інтерферону-альфа і забезпечує зростання противірусної активності

## ЦИНФОРТ



- Покращує функціонування імунітету<sup>1</sup>
- Покращує формування повноцінної і адекватної імунної відповіді<sup>1</sup>
- Знижує сприйнятливість до інфекцій нижніх дихальних шляхів<sup>2,3</sup>
- Забезпечує цілісність клітин дихальних шляхів при запаленні або ушкодженні легень<sup>2,3</sup>

Добавки дієтичні. Виробники: ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ (Україна), ТОВ СЕНСІЛАБ ПОЛЬЩА – С.К.А. (Польща)

## D<sub>3</sub>

опосередкована  
антибактеріальна  
та противірусна дія

- **ВІТАМІН D** посилює синтез протимікробних та противірусних пептидів: дефенсинів і кателецидинів<sup>1,2</sup>
- **ВІТАМІН D** впливає на активацію макрофагів та інших імунокомпетентних клітин<sup>1,2</sup>
- **ВІТАМІН D** регулює синтез цитокінів: знижує рівень прозапальних і підвищує рівень протизапальних<sup>1,2</sup>

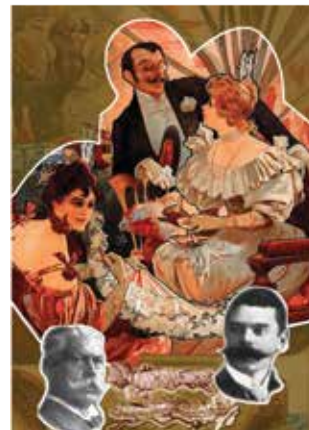
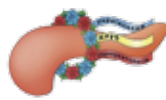
## Декап®



- Зручні в прийомі міні-таблетки європейського вітаміну D<sub>3</sub> для профілактики і усунення дефіциту вітаміну D у дітей від 3 років і дорослих.
- Важлива складова заходів профілактики ГРВІ та грипу.
- Упаковка 60 таблеток забезпечує 2-місячний базовий курс прийому

1. The 2020 Practitioner's Guide to Zinc and Zinc Supplements. 29th April 2020. [metabolics.com](https://www.metabolics.com)  
2. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged two to 59 months. - Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12.  
3. Bao S, Knoell DL. Zinc modulates airway epithelium susceptibility to death receptor-mediated apoptosis. - American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology, 2006, 290:L433–L441.

1. Снопов С.А. Механізми дії вітаміну D на імунну систему. - Медицина імунологія. 2014, Т. 16, № 6, стр. 499–530.  
2. E. K. Bajwa, I. Bhan, S. Quraishi, M. Matthey, B. T. Thompson. Low Vitamin D Status Occurs in 90% Of Patients WithARDS And Is Associated With Longer Duration Of Mechanical Ventilation. - Am J Respir Crit Care Med 193; 2016:A1846.



Методи, за допомогою яких можна ефективно вводити лікарські речовини, вже давно цікавлять фармацевтів і лікарів-практиків. Перші лікарські препарати були настільки неприємні на смак, що більшість із них вводилися через клізму. На відміну від дам в елегантних салонах, яким пропонувалося шампанське і шоколадне печиво (на задньому плані), пацієнти з патологією підшлункової залози одержували дещо іншу «кулінарну» медичну допомогу. **Hugo Salomon** (внизу праворуч) спочатку намагався лікувати таких пацієнтів від жирного «панкреатичного» випорожнення прісної випічки. Однак він став більш успішним лікарем після того, як почав призначати таким хворим кислотоустійкий панкреатин (таблетки) (1901 р.), отримавши не тільки добрий терапевтичний ефект, але і збільшення кількості своїх пацієнтів. Тридцять років потому **E. Kaufmann** (внизу зліва) також відстоював ефективність призначення кислотоустійких ферментів підшлункової залози (вкритих ентеросолюбильною оболонкою). Ентеросолюбильне покриття захищало таблетки ферментів підшлункової залози, і, як з'ясувалося пізніше, Pankreon суттєво не змінював ферментативну активність під дією кислоти в шлунку, евакуюючись із нього в тонку кишку. Незважаючи на те, що таблетки Salomon пройшли перевірку часом, він покинув Європу і знайшов своє майбутнє в Аргентині (став крупним експортером м'яса).

### Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №1 від 31.08.2020 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: 30.10.2020 р.

№ замовлення: 3010-927/2020

Ціна договірна

#### АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Штенків, 1, оф. 1  
03148, м Київ, Україна.  
тел / факс +38 044 383 68 45  
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

#### ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергітс (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)

#### ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

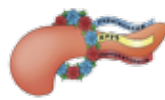


# ВЕСТНИК

## КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

**Одобрено Ученым Советом  
Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины,  
Протокол №1 от 31.08.2020 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: 30.10.2020 г.  
№ заказа: 3010-927/2020  
Цена договорная

### АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 1, оф. 1  
03148, г. Киев, Украина.  
тел/факс +38 044 383 68 45  
e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

### ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

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»)

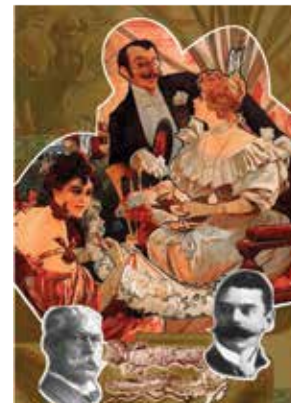
### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

НА ОБЛОЖКЕ



Методы, с помощью которых можно эффективно вводить лекарственные вещества, уже давно интересуют фармацевтов и практикующих врачей. Первые лекарственные препараты были настолько неприятны на вкус, что большинство из них вводились через клизму. В отличие от дам в элегантных салонах, которым предлагалось шампанское и шоколадное печенье (на заднем плане), пациенты с патологией поджелудочной железы принимали несколько иную «кулинарную» медицинскую помощь. **Hugo Salomon** (внизу справа) первоначально пытался лечить таких пациентов от жирного «панкреатического» стула пресной выпечкой. Однако он стал более успешным врачом после того, как начал предписывать таким больным кислотоустойчивый панкреатин (таблетки) (1901 г.), получив не только хороший терапевтический эффект, но и увеличение количества своих пациентов. Тридцать лет спустя **E. Kaufmann** (внизу слева) также отстаивал эффективность назначения кислотоустойчивых ферментов поджелудочной железы (покрытых энтеросолюбильной оболочкой). Энтеросолюбильное покрытие защищало таблетки ферментов поджелудочной железы, и, как выяснилось позже, Pancreon существенно не менял ферментативную активность под действием прав кислоты в желудке, эвакуируясь из него в тонкую кишку. Несмотря на то, что таблетки Salomon прошли проверку временем, он покинул Европу и нашел свое будущее в Аргентине (стал крупным экспортером мяса).

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



# Содержание

- 4 ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
ОБЗОРЫ
- 6 **Новости европейской панкреатологии (по материалам 52-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)**  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, Л. А. Ярошенко, А. Е. Клочков, А. В. Юрьева, К. Н. Бородий*
- 21 **Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества**  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина, Н. Е. Моногарова, К. Н. Бородий, А. В. Юрьева*
- 42 **Желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: связанные урсодезоксихолевой кислотой?**  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина*
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 51 **Дуоденум-сберегающие резекции поджелудочной железы в хирургическом лечении парадуоденального панкреатита**  
*А. Ю. Усенко, В. М. Копчак, И. В. Хомяк, А. И. Хомяк, А. В. Малик*
- 55 **Синдром избыточного бактериального роста верхних отделов пищеварительного тракта при остром некротическом панкреатите**  
*А. В. Ротарь, И. В. Хомяк, В. П. Полевой, В. И. Ротарь*
- 59 **Эффективность противовоспалительной и метаболической биорегуляции в комплексной терапии хронического панкреатита на фоне воспалительных изменений органов гастродуоденальной зоны**  
*Н. А. Шевченко, Л. С. Бабинец*
- ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- 64 **Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе**  
*Т. Н. Христин*
- НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 73 **Белок Клото как медиатор антиоксидантной защиты при коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста**  
*Т. М. Пасиешвили*

# Зміст

- ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА  
ОБЗОРЫ
- Новини європейської панкреатології (за матеріалами 52-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів)  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич, Л. О. Ярошенко, О. Є. Клочков, А. В. Юр'єва, К. Н. Бородій*
- Стеатоз підшлункової залози: гігантський крок уперед або визнання свого невігластва  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина, Н. Є. Моногарова, К. М. Бородій, А. В. Юр'єва*
- Жовчні кислоти, неалкогольна жирова хвороба печінки та підшлункової залози: зв'язані урсодезоксихолевою кислотою?  
*Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина*
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- Дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози в хірургічному лікуванні парадуоденального панкреатиту  
*О. Ю. Усенко, В. М. Копчак, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, А. В. Малик*
- Синдром надлишкового бактеріального росту верхніх відділів травного тракту при гострому некротичному панкреатиті  
*О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, В. І. Ротар*
- Ефективність протизапальної та метаболічної біорегуляції у комплексній терапії хронічного панкреатиту на тлі запальних змін органів гастродуоденальної зони  
*Н. О. Шевченко, Л. С. Бабинець*
- ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- Хронічний панкреатит: що важливо брати до уваги у діагностичному моменті, при лікуванні та прогнозі  
*Т. М. Христин*
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку  
*Т. М. Пасієшвілі*

# Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF  
REVIEWS
- News of European Pancreatology (based on the materials of the 52nd meeting of the European Pancreatic Club)**  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, L. A. Yaroshenko, A. Ye. Klochkov, A. V. Yuryeva, K. N. Borodiy*
- Pancreatic steatosis: a giant step forward or recognition of ignorance**  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, N. E. Monogarova, K. N. Borodiy, A. V. Yuryeva*
- Bile acids, non-alcoholic fatty liver and pancreatic disease: chained by ursodeoxycholic acid?**  
*N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna*
- ORIGINAL RESEARCH
- Duodenum-preserving pancreatic head resections for surgical treatment of paraduodenal pancreatitis**  
*O. Yu. Usenko, V. M. Kopchak, I. V. Khomiak, A. I. Khomiak, A. V. Malik*
- Bacterial overgrowth syndrome of upper parts of gastrointestinal tract in acute necrotizing pancreatitis**  
*O. V. Rotar, I. V. Khomiak, V. P. Polioviy, V. I. Rotar*
- Efficacy of antiinflammatory and metabolic bioregulation in complex therapy of chronic pancreatitis with the inflammatory changes of gastroduodenal zone organs**  
*N. O. Shevchenko, L. S. Babinets*
- LECTURES
- Chronic pancreatitis: what should be considered in diagnosis, treatment, and prognosis**  
*T. N. Khristich*
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Klotho protein as a mediator of antioxidant defense in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis**  
*T. M. Pasiieshvili*



### Шановні колеги!

У цьому номері «Вісника» розміщені три великі і принципово важливі огляди. Перший із них присвячений новій інформації, що була подана на черговій зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів. Уперше цей конгрес проводився on-line. Незважаючи на незвичайний для даного масштабного заходу формат, організаторам вдалося повною мірою донести до учасників результати сучасних досліджень патології підшлункової залози. Ми постаралися викласти ці дані максимально докладно.

Другий огляд присвячений стеатозу підшлункової залози – відносно новій проблемі як для науки, так і для практики. Ми виклали все те, що, на наш погляд, є істотним і цікавим щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування стеатозу підшлункової залози на сьогодні, зокрема інформацію, докладену на останній зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів. Нещодавно опубліковані огляди і монографія проф. Ю. М. Степанова із співавт. зі стеатозу підшлункової залози у дітей не містять результатів останніх досліджень і, на нашу думку, мають недоліки і з погляду не завжди коректного викладу матеріалу, і з погляду методології власних досліджень.

Третій огляд присвячений ролі жовчних кислот у патогенезі жирової хвороби печінки

і підшлункової залози, перспективам застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні цієї патології.

У журналі опубліковані результати трьох оригінальних досліджень: двох хірургічних і одного терапевтичного. Всі ці дослідження здаються нам перспективними і цікавими. Ми раді, що хірурги стали більш активно брати участь у роботі «Вісника».

Дуже важливою для практичних лікарів є лекція проф. Т. Н. Христинч про діагностику і лікування, прогноз хронічного панкреатиту. Упевнені, що лекція буде корисна не тільки гастроентерологам, але і сімейним лікарям, хірургам, ендоскопістам, інтернам.

Не викликає сумнівів, що хронічний панкреатит рідко перебігає ізольовано. Він поєднується з різною патологією, зокрема з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, захворюваннями щитоподібної залози. Тому вважаємо обґрунтованою публікацію в розділі «Не тільки панкреатологія» результатів дослідження Т. М. Пасієшвілі з даної проблеми.

Це останній номер 2020 року. Сподіваюся, що наступний рік принесе нам здоров'я, мир, радість і успіхи. Вітаю всіх колег, їх сім'ї з наступаючими святами! Усіх благ!

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

**Уважаемые коллеги!**

В настоящем номере Вестника помещены три больших и принципиально важных обзора. Первый из них посвящён новой информации, которая была представлена на очередной встрече Европейского Клуба Панкреатологов. Впервые этот конгресс проводился on-line. Несмотря на необычный для данного масштабного мероприятия формат, организаторам удалось в полной мере донести до участников результаты современных исследований по патологии поджелудочной железы. Мы постарались изложить эти данные максимально подробно.

Второй обзор посвящён стеатозу поджелудочной железы — относительно новой проблеме как для науки, так и для практики. Мы изложили всё то, что, на наш взгляд, является существенным и интересным в области этиологии, патогенеза, диагностики и лечения стеатоза поджелудочной железы на сегодняшний день, в т. ч. информацию, доложенную на последней встрече Европейского Клуба Панкреатологов. Недавно опубликованные обзоры и монография проф. Ю. М. Степанова с соавт. по стеатозу поджелудочной железы у детей не включают результаты последних исследований и, на наш взгляд, страдают и с точки зрения не всегда корректного изложения материала, и с точки зрения методологии собственных исследований.

Третий обзор посвящён роли жёлчных кислот в патогенезе жировой болезни печени и поджелудочной железы, перспективам применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении этой патологии.

В журнале опубликованы результаты трёх оригинальных исследований: двух хирургических и одного терапевтического. Все эти исследования представляются нам перспективными и интересными. Мы рады, что хирурги стали более активно участвовать в работе Вестника.

Очень важной для практических врачей является лекция проф. Т. Н. Христинич о диагностике и лечении, прогнозе хронического панкреатита. Уверены, что лекция будет полезна не только гастроэнтерологам, но и семейным врачам, хирургам, эндоскопистам, интернам.

Не вызывает сомнений, что хронический панкреатит редко протекает изолированно. Он сочетается с различной патологией, в т. ч. с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, заболеваниями щитовидной железы. Поэтому считаем обоснованной публикацию в разделе «Не только панкреатология» результатов исследования Т. М. Пасиешвили по данной проблеме.

Это последний номер 2020 года. Надеюсь, что следующий год принесёт нам здоровье, мир, радость и успехи. Поздравляю всех коллег, их семьи с наступающими праздниками! Всех благ!

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

# Новости европейской панкреатологии (по материалам 52-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>, Л. А. Ярошенко<sup>2</sup>, А. Е. Клочков<sup>2</sup>, А. В. Юрьева<sup>2</sup>,  
К. Н. Бородий<sup>2</sup>

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

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

**Ключевые слова:** Европейский Клуб Панкреатологов, панкреатиты, рак поджелудочной железы, диагностика, лечение, функциональная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия

2–3 июля 2020 г. состоялась 52-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов, которая была организована в Париже и проведена on-line. Конгресс впервые проходил в таком формате, и около тысячи панкреатологов приняли в нем участие. Следует отметить высокий научный, организационный и технический уровень конгресса.

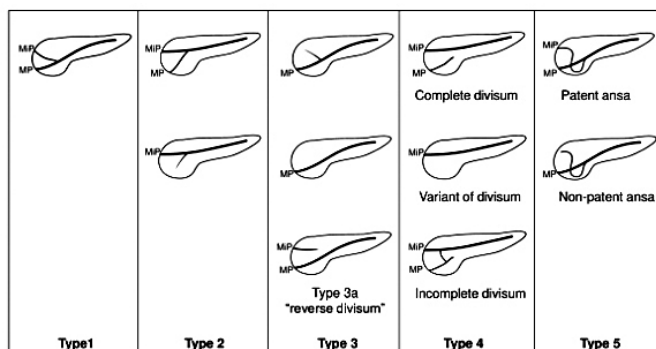
Представляем ниже наиболее интересные, на наш взгляд, результаты исследований [1].

*Анатомические особенности поджелудочной железы*  
Dugic et al. (Швеция) выполнили систематический обзор «Влияние анатомических вариантов вирсунгианова протока на внешнесекреторную функцию и риск патологии поджелудочной железы (ПЖ)». Проанализированы исследования базы MEDLINE с 1960 г. по 2019 г., включены данные 3234 пациентов. Составлена классификация анатомических вариантов протоковой системы ПЖ (рис. 1), определена их частота (рис. 2). Наиболее распространенным вариантом главного панкреатического протока (main pancreatic duct, MPD) был тип 3, за которым следует тип 1, что указывает на характер дренажа

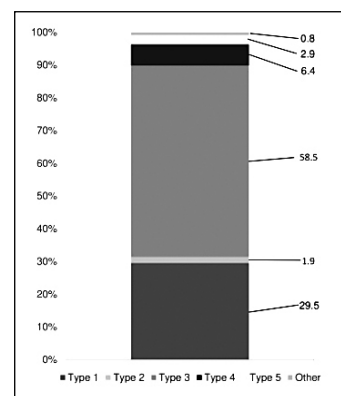
MPD в крупные сосочки как наиболее частый. Подвариант типа 3, известный как «обратное расположение протоков», имел распространенность 2,2%. Вариант типа 4 – pancreas divisum (PD) был обнаружен в 6,4% всех случаев. Самым распространенным подвариантом PD была полная PD, за которой следовали неполная PD и вариант с MPD в качестве единственного протока ПЖ. Вариант типа 5 (включая ansa pancreatica – связь между главным и дополнительным протоками, MPD в виде петли) присутствовал у 2,9% пациентов. Из 9 исследований, включенных в обзор, 4 касались связи между вариантами MPD и наличием морфологических признаков заболевания ПЖ. Помимо одного исследования со значительно более высокой частотой морфологических изменений, наводящих на мысль о хроническом панкреатите (ХП) у пациентов с ansa pancreatica, в исследованиях не было выявлено значительной связи между заболеванием ПЖ и вариантами MPD. Кроме того, только одно исследование изучало влияние вариантов MPD на экзокринную функцию ПЖ. Чтобы выяснить связь между вариантами MPD

и возникновением ХП, нарушением экзокринной функции ПЖ, необходимы дальнейшие исследования.

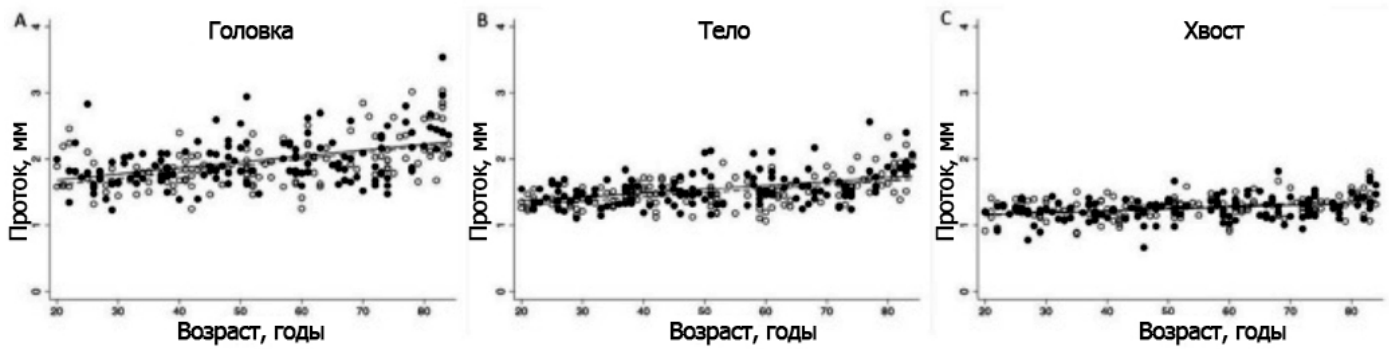
J. В. Frokaer et al. (США) представили результаты своего исследования о влиянии возраста на диагностическую оценку определения диаметра панкреатического протока при ХП. Обследованы 274 больных ХП и 262 здоровых человека, выполняли эндоскопическую ретроградную



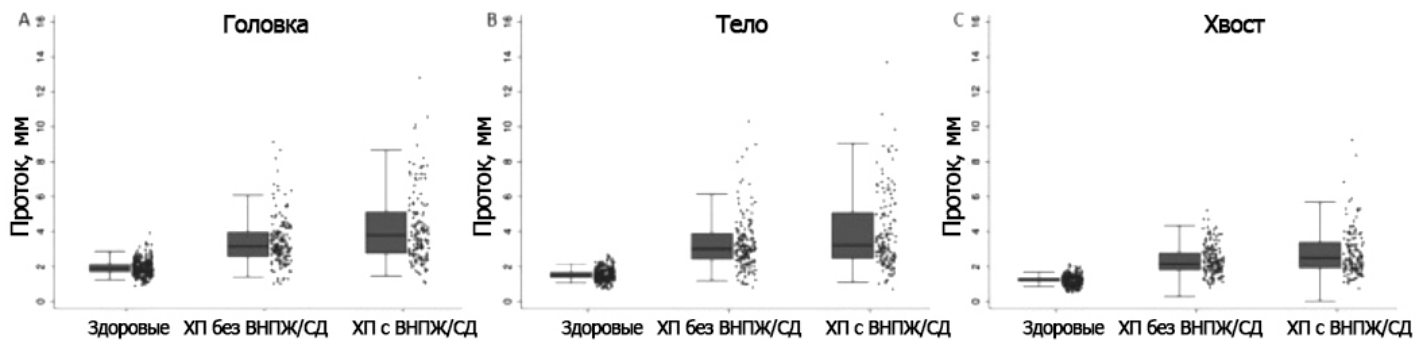
**Рис. 1.** Типы анатомического строения протоковой системы ПЖ. MPD – главный панкреатический проток; APD – дополнительный панкреатический проток; MP – большой дуоденальный сосок; MiP – малый дуоденальный сосок.



**Рис. 2.** Частота вариантов анатомического строения протоковой системы ПЖ.



**Рис. 3.** Изменение диаметра главного панкреатического протока с возрастом у здоровых людей. Темные точки — женщины, светлые точки — мужчины.



**Рис. 4.** Диаметр главного панкреатического протока при ХП в зависимости от наличия функциональной недостаточности ПЖ. ВНПЖ — внешнесекреторная недостаточность ПЖ; СД — сахарный диабет.

холангиопанкреатографию. У здоровых людей диаметр протока увеличивается с возрастом (рис. 3). При ХП диаметр протока во всех отделах ПЖ больше, чем у здоровых ( $p=0,001$ ). При внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) и/или сахарном диабете (СД) у больных ХП диаметр протока в головке ПЖ больше, чем при отсутствии функциональной недостаточности ПЖ ( $p=0,003$ ) (рис. 4). Предел диаметра протока, выше которого нужно диагностировать ХП: младше 40 лет — 2,0 мм головка и 1,8 мм тело; 40–60 лет — 2,4 мм головка и 2,1 мм тело; старше 60 лет — 2,7 мм головка и 2,1 мм тело. Таким образом, при диагностике ХП и оценке диаметра главного панкреатического протока следует учитывать возраст пациента и наличие функциональной недостаточности ПЖ.

#### Экспериментальные исследования

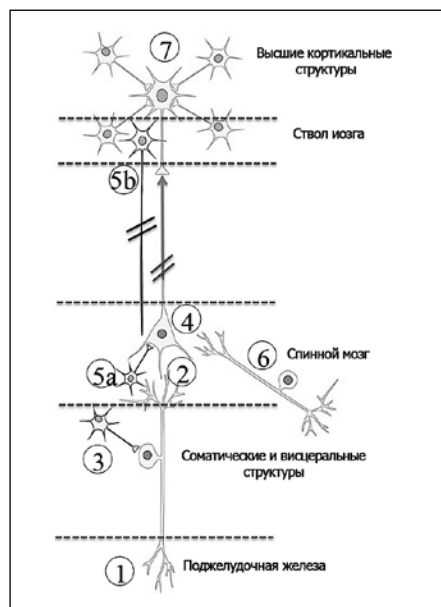
D. Jungwirth et al. (Германия) выполнили исследование «Панкреатические протеазы как новые цели анальгетической терапии при остром и хроническом панкреатите». Острый панкреатит (ОП) и ХП характеризуются ранней активацией протеаз с последующим воспалением, повреждением тканей и устойчивой к терапии болью. Эти механизмы запускаются перинеуральным воспалительным ответом через активируемые протеиназами рецепторы. Авторы провели количественную оценку уровней внутрипанкреатических протеаз при ОП и ХП у экспериментальных животных с последующим селективным ингибированием протеаз для предотвращения destruction ткани ПЖ и обезболивания. Интенсивность боли в животе исследовали с помощью стандартизированной механочувствительности, используя тест von Frey. На основании результатов подкожно

непрерывно вводили специфические ингибиторы с помощью осмотических насосов. Период наблюдения составлял 12 часов при ОП, 8 недель при ХП. Получено, что избирательное ингибирование протеаз уменьшает тяжесть ОП и ХП и может ослаблять активацию сенсорных нейронов в ганглиях дорсального корешка спинного мозга через связывающие протеазы рецепторы. Таким образом, ингибирование протеаз может привести к значительному облегчению боли. Особо отмечено, что нафамостат не только уменьшает боль, но и выраженность воспаления, тормозит фиброз ПЖ.

R. Talukdar et al. (Индия), изучив патофизиологию панкреатической боли, предложили понятие «Ось поджелудочная железа — мозг» (рис. 5). Лучшее понимание боли открывает важные перспективы для лечения; адьювантные анальгетики, а также нейромодуляция и психологические вмешательства могут оказаться полезными в будущем, но требуют дальнейшего исследования эффективности.

Перспективное в отношении практического применения результатов экспериментальное исследование провели И. Е. Трубицына с соавт. (Россия). Экспериментальным животным с ОП дважды проводили инъекцию аллогенных звездчатых клеток. Результатом было:

- уменьшение зоны некроза, степени инфильтрации ПЖ;
- продуктивное воспаление трансформировалось в перидуктальный и/или септальный фиброз с мелкими участками стеатонекроза;
- замещение некроза ацинарными клетками и жировой тканью;



**Рис. 5.** Схематическое изображение различных нейробиологических механизмов, участвующих в панкреатической боли:

1. Повреждение периферических нервов в ПЖ.
2. Прорастание неноцицептивных нервных афферентов в областях спинного мозга, которые обычно передают ноцицептивную информацию, что приводит к аллодинии.
3. Прорастание симпатических нейронов в дорсальные рога спинного мозга, делающее систему чувствительной к симпатической активности.
4. Сенсibilизация и фенотипические изменения нейронов спинного мозга.
5. Дефекты в нормальном торможении поступающей ноцицептивной информации от (а) вставочных нейронов и (b) нисходящих путей, выходящих из ствола мозга.
6. Ненормальное кодирование афферентных импульсов из внутренних органов, приводящее к усилению боли и висцеро-висцеральной гипералгезии.
7. Реорганизация и структурные изменения в мозге, которые кодируют сложные ощущения, такие как аффективные, оценочные и когнитивные реакции на боль.

- сохранение эндокринных островков с окружением их соединительной тканью;
- снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ );
- повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 в крови.

#### Острый панкреатит

С. Н. Чуклин с соавт. (Украина) изучили эффективность высоких доз витамина С в лечении ОП. Обследован 181 больной с некротизирующим ОП. 47 больных (основная группа) получали аскорбиновую кислоту 4 г в сутки внутривенно в течение 7–8 дней. У пациентов с некротизирующим ОП наблюдалось значительное снижение концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови. Уровень аскорбиновой кислоты в крови больных достоверно коррелировал с возникновением легочной ( $p=0,035$ ), почечной ( $p=0,009$ ) и метаболической ( $p=0,011$ ) дисфункции. Дефицит аскорбиновой кислоты достоверно обратно коррелировал с сывороточной глюкозой ( $r=-0,380006$ ,  $p=0,005$ ). Использование высоких доз аскорбиновой кислоты способствовало более раннему устранению дисфункции органов, уменьшало частоту инфицирования некроза ( $p=0,0012$ ). Это позволило чаще использовать минимально инвазивные вмешательства ( $p=0,0177$ ) и снизить смертность с 18,66% до 10,64% ( $p=0,2714$ ). Авторы пришли к выводу, что высокие дозы витамина С могут снижать окислительное повреждение за счет нейтрализации реактивных веществ и прекращения или уменьшения степени перекисного окисления липидов, улучшения перфузии и оксигенации тканей, уменьшения потенциальной дисфункции органов.

Результаты интересного исследования представили И. А. Криворучко с соавт. (Украина). Проспективное одноцентровое контролируемое исследование включало 58 пациентов с ОП. Были оценены динамика клинических и лабораторных показателей, проведена оценка по шкале APACHE II, AGI (индекс повреждения стенки пищеварительного тракта), оценены параметры перфузионного давления в брюшной полости, изменения биомаркера I-FABP (I-Fatty Acid

Binding Protein) у 27 (46,6%) пациентов при поступлении и после 48 часов комплексного лечения. Уровень I-FABP в сыворотке крови через 48 часов в среднем увеличился на 69,8%, что отражает хорошую точность его уровня для прогнозирования выраженности повреждения желудочно-кишечного тракта через 48 часов по сравнению с начальным уровнем степени AGI (площадь под кривой ROC – 0,913) при пороговом значении I-FABP 1350 пг/мл с чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,9. Хорошая прогностическая ценность была найдена между показателем APACHE II и уровнем перфузионного давления в брюшной полости при поступлении пациентов (площадь под ROC-кривой – 0,889) и через 48 часов (площадь под ROC-кривой – 0,929) для комплексного лечения. Было установлено, что тяжесть состояния пациента по шкале APACHE II можно прогнозировать по уровню перфузионного давления при поступлении пациентов (пороговое значение 72,1 мм рт. ст., чувствительность 0,82, специфичность 0,83) и после 48 часов комплексного лечения (порог 62 мм рт. ст., чувствительность 0,86, специфичность 0,92). Сывороточный I-FABP является информативным, удобным, объективно ранним предиктором повреждения пищеварительного тракта при ОП. Тяжесть состояния пациента можно прогнозировать не только с помощью шкалы APACHE II, но и путем оценки перфузионного давления в брюшной полости в ходе комплексной интенсивной терапии.

R. Pezzilli (Италия) провел в рамках Итальянской ассоциации по изучению ПЖ (AISP) опрос по диагностике и лечению ОП, вызванного гипертриглицеридемией. Клиническая анкета была разослана 140 участникам (врачам). 39 участников (27,9%) заполнили анкету (25 гастроэнтерологов – 64,1%, 11 хирургов – 28,2%, 2 терапевта/гастроэнтеролога – 5,1%, 1 гериатр – 2,6%), 21 участник работал в государственной больнице и 18 – в университетском госпитале. Количество пациентов с ОП, курируемых каждым врачом в год, составило  $47,4 \pm 42,5$  (диапазон 0–200) и  $4,4 \pm 13,3$  (диапазон 0–80) имели гипертриглицеридный ОП, т. е. 9% всех пациентов

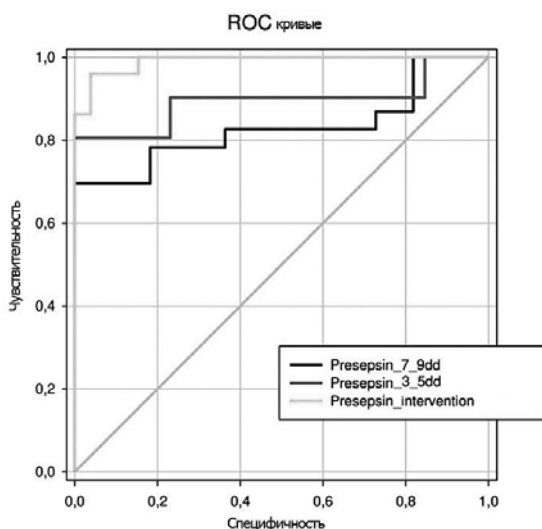
с ОП; у  $5,0 \pm 7,7$  пациентов в год развивался рецидив гипертриглицеридного ОП (диапазон 0–40), а количество рецидивов составило  $0,87 \pm 0,9$  (диапазон 0–3). Диагноз гипертриглицеридемии устанавливался большинством итальянских врачей (38, 97,4%) на основании наличия повышенного уровня триглицеридов в сыворотке крови, и большая часть врачей считает, что для диагностики следует использовать уровень триглицеридов выше 880 мг/дл. Что касается лечения, врачи лечат своих пациентов одной или различными комбинациями фибратов — 25 (64,1%), статинов — 23 (59,0%), омега-3 — 11 (28,2%), триглицеридами со средней длиной цепи — 1 (2,6%) и 6 (15,4%) использовали плазмафарез; разница между различными применяемыми препаратами не была статистически значимой ( $p=0,164$ ). Только 17 участников (43,6%) знали один или несколько из новых препаратов. Результаты опроса показали, что для улучшения лечения гипертриглицеридемии у пациентов с ОП нужна образовательная программа.

Работа А. В. Ротара с соавт. (Украина) «Антибактериальная терапия при остром некротизирующем панкреатите — уровень пресепсина как ориентир для назначения» привлекла внимание своей практической направленностью. Было проведено проспективное исследование 70 пациентов с подозрением на инфицированный панкреонекроз, поступивших в отделение интенсивной терапии в течение 2015–2018 гг. Уровень пресепсина у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (SIRS), продолжавшимся более 1 недели, оценивался каждые 3–5 дней до применения инвазивного лечения. Бактериологическое исследование полученного материала послужило критерием диагностики инфицированного панкреонекроза. Уровни пресепсина, связанные с инфицированием панкреонекроза, в каждом периоде исследования оценили с помощью Roc-анализа (рис. 6). Контрольными значениями для пресепсина служили образцы плазмы крови 10 здоровых людей. Хотя показанием для интервенционного лечения служило подозрение на инфицирование панкреонекроза с SIRS, бактериологическое исследование

подтвердило наличие инфекции только у 49 (70,0%) пациентов. Уровень пресепсина в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с инфицированием, чем у больных со стерильным панкреонекрозом. Показатель был выше 632 пг/мл во время инвазивной процедуры ( $p=0,001$ ), 457 пг/мл — в течение недели до принятия решения о ее применении ( $p=0,001$ ) и 403 пг/мл ( $0,876$ ,  $p=0,05$ ) — в случае длительного SIRS. Таким образом, уровень пресепсина более 403 пг/мл у пациентов с длительным SIRS в значительной степени связан с последующим развитием инфицирования панкреонекроза и может служить критерием для раннего применения антибактериального лечения.

А. А. Литвин с соавт. (Россия) изучили возможность применения модифицированных шкал для прогнозирования течения ОП. Авторы предположили, что комбинация шкал qSOFA+SIRS (qSIRS) может использоваться для выявления группы пациентов с вероятным развитием сепсиса, включая пациентов с ОП. Цель состояла в том, чтобы изучить точность шкалы qSIRS для стратификации ОП и прогнозирования инфекционных осложнений при использовании шкалы в отделении неотложной помощи. Проведен ретроспективный анализ течения ОП за трехлетний период (2017–2019 гг.). Одновременное наличие двух критериев qSOFA+SIRS считалось положительным значением шкалы qSIRS. Показатель qSIRS рассчитывался для каждого пациента с ОП в отделении неотложной помощи. Уровень лактата в сыворотке крови в первый день пребывания в стационаре  $>2$  ммоль/л считался положительным и использовался в качестве дополнительного (3 из 6) критерия по шкале qSIRS+L.

Было проанализировано 186 случаев ОП. У 35 пациентов был диагностирован пери/панкреонекроз (18,8%), у 31 — органная недостаточность (16,7%), 34 (18,3%) нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии, у 15 пациентов (8,1%) развился инфицированный панкреонекроз, 10 случаев (5,4%) закончились смертельным исходом. При поступлении qSIRS был положительным у 70 пациентов (37,6%). Положительный балл был связан с более высокой частотой персистирующей органной недостаточности (41,4% против 2,9%;  $p<0,05$ ), большей продолжительностью лечения (18 дней против 7 дней;  $p<0,05$ ), потребностью в лечении в отделении интенсивной терапии (45,7% против 2,9%;  $p<0,05$ ) и распространенностью случаев некроза ПЖ (48,6% против 1,4%;  $p<0,05$ ). Тяжелый ОП был выявлен у 29 пациентов, умеренный ОП — у 6 пациентов (положительный результат qSIRS), легкий ОП — у 151 пациента (23,2% — положительный qSIRS). Тяжелый ОП с повышением уровня лактата  $>2$  ммоль/л был диагностирован в 25 случаях, 10 из этих пациентов умерли. Положительные значения qSIRS и qSIRS+L были обнаружены во время госпитализации во всех случаях последующего развития инфекционных осложнений ОП. Таким образом, наличие двух критериев шкалы qSIRS (+лактат  $>2$  ммоль/л из qSIRS+L) позволяет лучше прогнозировать тяжелый ОП и инфицированный некроз ПЖ в отделении неотложной помощи.



**Рис. 6.** ROC-кривые информативности уровня пресепсина в крови.

S. Vancsa et al. (Венгрия) выполнили систематический обзор и метаанализ и доказали, что жировая болезнь печени, в т. ч. неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ухудшает прогноз ОП. Проанализированы 7 баз данных — поиск когортных исследований, в которых сравнивались исходы ОП в зависимости от наличия жировой болезни печени, в т. ч. НАЖБП, а также летальность, тяжесть ОП, длительность госпитализации, локальные осложнения. Получены следующие результаты. Жировая болезнь печени/отсутствие жировой болезни печени: летальность — 5,09%/1,89% ( $p < 0,01$ ); тяжелый ОП — 16,33%/7,87% ( $p < 0,01$ ); системный воспалительный ответ — 38,19%/18,63% ( $p < 0,01$ ). НАЖБП/отсутствие НАЖБП: летальность — 4,09%/2,79% ( $p < 0,01$ ); тяжелый ОП — 12,93%/7,39% ( $p < 0,01$ ).

A. Szentesi et al. (Венгрия) доказали синергический эффект курения и употребления алкоголя при ОП. Обследованы 2536 больных ОП из 30 центров. Показано, что сочетание курения и употребления алкоголя повышает риск рецидивов ОП, частоту тяжелых ОП и местных осложнений (рис. 7).

V. Eross et al. (Венгрия) провели ретроспективный анализ 919 случаев лекарственного ОП. Получены следующие соотношения: тяжелый лекарственный ОП/другая этиология ОП — 19,56%/5,63% ( $p < 0,001$ ); летальность соответственно — 7,66%/2,25% ( $p < 0,001$ ). В 22,48% случаев развивались рецидивы ОП при приеме того же препарата. При снижении дозы лекарственного средства тяжелый панкреатит не развивался. В табл. 1 представлены 10 препаратов, чаще других вызывающих ОП.

Таблица 1

ТОП-10 препаратов, вызывающих ОП

Препарат	n	%
Вальпроаты	75	8,16
Л-аспарагиназа	65	7,07
Месаламин	27	2,94
Ципрофлоксацин	17	1,85
Азатиоприн	16	1,74
Оланзапин	16	1,74
Рег-аспаргаза	15	1,63
Преднизон	15	1,63
Изониазид	14	1,52
Каннабис	13	1,41

#### Ранний хронический панкреатит

R. Hegyi et al. (Венгрия) поставили целью своего исследования уточнение определения раннего ХП. Авторы составили проспективный регистр больных ОП, в который вошли 1435 пациентов. Проводили контроль эпизодов ОП, динамики результатов биохимического и инструментального обследования (в т. ч. эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ)), функционального состояния ПЖ. Кроме того, выполнена экспериментальная часть исследования с моделированием ОП

у животных. Авторы пришли к выводу, что для развития раннего ХП должно быть 2–3 или более предшествующих атак ОП (в среднем 2,66) без развития необратимых морфологических изменений ПЖ. Лишь после этого можно зафиксировать структурные изменения ПЖ, свидетельствующие о начале ХП.

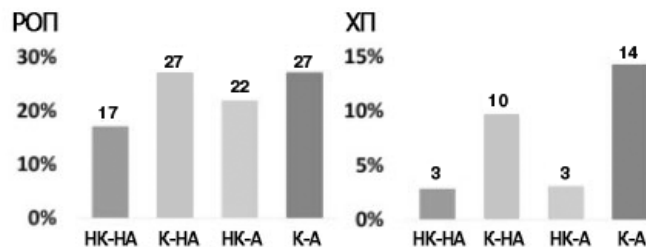


Рис. 7. Влияние курения и употребления алкоголя на течение панкреатитов. РОП — рецидивирующий ОП; К — курение; А — алкоголь; НК — не курят; НА — не употребляют алкоголь.

J. Iglesias-Garcia et al. (Испания) оценили корреляцию между функциональным состоянием ПЖ (по результатам эндоскопического секретинного теста) и степенью фиброзирования ПЖ (по данным эндоУЗИ с эластографией ПЖ) при раннем ХП. Обследованы 63 больных. Снижение пика концентрации бикарбонатов наблюдали в 81,1% случаев ( $63,8 \pm 23,6$  мэкв/л при норме более 80 мэкв/л;  $p = 0,001$ ). Чувствительность эндоУЗИ с эластографией при раннем ХП составила 92% и специфичность — 100%. Важно, что выявлена отрицательная корреляция между продукцией бикарбонатов и плотностью ПЖ (рис. 8).

#### Хронический панкреатит

L. Kuhlmann et al. (Дания) предложили комплексный показатель оценки боли при ХП — COMPAT-SF (Comprehensive Pain Assessment Tool Short Form). Показатель учитывает интенсивность боли; ее течение (постоянная/периодическая); факторы, провоцирующие боль; распространение боли; средства купирования боли. COMPAT-SF отрицательно коррелирует с качеством жизни больных (рис. 9А) и положительно — с частотой госпитализаций (рис. 9В).

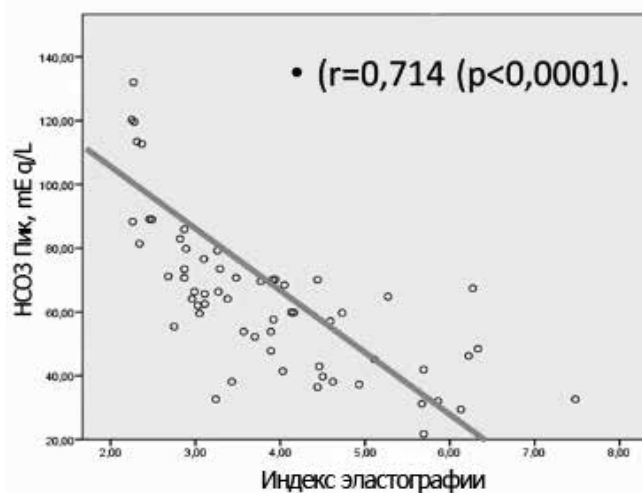
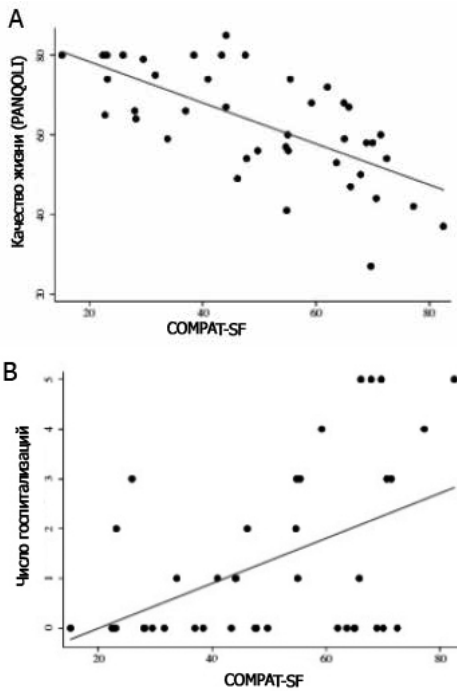
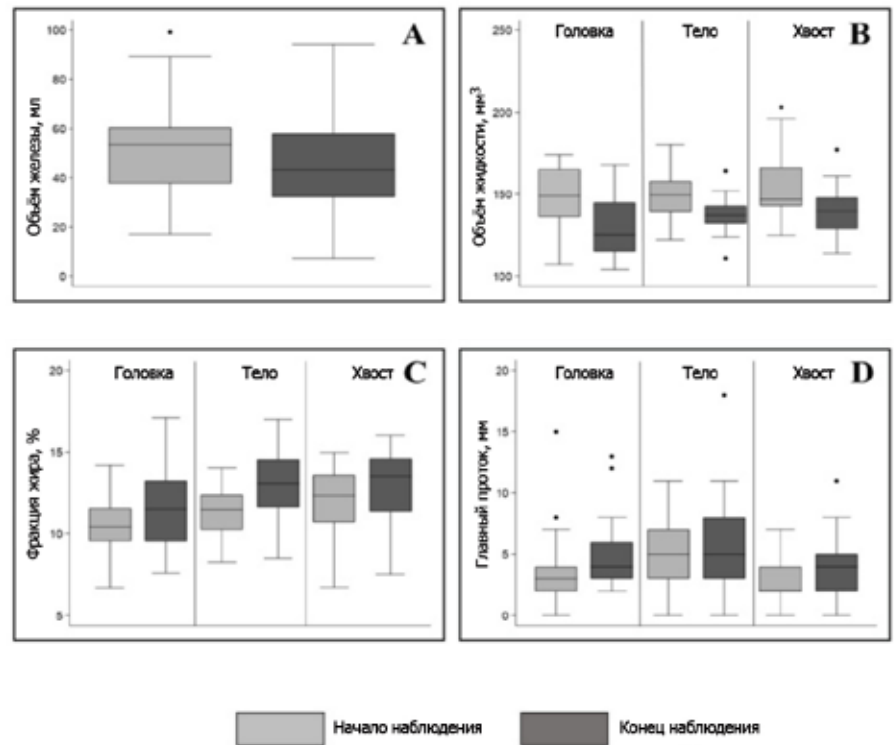


Рис. 8. Корреляция между продукцией бикарбонатов и плотностью ПЖ.



**Рис. 9.** Оценка информативности комплексного показателя боли при ХП COMPAT-SF. А — связь COMPAT-SF с качеством жизни больных; В — связь COMPAT-SF с частотой госпитализаций.



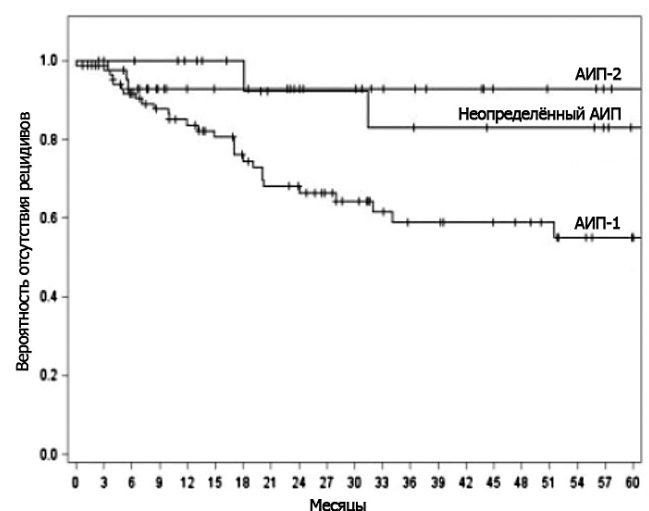
**Рис. 10.** Динамика структурных изменений ПЖ при ХП за 4 года по данным МРТ.

Е. Steinkohl et al. (Дания) проанализировали прогрессирование структурных изменений ПЖ при ХП по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ). Обследованы 25 больных ХП — наблюдение в течение 4 лет (МРТ в начале и в конце наблюдения). Получено в динамике уменьшение объема ПЖ, фракции жидкости, увеличение содержания в ней жира и диаметра главного панкреатического протока (рис. 10). Прогресс структурных изменений железы за 4 года достоверно не влиял на качество жизни больных, интенсивность боли.

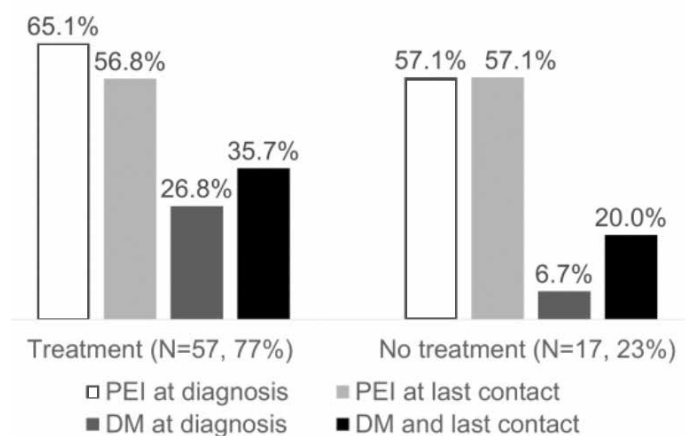
#### Аутоиммунный панкреатит

Л. Barresi et al. (Италия) провели мультицентровое исследование «Эпидемиология аутоиммунного панкреатита (АИП) в Италии». Это было ретроспективное исследование, в которое включали данные пациентов с января 2000 г. по декабрь 2017 г. Обследованы 173 больных АИП из 14 центров. Включены 106 больных АИП 1-го типа, 48 больных АИП 2-го типа, 19 больных АИП неопределенного типа. В 35,2% случаев выполнена тонкоигольная биопсия при эндоУЗИ. Кортикостероиды *ex juvantibus* назначались в 43,3% случаев, эффективность — 93,3%. Плановое лечение кортикостероидами после установления диагноза проведено в 70,5% случаев, эффективность составила 92,6%. Поддерживающая терапия 5 мг преднизолона 60 дней назначалась в 25,4% случаев; лечение цитостатиками (азатиоприн и др.) — 10,9% случаев, ритуксимабом — 1,7% случаев. Снижение содержания фекальной эластазы-1 регистрировали в 59,2% случаев, этим больным назначали Креон®. Рецидивы АИП реже всего развивались при АИП 1-го типа, чаще — при АИП неопределенного и 2-го типа (рис. 11).

С. Nikolic et al. (Швеция) изучали экзокринную и эндокринную недостаточность ПЖ при АИП в аспекте влияния иммуносупрессивной терапии. Обследованы 74 больных АИП. 57 больных получали лечение: кортикостероиды и/или цитостатики, и/или ритуксимаб. 17 больных не получали лечения (не было четкого соответствия международным критериям). Наибольший риск функциональной недостаточности ПЖ имел место при наличии желтухи. Динамика функциональной недостаточности ПЖ не зависела от варианта лечения (рис. 12). Сделан вывод о необходимости дополнения патогенетической терапии АИП заместительной терапией (Креон®, инсулин).



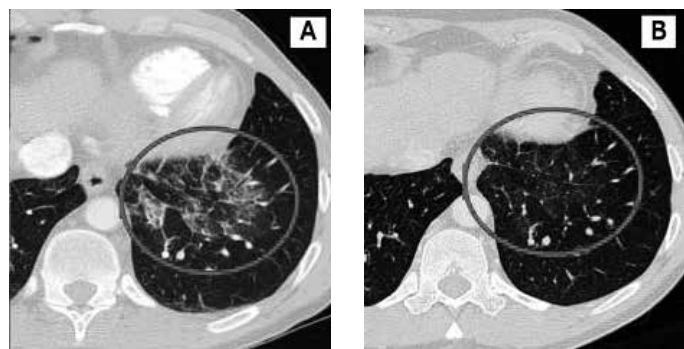
**Рис. 11.** Вероятность отсутствия рецидивов при АИП различного типа.



**Рис. 12.** Отсутствие достоверного влияния иммуносупрессивной терапии на функциональное состояние ПЖ при АИП. Treatment — лечение; No treatment — без лечения; PEI — внешнесекреторная недостаточность ПЖ; DM — сахарный диабет; At diagnosis — при диагностике (до лечения/наблюдения); At last contact — при последнем контакте (после лечения/наблюдения).

A. Semcheddine et al. (Алжир) поставили целью изучить частоту и особенности панкреатита при воспалительных заболеваниях кишечника. Обследованы 180 больных воспалительными заболеваниями кишечника. Панкреатит диагностирован в 5% случаев, причем в 1,6% случаев при язвенном колите и в 3,4% случаев при болезни Крона. Во всех случаях панкреатит был легким. При диагностике панкреатита в 78% случаев он был связан с приемом азатиоприна, в 11% случаев был идиопатическим и в 11% случаев — АИП 2-го типа.

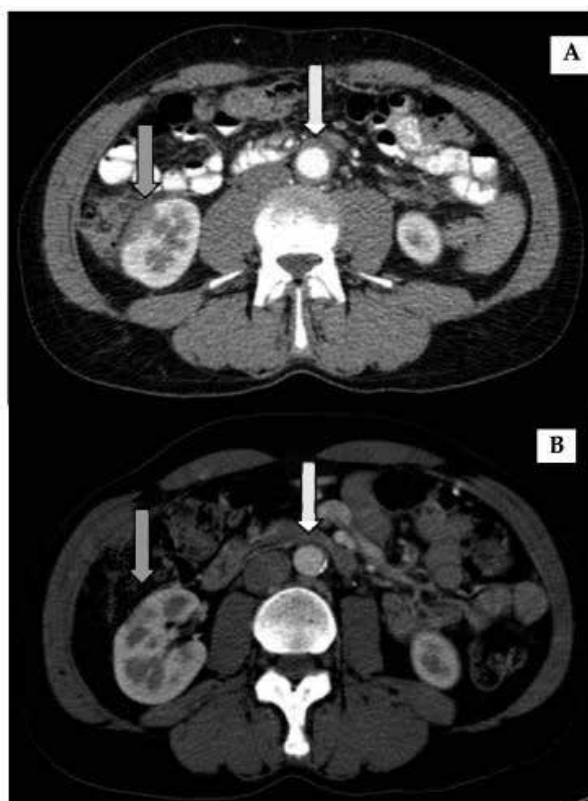
M. Vujanovic et al. (Швеция) обследовали 127 больных АИП за период 2004–2019 гг., наблюдение продолжалось 49 месяцев. У 11 (11,2%) пациентов отмечалось поражение легких: узловые поражения легких, неспецифические инфильтраты, изменения типа «матового стекла» с утолщением плевры и выпотом (рис. 13); у 10 (10,2%) больных — сердечно-сосудистые поражения (поражение аорты, рис. 14); у 6 больных — оба варианта поражения. Во всех случаях изменения выявлены только при АИП 1-го типа.



**Рис. 13.** Поражение легких при АИП 1-го типа (КТ): А) до лечения; В) после лечения кортикостероидами.

*Стеатоз поджелудочной железы, поджелудочная железа и ожирение*

Интересное исследование представили О. А. Бондаренко с соавт. (Украина). Они проанализировали факторы риска холелитиаза и ХП у больных

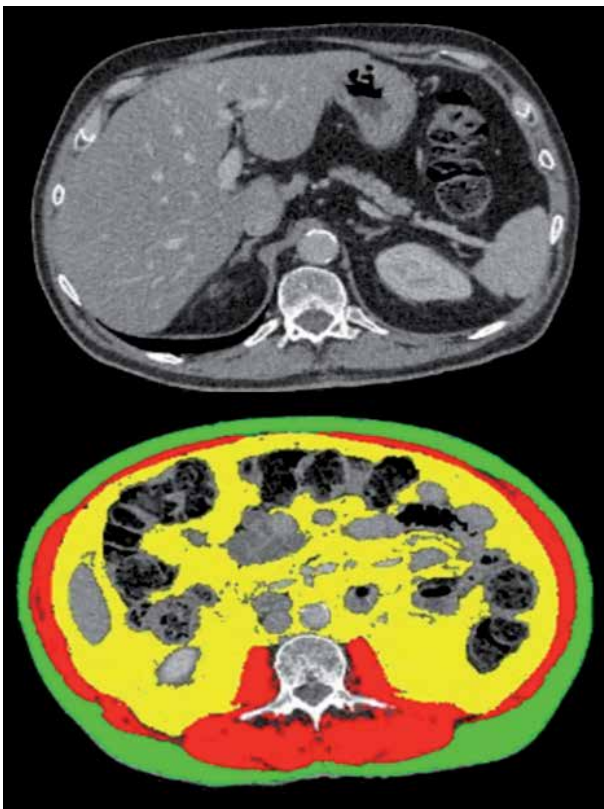


**Рис. 14.** Воспалительные изменения и утолщение стенки аорты (КТ) до (А) и после (В) лечения кортикостероидами (белая стрелка). Также наблюдалось уменьшение поражения почек после лечения (серая стрелка).

с ожирением. В исследование были включены 345 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м<sup>2</sup>). Контрольную группу составили 120 пациентов с нормальным ИМТ. Желчнокаменную болезнь (ЖКБ) и ХП диагностировали на основании клинических, биохимических и сонографических данных. УЗИ выявило стеатоз печени у 280 (81%) пациентов и ЖКБ у 52 (15,1%). У 128 пациентов с ожирением был установлен диагноз ХП. Частота возникновения ХП у пациентов с избыточной массой тела составила 26,8%, у пациентов с ожирением I степени — 43,2%, II степени — 39,1% и III степени — 38,9%. ЖКБ была диагностирована у 6,5% пациентов с избыточной массой тела, у 13,5% пациентов с ожирением I степени, у 25% пациентов с ожирением II степени и у 44,4% пациентов с ожирением III степени. Если заболеваемость ЖКБ зависела от степени ожирения, т. е. с увеличением степени ожирения увеличивался процент пациентов с ЖКБ, то кривая заболеваемости ХП не изменялась пропорционально в зависимости от степени ожирения. У пациентов с ожирением наибольший относительный риск развития имел стеатоз печени — 12,174 (95% доверительный интервал (ДИ) 6,221–23,824). Относительные риски развития ЖКБ и ХП также были статистически значимо высокими: 3,617 (95% ДИ 1,480–8,843) и 3,180 (95% ДИ 1,907–5,302) соответственно. В то же время стеатоз печени в сочетании с ХП был диагностирован у 121 пациента, ЖКБ в сочетании с ХП — у 35 пациентов. Таким образом, ЖКБ и ХП у пациентов с ожирением встречаются чаще, чем у пациентов без ожирения.

Преобладающим этиологическим фактором развития панкреатита у пациентов с ожирением является билиарная патология. Однако наличие положительной корреляции между клиническими, сонографическими и биохимическими показателями также указывает на участие нарушений липидного и углеводного обмена в патогенезе ХП у пациентов с ожирением.

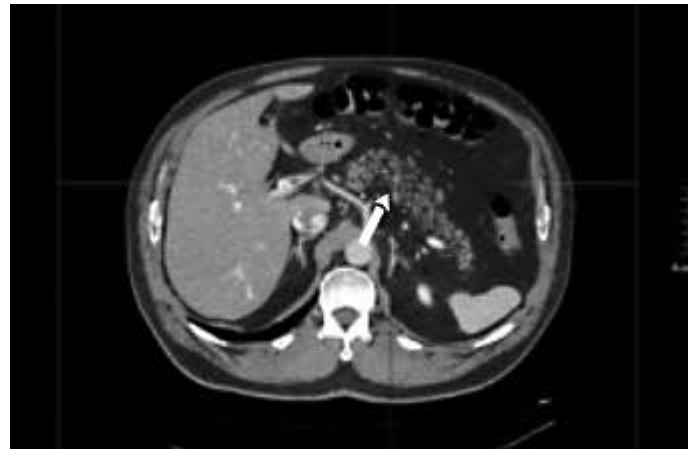
М. Jalal et al. (Великобритания) ввели термин «саркопеническое ожирение», т. е. саркопения в сочетании с ожирением. Они обследовали 102 больных ХП. Фекальный эластазный тест выявил ВНПЖ у 46 больных. Саркопения по данным компьютерной томографии (КТ) на уровне L5 определялась в 67,4% случаев при снижении содержания фекальной эластазы и в 32,1% случаев при нормальном уровне эластазы ( $p=0,0006$ ). Сделан вывод, что частота саркопенического ожирения при ВНПЖ составляет 70%, а без ВНПЖ – 28,6% ( $p=0,008$ ). Пример саркопенического ожирения представлен на рис. 15.



**Рис. 15.** Пример саркопенического ожирения при ХП: ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>, снижено содержание фекальной эластазы; саркопения и увеличение объема висцерального жира (мышцы – красный цвет, подкожный жир – зеленый цвет, висцеральный жир – желтый цвет).

А. Kaczka et al. (Польша) проанализировали данные 1547 пациентов гастроэнтерологического отделения университетской клиники г. Лодзь за 2 года для определения частоты и факторов риска неалкогольной жировой болезни (НАЖБ) ПЖ. Выявлены (с помощью КТ, УЗИ) 192 больных с НАЖБ ПЖ (рис. 16). У этих больных достоверно чаще отмечено ожирение, СД 2-го типа, жировая болезнь печени, старше возраст; недостоверно выше уровень холестерина и триглицеридов в крови.

Большое внимание привлекла лекция Т. В. Gardner (Великобритания) о стеатозе ПЖ. Прежде всего,



**Рис. 16.** КТ пациента с НАЖБ ПЖ. Плотность ПЖ снижена, выражена дольчатость.

проблема стеатоза ПЖ окружена рядом нерешенных вопросов (рис. 17), терминология стеатоза ПЖ – нечеткая (рис. 18). Требуется дальнейшего изучения патогенез стеатоза ПЖ. В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток. Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-6, моноцитарного хемотаксического белка-1) и снижением продукции



**Рис. 17.** Аспекты, требующие изучения при стеатозе ПЖ.



**Рис. 18.** Терминология стеатоза ПЖ.

противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги, в свою очередь, начинают синтезировать ИЛ-1 $\beta$  и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса. Выделяют следующие этапы естественного течения (прогрессирования) данной патологии (рис. 19). Стеатоз ПЖ считают предраковым заболеванием. Данное утверждение подтверждается результатами нескольких метаанализов; в одном из них показано, что стеатоз ПЖ является единственным статистически значимым фактором риска возникновения рака ПЖ (отношение шансов 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588). Механизм этой взаимосвязи объясняют, связывая особенности возникновения рака ПЖ с дисбалансом адипоцитарных гормонов. Методы диагностики – инвазивные (биопсия ПЖ), неинвазивные (МРТ, КТ, УЗИ, стеатометрия и эластометрия при эндоУЗИ).

Лечение стеатоза ПЖ – гипокалорийная диета, физические нагрузки, поведенческая терапия, в тяжелых случаях – бариатрическое вмешательство.

Ни один из фармакологических препаратов еще не получил официального одобрения для лечения НАЖБ ПЖ, но большие надежды возлагаются на метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и тиазолидиндионы, заместительную терапию – Креон®.



Рис. 19. Этапы прогрессирования стеатоза ПЖ.

**Функциональная недостаточность ПЖ и заместительная ферментная терапия**

М. Kovacheva-Slavova et al. (Болгария) проанализировали связь между структурными изменениями ПЖ по Кембриджской классификации и нутритивным статусом при ХП. Обследованы 90 больных ХП. Найдено достоверное снижение показателей преальбумина, ретинол-связывающего белка, витамина D, аполипопротеинов крови по мере усугубления структурных изменений ПЖ (рис. 20). Авторы сделали вывод о необходимости мониторинга трофологического статуса для подбора дозы препарата Креон® и коррекции нутритивных нарушений.

S. Hartmann et al. (Германия) провели сравнение *in vitro* двух капсулированных препаратов панкреатина: минимикросферического препарата Креон® и Липанкреазы в пеллетах. Показано, что минимикросферы препарата Креон® не превышают 2 мм в диаметре, тогда как пеллеты Липанкреазы имеют размер

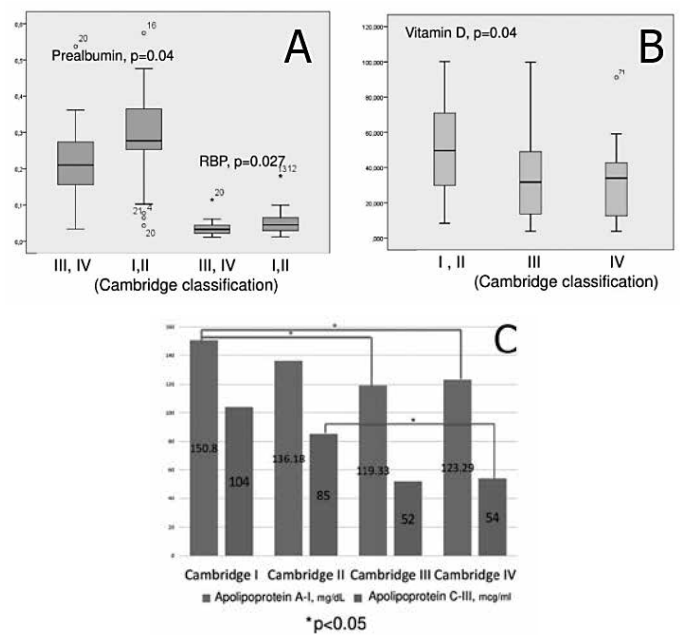


Рис. 20. Связь между структурными изменениями ПЖ и нутритивным статусом при ХП. А – преальбумин, ретинол-связывающий белок (RBP), выраженность структурных изменений по Кембриджской классификации; В – витамин D, выраженность структурных изменений по Кембриджской классификации; С – аполипопротеины, выраженность структурных изменений по Кембриджской классификации.

1,5–3,1 мм, их поверхность не такая гладкая, как у препарата Креон® (рис. 21). Выполнено сравнение растворимости оболочки минимикросфер и пеллет. Продемонстрировано, что оболочка пеллет начинает растворяться при pH 4–5, а оболочка минимикросфер препарата Креон® быстро растворяется только при pH 6, характерной для дуоденального просвета. Это представляет собой явное преимущество препарата Креон®, т. к. высвободившийся при pH 4–5 панкреатин подвергается частичной инактивации (рис. 22).

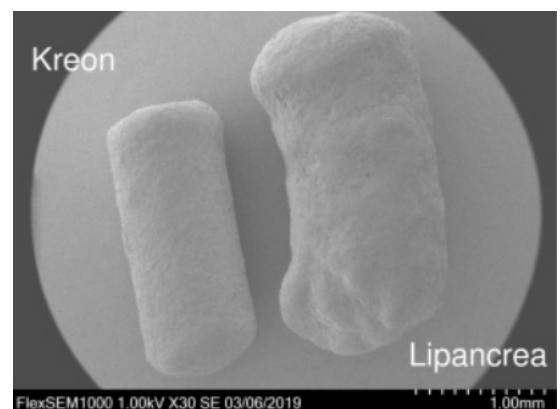
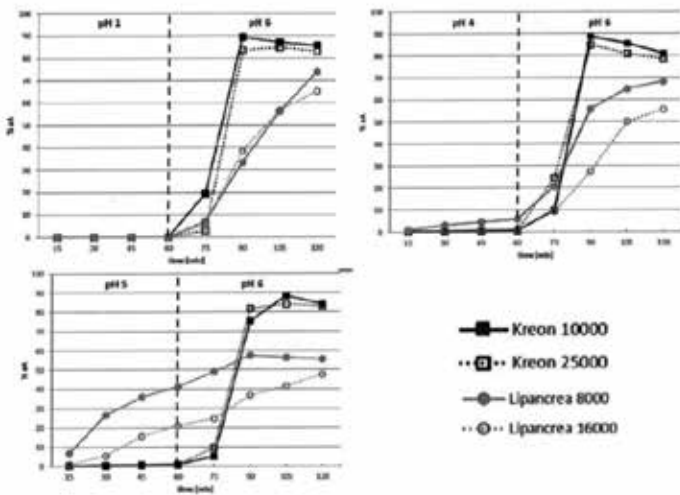


Рис. 21. Сравнение минимикросферы Креон® и пеллеты Липанкреазы.

**Рак и другие злокачественные заболевания ПЖ ВППЖ при раке ПЖ**

G. Rossi et al. (Италия) сравнили диагностическую информативность показателей глюкозы и раково-эмбрионального антигена (carcinoembryonic antigen, СЕА) в содержимом кист ПЖ для диагностики муцинозных кистозных опухолей ПЖ



**Рис. 22.** Зависимость от рН растворения оболочки двух ферментных препаратов.

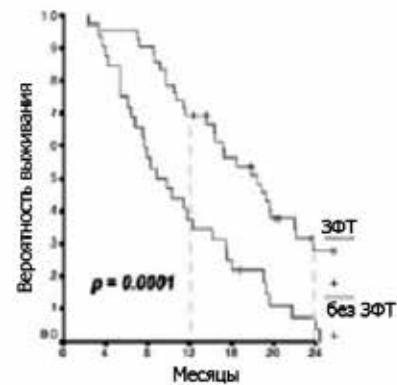
(метаанализ). Были включены 4 когортных исследования, в общей сложности 319 пациентов. Используемый порог для глюкозы составлял 50 мг/дл в трех исследованиях и 66 мг/дл в одном, в то время как во всех исследованиях использовался порог СЕА в 192 нг/мл. Показатель глюкозы показал более высокую чувствительность и более низкую гетерогенность (92%; I2=0%) по сравнению с СЕА (69,4%; I2=64%), в то время как специфичность была выше для СЕА (75,6% глюкоза против 92% СЕА). Метаанализ показал, что, учитывая высокую распространенность муцинозных кистозных опухолей ПЖ, необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, необходимо ли совместное использование обоих маркеров с различными пороговыми значениями для повышения точности диагностики с учетом возможности малигнизации муцинозных кист ПЖ.

D. de la Iglesia et al. (Испания) выполнили систематический обзор и метаанализ «Внешнесекреторная недостаточность ПЖ при поздней стадии рака ПЖ». Проанализированы 11 рандомизированных исследований, данные 513 больных с поздней стадией рака ПЖ. Частота ВНПЖ при раке головки железы — 56%, тела и хвоста — 32%. Частота предиабета или СД — 50%. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) ассоциируется с увеличением продолжительности жизни на 3,8 месяца.

L. Kuposky et al. (Чехия) показали, что возможно повышение содержания IgG4 в крови при аденокарциноме ПЖ. Обследованы 117 пациентов с гистологически подтвержденной аденокарциномой ПЖ. Определяли уровень IgG4 в крови. В 11,9% случаев — небольшое повышение уровня IgG4 крови. В 1,7% случаев показатель IgG4 был повышен более, чем в 2 раза. Вывод: следует иметь в виду возможность ложнопозитивного повышения содержания IgG4 в крови при аденокарциноме ПЖ.

I. Trestini et al. (Италия) изучили влияние ЗФТ на выживаемость больных с аденокарциномой ПЖ (поздняя стадия), получивших первую линию химиотерапии. Обследованы 110 больных, 65% из них имели симптомы мальнутриции, 50% — получали

Креон®. У больных, получавших ЗФТ, выживаемость в течение года составила 61,8%. Годовая выживаемость без ЗФТ — 32,5% ( $p=0,0001$ ) (рис. 23).



**Рис. 23.** Вероятность выживания больных с аденокарциномой ПЖ в зависимости от назначения ЗФТ.

D. Ouyón et al. (Испания) изучили результаты фекального эластазного теста и нутритивные показатели у больных с билиопанкреатическими опухолями. Многие факторы способствуют мальнутриции при билиопанкреатических опухолях, а ВНПЖ считают основной причиной. Показано, что ВНПЖ связана с повышением смертности при раке ПЖ. Выполнено проспективное обсервационное исследование 165 пациентов с билиопанкреатическими опухолями (103 — аденокарцинома ПЖ, 44 — холангиокарцинома, 5 — рак желчного пузыря, 13 — карцинома фатерова соска). ВНПЖ по результатам фекального эластазного теста была обнаружена у 64 из 165 пациентов (38,8%): 53 — рак ПЖ (51,5%), 5 — холангиокарцинома (11,4%), 5 — карцинома фатерова соска (38,5%), 1 — рак желчного пузыря (20%). Частота ВНПЖ была выше при раке головки ПЖ (58,5%) по сравнению с телом и хвостом ПЖ (31,3%) ( $p=0,004$ ). Сывороточными маркерами, ассоциированными с ВНПЖ при раке ПЖ, были низкий уровень альбумина ( $p=0,013$ ), высокий — билирубина ( $p=0,017$ ) и HbA1c ( $p=0,017$ ), а также повышенный уровень СА 19-9 ( $p=0,038$ ). Несмотря на то, что частота ВНПЖ при холангиокарциноме низкая, ее возможность следует учитывать при дистальной холангиокарциноме (16,7%), особенно у лиц с повышением уровня HbA1c ( $p=0,05$ ). ВНПЖ также следует принимать во внимание при раке фатерова соска; при этом ВНПЖ ассоциируется с низким уровнем альбумина ( $p=0,016$ ) и высоким уровнем HbA1c ( $p=0,086$ ). Эти результаты следует учитывать при решении вопроса о необходимости ЗФТ препаратом Креон®.

Учитывая высокую частоту рака ПЖ (4-е место в мире по смертности от рака), представляет интерес исследование D. Balaban et al. (Румыния) об особенностях проявлений и течения СА 19-9-негативной аденокарциномы ПЖ. Обследованы 78 пациентов с раком ПЖ. Общая 6-месячная выживаемость составила 45%. Средние значения СА 19-9 составляли 2727,5 Ед/мл. Более двух третей пациентов имели местно-распространенные или метастатические опухоли. Девять из 78 пациентов, т. е. 11,5%, имели

отрицательные значения СА 19-9. Не было статистически значимых различий в отношении стадии опухолей между двумя группами. 6-месячная выживаемость была выше в группе отрицательного СА 19-9: 46,4% против 33,3%. СА 19-9 отрицательный рак ПЖ имел лучший исход в обследованной когорте. Эти результаты должны быть подтверждены в более крупных когортах с углубленным анализом гистологии опухоли.

В. М. Копчак с соавт. (Украина) показали значение саркопении как предиктора послеоперационных осложнений после резекции по поводу рака ПЖ. Обследованы 147 больных, перенесших резекции ПЖ с 2009 по 2018 г. Саркопению диагностировали по индексу m. psoas (КТ на уровне L3) (рис. 24). Саркопения диагностирована в 44,9% случаев. Послеоперационные осложнения развились в 60,6% случаев при наличии саркопении и в 33,3% при ее отсутствии (p=0,001). Летальность соответственно — 6,0% и 2,2% (p=0,3). Выживаемость соответственно — 23 и 35 месяцев (p=0,04).



**Рис. 24.** Пример саркопении по индексу m. psoas (КТ на уровне L3) у больного с ВПЖ.

Центральное место в конгрессе занял симпозиум по ВПЖ при раке ПЖ. В рамках симпозиума прочитал лекцию профессор Е. Dominguez-Munoz (Испания). 80% больных раком ПЖ имеют саркопению и/или кахексию. Саркопения и кахексия при аденокарциноме ПЖ — самые выраженные из всех локализаций опухолей. Определения саркопении и кахексии представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

Определения саркопении и кахексии

Саркопения	Кахексия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пресаркопения — уменьшение мышечной массы при сохранении силы и физической функции</li> <li>• Саркопения — уменьшение мышечной массы и уменьшение силы или физической функции</li> <li>• Тяжелая саркопения — уменьшение мышечной массы и уменьшение силы и физической функции.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непреднамеренное уменьшение массы тела, которое прогрессирует и рефрактерно к лечению, с ухудшением физической функции и плохим прогнозом для жизни.</li> </ul>

Развитие саркопении и кахексии обусловлено доминированием катаболических факторов над поступлением нутриентов (рис. 25, 26). Из-за нарушения оттока секрета ПЖ (блокада протока опухолью), замещения функционально активной паренхимы ПЖ опухолевой тканью развивается ВПЖ (рис. 27).

После оперативного лечения (резекции ПЖ) риск саркопении и кахексии увеличивается.

Патофизиологические изменения после резекции ПЖ

*Изменения физиологии желудка:*

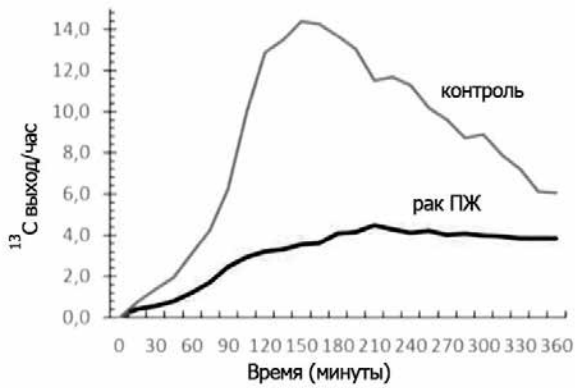
- нарушение фундальной релаксации из-за исчезновения антрофундального и дуоденофундального рефлексов;



**Рис. 25.** Факторы увеличения катаболических процессов при раке ПЖ.



**Рис. 26.** Факторы снижения поступления нутриентов в органы и ткани.



**Рис. 27.** Результаты триглицеридного дыхательного теста у больных раком ПЖ и здоровых людей.

- нарушение нервной стимуляции панкреатической секреции из-за отсутствия фундальной релаксации.

*Изменения физиологии двенадцатиперстной кишки (ДПК):*

- снижение ХЦК-стимуляции панкреатической секреции;
- вторичные нарушения из-за резекции ДПК.

*Изменения в физиологии ПЖ:*

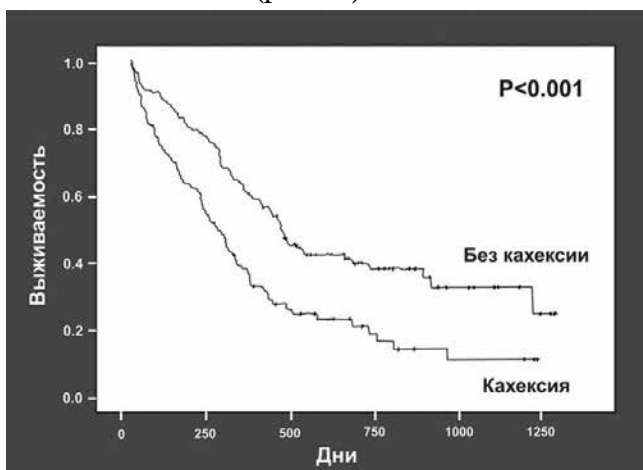
- резекция ПЖ и ее основное заболевание приводят к снижению секреции;
- нарушения, связанные с изменением взаимоотношений с желудком и ДПК.

*Нарушения пищеварения:*

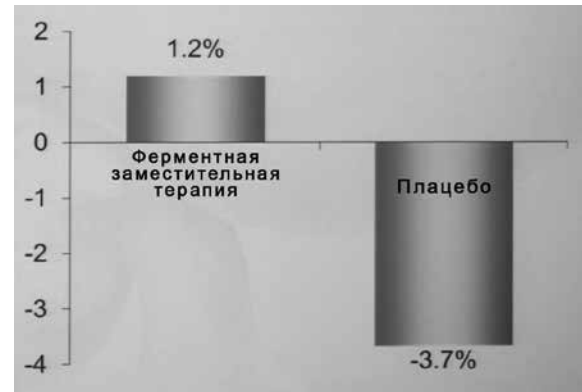
- изменения топографических взаимоотношений приводят к асинхронизму между эвакуацией из желудка и секрецией желчи, панкреатического сока;
- при резекции желудка крупные и трудноперевариваемые частицы поступают в просвет тощей кишки.

Кахексия и саркопения значительно ускоряют развитие метастазов и уменьшают продолжительность жизни больных (рис. 28). Так, при обследовании 198 больных раком ПЖ оказалось, что метастазы достоверно чаще выявляются у больных с кахексией (47% против 24%,  $p < 0,001$ ).

ЗФТ (Креон® по 75–100 тыс. ЕД на основной прием пищи) способствовала достоверному увеличению массы тела больных (рис. 29).

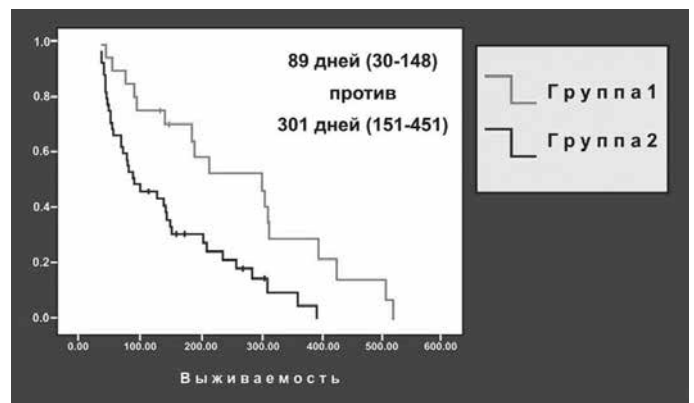


**Рис. 28.** Выживаемость больных с кахексией достоверно ниже, чем без кахексии.

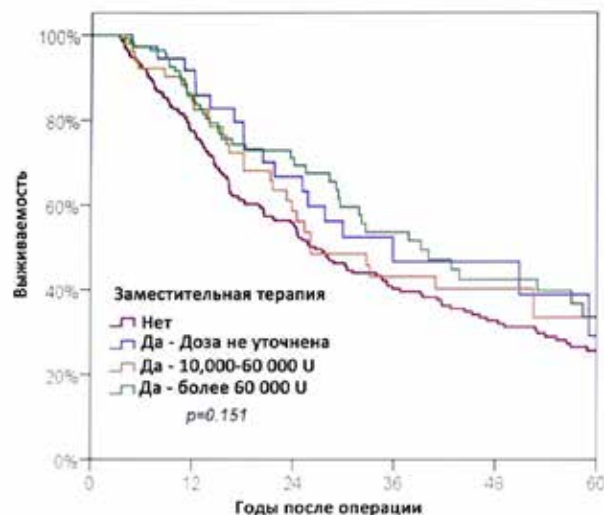


**Рис. 29.** Динамика массы тела больных раком ПЖ при терапии препаратом Креон® в течение 8 недель.

При ретроспективном анализе проанализировали влияние лечения панкреатической недостаточности на выживаемость больных неоперабельным раком ПЖ. Больных разделили на две группы: группа 1 – лечение недостаточности ПЖ (50 тыс. ЕД на основной прием пищи и 25 тыс. ЕД при перекусе) + химиотерапия; группа 2 – только паллиативная химиотерапия. Выживаемость больных первой группы значительно превышала показатель больных второй группы (рис. 30). Важно, что выживаемость увеличивается при увеличении дозы препарата Креон® (рис. 31).



**Рис. 30.** Сравнение выживаемости больных раком ПЖ в зависимости от назначения ЗФТ.



**Рис. 31.** Выживаемость больных раком ПЖ в зависимости от дозы препарата Креон®.

*Микробиота и патология поджелудочной железы*

J. Hale et al. (Великобритания) проанализировали современное состояние проблемы нарушений кишечной микробиоты при патологии ПЖ по данным литературы (рис. 32).

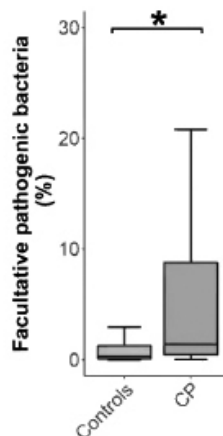


**Рис. 32.** Перспективы изучения кишечной микробиоты при патологии ПЖ.

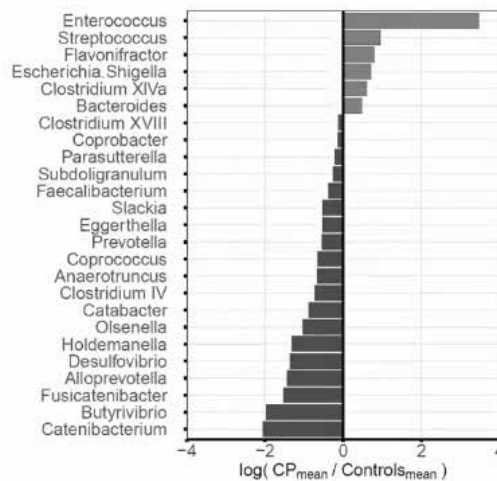
Возможность анализа микробиоты ротовой полости и ДПК при раке ПЖ изучили L Archibugi et al. (Италия). Пародонтоз является фактором риска возникновения рака ПЖ, и в последнее время появились доказательства того, что кишечные бактерии способны мигрировать в ПЖ и оказывать протуморогенное действие. Микробиота ДПК в случаях рака ПЖ была описана только у пациентов с опухолью головки железы без учета изменений микробиома из-за нарушения экзокринной функции ПЖ или состава желчи. Целью исследования было оценить возможность оценки микробиома полости рта и ДПК в группе пациентов с раком ПЖ и в контрольной группе. В исследование были включены пациенты с аденокарциномой ПЖ без обструкции главного панкреатического и общего желчного протоков и здоровые участники. У них собирали слюну и проводили щеточную биопсию слизистой оболочки ДПК (при диагностическом эндоУЗИ или эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта). Ген бактериальной 16S РНК экстрагировали, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции и подвергали секвенированию. В исследование были включены 7 пациентов с раком ПЖ и 3 здоровых участника. Ген бактериальной 16S РНК был успешно выделен и секвенирован во всех случаях. Все образцы были адекватны для анализа. Никаких существенных различий между образцами с точки зрения  $\alpha$ - и  $\beta$ -разнообразия не наблюдалось. Необходимы дальнейшие исследования.

F. Frost et al. (Германия) показали, что микробиота кишечника у пациентов с ХП характеризуется значительным дисбиозом и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР). Обследован 51 больной ХП и 102 здоровых человека. Кишечная микробиота определялась секвенированием. Обнаружено увеличение количества факультативных патогенов: *Enterococcus* ( $q=0,002$ ), *Streptococcus* ( $q<0,001$ ), *Escherichia/Shigella* ( $q=0,005$ ) и уменьшение количества продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (их считают важными в обеспечении нормальной проницаемости кишечной стенки):

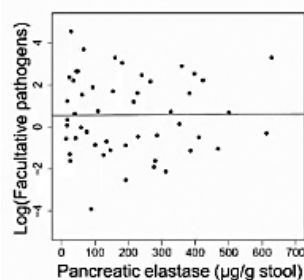
*Faecalibacterium* ( $q=0.005$ ), *Butyrivibrio* ( $q=0.010$ ) (рис. 33, 34). Интересно, что увеличение количества факультативных патогенов при ХП зависело не от состояния ВПЖ (рис. 35), а от курения (рис. 36).



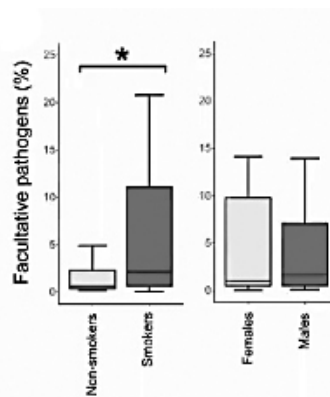
**Рис. 33.** Увеличение частоты выявления факультативных патогенных бактерий в тонкой кишке при ХП. Controls — здоровые люди; CP — больные ХП.



**Рис. 34.** Микробиота тонкой кишки при ХП и у здоровых людей. Controls mean — здоровые люди в среднем; CP mean — ХП в среднем.



**Рис. 35.** Отсутствие зависимости между уровнем фекальной эластазы-1 и количеством факультативных патогенов.



**Рис. 36.** Зависимость выявления факультативных патогенов от курения и пола пациентов. Smokers — курильщики; Non-smokers — некурящие; Females — женщины; Males — мужчины.

Распространенность экзокринной недостаточности ПЖ и СИБР в тонкой кишке у больных СД с абдоминальными симптомами изучили R. Kadaj-Lipka et al. (Польша). В проспективное когортное нерандомизированное исследование включены 273 больных СД 1-го и 2-го типа. Содержание фекальной эластазы-1 было снижено в 14,5% случаев при наличии абдоминальных симптомов и в 13,3% при их отсутствии. СИБР (водородный тест с лактулозой) имел место в 64,8% при наличии абдоминальных симптомов и в 20,0% при их отсутствии ( $p=0,001$ ) (рис. 37). Частота СИБР достоверно чаще при лечении метформином.

Встреча Европейского Клуба Панкреатологов, как всегда, была информативной и интересной. Скоро и мы будем встречать коллег в Киеве!

УДК 616.37

doi: 10.33149/vkr.2020.04.01

## RU **Новости европейской панкреатологии (по материалам 52-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>,  
Л. А. Ярошенко<sup>2</sup>, А. Е. Клочков<sup>2</sup>, А. В. Юр'ева<sup>2</sup>,  
К. Н. Бородий<sup>2</sup>**

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

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

**Ключевые слова:** Европейский Клуб Панкреатологов, панкреатиты, рак поджелудочной железы, диагностика, лечение, функциональная недостаточность поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия

2–3 июля 2020 г. состоялась 52-я встреча Европейского Клуба Панкреатологов, которая была организована в Париже и проведена on-line. Конгресс впервые проходил в таком формате, и около тысячи панкреатологов приняли в нем участие. Следует отметить высокий научный, организационный и технический уровень конгресса.

В обзоре представлены наиболее интересные результаты исследований по следующим разделам: анатомия поджелудочной железы (ПЖ), острый ранний хронический, аутоиммунный панкреатит, рак и другие злокачественные заболевания ПЖ, функциональная панкреатическая недостаточность, заместительная ферментная терапия, стеатоз ПЖ, микробиота при панкреатической патологии.

Dugic et al. (Швеция) выполнили систематический обзор «Влияние анатомических вариантов вирсунгианова протока на внешнесекреторную функцию и риск патологии ПЖ». Проанализированы исследования базы MEDLINE с 1960 по 2019 г., включены данные 3234 пациентов. Составлена классификация анатомических вариантов протоковой системы ПЖ.

Большое внимание привлекла лекция Т. В. Gardner (Великобритания) о стеатозе ПЖ. Проблема стеатоза ПЖ окружена рядом нерешенных вопросов, терминология стеатоза ПЖ нечеткая. В условиях окислительно-



**Рис. 37.** Результаты водородного дыхательного теста у больных СД.

### Литература:

- 52<sup>nd</sup> European Pancreatic Club (EPC) meeting. Pancreatology. 2020. Vol. 20, No S1. P. S1–S180

го стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток. Требуется дальнейшего изучения патогенеза стеатоза ПЖ.

Центральное место в конгрессе занял симпозиум по внешнесекреторной недостаточности ПЖ при раке ПЖ. В рамках симпозиума прочитал лекцию профессор E. Dominguez-Munoz (Испания). 80% больных раком ПЖ имеют саркопению и/или кахексию. Саркопения и кахексия при аденокарциноме ПЖ — самые выраженные из всех локализаций опухолей. Подробно проанализирован патогенез кахексии и саркопении при раке ПЖ, обоснована необходимость заместительной ферментной терапии препаратом Креон®. Особое внимание уделено патогенезу панкреатической недостаточности после оперативного лечения (резекций ПЖ, панкреатэктомии), выделены особенности заместительной терапии. Встреча Европейского Клуба Панкреатологов, как всегда, была информативной и интересной.

УДК 616.37

doi: 10.33149/vkr.2020.04.01

## UA **Новини європейської панкреатології (за матеріалами 52-ї зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>2</sup>,  
Л. О. Ярошенко<sup>2</sup>, О. Є. Клочков<sup>2</sup>, А. В. Юр'єва<sup>2</sup>,  
К. Н. Бородій<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

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

**Ключові слова:** Європейський Клуб Панкреатологів, панкреатити, рак підшлункової залози, діагностика, лікування, функціональна недостатність підшлункової залози, замісна ферментна терапія

2–3 липня 2020 року відбулася 52-га зустріч Європейського Клубу Панкреатологів, яка була організована у Парижі і проведена on-line. Конгрес вперше відбувся у такому форматі, і близько тисячі панкреатологів взяли у ньому участь. Слід відзначити високий науковий, організаційний і технічний рівень конгресу.

В огляді представлені найцікавіші результати досліджень за такими розділами: анатомія підшлункової залози (ПЗ), гострий ранній хронічний, аутоімунний панкреатит, рак та інші злоякісні захворювання ПЗ, функціональна панкреатична недостатність, замісна ферментна терапія, стеатоз ПЗ, мікробіота при панкреатичній патології. Dugic et al. (Швеція) здійснили систематичний огляд «Вплив анатомічних варіантів вірсунгіанової протоки на зовнішньосекреторну функцію і ризик патології ПЗ». Проаналізовано дослідження бази MEDLINE з 1960 по 2019 р., включені дані 3234 пацієнтів. Складена класифікація анатомічних варіантів протокової системи ПЗ. Велику увагу привернула лекція Т. В. Gardner (Великобританія) про стеатоз ПЗ. Проблема стеатозу ПЗ оточена низкою невирішених питань, термінологія стеатозу ПЗ нечітка. В умовах окисного стресу цитокіни, що вивільняються з адипоцитів, провокують розвиток локального запалення і дисфункції уражених панкреатичних клітин. Потребує подальшого вивчення патогенез стеатозу ПЗ. Центральне місце у конгресі зайняв симпозиум із зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при раку ПЗ. У рамках симпозиуму прочитав лекцію професор Е. Dominguez-Munoz (Іспанія). 80% хворих на рак ПЗ мають саркопенію та/або кахексію. Саркопенія і кахексія при аденокарциномі ПЗ — найбільш виражені з усіх локалізацій пухлин. Детально проаналізовано патогенез кахексії і саркопенії при раку ПЗ, обґрунтовано необхідність замісної ферментної терапії препаратом Креон®. Особливу увагу приділено патогенезу панкреатичної недостатності після оперативного лікування (резекцій ПЗ, панкреатектомії), виділені особливості замісної терапії. Зустріч Європейського Клубу Панкреатологів, як завжди, була інформативною і цікавою.

EN **News of European Pancreatology  
(based on the materials of the 52<sup>nd</sup>  
meeting of the European Pancreatic  
Club)**

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>,  
G. M. Lukashevich<sup>2</sup>, L. A. Yaroshenko<sup>2</sup>, A. Ye. Klochkov<sup>2</sup>,  
A. V. Yuryeva<sup>2</sup>, K. N. Borodiy<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Multifield Clinic “Into-Sana”, Odessa, Ukraine

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

**Key words:** European Pancreatic Club, pancreatitis, pancreatic cancer, diagnosis, treatment, functional pancreatic insufficiency, enzyme replacement therapy

The 52<sup>nd</sup> meeting of the European Pancreatic Club was organized and conducted online in Paris on July 2–3, 2020. It is the first time the Congress took place online, with about a thousand of pancreatologists having participated in it. The high scientific, organizational and technical level of the congress should be noted.

This review presents the most interesting research results in the following sections: anatomy of the pancreas, acute early chronic, autoimmune pancreatitis, cancer and other malignant pancreatic diseases, functional pancreatic insufficiency, enzyme replacement therapy, pancreatic steatosis, microbiota in pancreatic pathology.

Dugic et al. (Sweden) conducted a systematic review “The effect of anatomical variants of the Wirsung’s duct on exocrine function and risk of pancreatic pathology”. Studies of the MEDLINE database from 1960 to 2019 were analyzed; data of 3234 patients were included. A classification of anatomical variants of the pancreatic duct system was compiled.

A lecture by T. B. Gardner (Great Britain) on pancreatic steatosis drew great attention. The problem of pancreatic steatosis is surrounded by a number of unresolved issues; the terminology of pancreatic steatosis itself is unclear. Under conditions of oxidative stress, cytokines released from adipocytes trigger the local inflammation and dysfunction of the affected pancreatic cells. The pathogenesis of pancreatic steatosis requires further studies.

The symposium on exocrine pancreatic insufficiency in pancreatic cancer played the central role in the congress. Professor E. Dominguez-Munoz (Spain) gave a lecture within the framework of the symposium. 80% of patients with pancreatic cancer have sarcopenia and/or cachexia. Sarcopenia and cachexia in pancreatic adenocarcinoma are the most obvious among all tumor localizations. The pathogenesis of cachexia and sarcopenia in pancreatic cancer was analyzed in detail; the necessity of enzyme replacement therapy with Creon® was substantiated. Particular attention was paid to the pathogenesis of pancreatic insufficiency after surgical treatment (pancreatic resections, pancreatectomy); the features of replacement therapy were highlighted. The meeting of the European Pancreatic Club, as usual, was informative and interesting.

# Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. Е. Моногарова<sup>3</sup>, К. Н. Бородий<sup>3</sup>, А. В. Юрьева<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** стеатоз поджелудочной железы, терминология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

*Признание своего невежества — великий шаг навстречу знаниям  
Бенджамин Дизраэли*

Панкреатология — это чрезвычайно динамично развивающаяся наука, которая тесно сосуществует и взаимодействует с самыми различными отраслями научной мысли. Каждое новое изобретение, будь то открытие природы ультразвука или определение способа измерения жесткости тканей, предоставляет нам доступ все к новым и новым знаниям, которые, с одной стороны, позволяют медикам значительно продвинуться в понимании основ различных, в т. ч. панкреатогенных, заболеваний, разработке новых методов их лечения, а, с другой стороны, подчеркивают крайнюю ограниченность наших первоначальных суждений. Начиная повествование об одном из недавних открытий в панкреатологии — неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), следует оглянуться всего на десятилетие назад, чтобы осознать, как мало мы знали тогда, и какой значительный прогресс достигнут в этой области уже сейчас.

## Клинический случай

### Жалобы

В июне 2019 г. на консультативный прием профессора Н. Б. Губергриц обратилась пациентка Г., 69 лет, в прошлом провизор, с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, зябкость, из-за которой на протяжении многих часов вынуждена находиться в постели с грелкой. Особое беспокойство пациентки вызывает прогрессирующее и непреднамеренное снижение массы тела: первоначально, начиная с 2014 г., она теряла по 3 кг в год, однако в течение последних 6 месяцев ее масса уменьшилась на 10 кг. Похудание больная связывает с учащением стула кашицеобразной консистенции (до 4 актов дефекации в сутки), особенно после приема жирной пищи, а также с наличием в каловых массах остатков непереваренной пищи, слизи. Отмечает отеки

нижних конечностей. Аппетит сохранен. Температура тела в пределах нормы.

### Анамнез заболевания

Впервые ухудшение своего самочувствия пациентка отметила в 1995 г., когда была диагностирована желчнокаменная болезнь (ЖКБ) с локализацией конкрементов в желчном пузыре. В 1996 г. выполнена холецистэктомия. Первоначально пациентка чувствовала себя удовлетворительно, однако спустя 15 лет после операции стала отмечать послабление стула, постепенное снижение массы тела, нарастание общей слабости. В 2012 г. впервые отмечено уменьшение уровня фекальной эластазы (ФЭ)-1, появление нейтрального жира в кале. В 2014 г. содержание ФЭ-1 составило 71 мкг/г (норма — выше 200 мкг/г). В этом же году выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости. В ходе исследования отмечены признаки хронического панкреатита (ХП) и выявлены изменения в крючковидном отростке поджелудочной железы (ПЖ), которые врач-рентгенолог рекомендовал дифференцировать между расширением мелких протоков железы и внутрипротоковой папиллярной слизистой неоплазией. Также обнаружено умеренное расширение внепеченочных желчных протоков вследствие постхолецистэктомического синдрома.

В связи с ухудшением состояния (нарастание общей слабости, наличие кашицеобразного стула до 3–4 раз в сутки с остатками непереваренной пищи) пациентка обратилась за медицинской помощью только в 2017 г. При обследовании было зафиксировано резкое снижение сывороточной концентрации панкреатической амилазы до 4 Ед/л (норма — 13–53 Ед/л). В ходе ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного в 2017 и 2018 гг., получены данные о жировой дистрофии печени, диффузных

изменениях ПЖ в виде неоднородности ее структуры, повышения экзогенности, расширения вирсунгианова протока до 2,7 мм.

К 2019 г. уровень ФЭ-1 прогрессивно снизился до 4,1 мкг/г, при копрологическом исследовании в каловых массах определялось большое количество нейтрального жира. Осенью 2018 г. появился стойкий отечный синдром. Диагностирована гипопропротеинемия: в начале 2019 г. уровень общего белка — 59 г/л (норма — 66–87 г/л), к июню этот показатель снизился до 47,8 г/л, концентрация альбумина составила 21,1 г/л (норма — 35–53 г/л).

#### **Анамнез жизни**

Пациентка родилась в Латвии, переехала в г. Одесса с мужем в 1972 г. Простудными заболеваниями болела редко. С начала 2000-х гг. зафиксировано повышение артериального давления, появление тахикардии. В 2007 г. впервые отмечено повышение уровня общего холестерина (ОХС) до 5,46 ммоль/л (норма — 3,3–5,2 ммоль/л) при нормальном содержании липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). В последующем уровень ТГ увеличился до 1,91 ммоль/л (норма — 0,45–1,86 ммоль/л). В настоящее время пациентка наблюдается у кардиолога с диагнозом ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия, гипертоническая болезнь II стадия.

Страдает мочекаменной болезнью с 2005 г. Неоднократно развивались приступы почечной колики, несколько раз проводилась литотрипсия. С 2017 г. отмечено снижение уровня гемоглобина: значения этого показателя не превышали 100 г/л.

Исследование функциональной активности щитовидной железы в 2012 г. не выявило патологических изменений, однако в дальнейшем неоднократно регистрировали снижение уровня трийодтиронина ( $T_3$ ). В 2018 г. при УЗИ обнаружено узловое образование в правой доле щитовидной железы. В январе 2019 г. концентрация  $T_3$  снизилась до 1,11 пг/мл (при норме более 1,71 пг/мл). Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), тетраiodтиронина, антител к тиреопероксидазе соответствовало нормативным значениям. Пациентка консультирована эндокринологом (см. ниже).

В 2018 г. в ходе планового флюорографического обследования высказано подозрение на наличие в верхней доле правого легкого очаговой тени. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием выявлен участок консолидации легочной ткани в S8 правого легкого, требующий сопоставления с клиническими данными и проведения динамического контроля. В январе 2019 г. пациентка консультирована пульмонологом, который установил следующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, легочная недостаточность (ЛН) I–II степени.

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, вирусные гепатиты, ВИЧ, травмы, гемотрансфузии отрицает. Аллергологический и наследственный анамнезы неотягощены. Вредных привычек нет.

#### **Данные объективного обследования на момент обращения (2019 г.)**

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Пониженного питания: индекс массы тела — 18,1 кг/м<sup>2</sup> (масса тела 50 кг, рост 166 см). Кожа сухая, тургор снижен; видимые слизистые оболочки чистые. Умеренная бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Следов внебольничных инъекций нет. Ногтевые пластины истончены с трофическими изменениями; волосы тонкие, тусклые. Отеки бедер, голеней и стоп; пастозность передней брюшной стенки, поясницы. Температура тела — 36,5°С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Щитовидная железа пальпаторно в размерах не увеличена, безболезненна. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные сухие хрипы. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено. Пульс — 66 ударов в 1 минуту, удовлетворительных свойств, ритмичный. Границы относительной тупости сердца: правая и верхняя в пределах нормы, левая — по левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмичная, систолический шум над всей предсердечной областью. Частота сердечных сокращений — 66 ударов в 1 минуту. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 130 и 85 мм рт. ст. Язык розовый, обложен белым налетом, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств, чувствительны. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Проекция поджелудочной железы безболезненна. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см, нижний край эластичный, гладкий, ровный, безболезненный. Селезенка в положении по Сали не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

#### **Данные лабораторно-инструментального исследования на момент обращения (2019 г.)**

В клиническом анализе крови обращали на себя внимание явления анемии (эритроциты —  $3,18 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 90,5 г/л, гематокрит — 28,9%, СОЭ — 22 мм/ч) на фоне сниженного содержания железа в крови — 7,0 мкмоль/л (при норме 9–30 мкмоль/л). Показатели витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в пределах нормы.

В клиническом анализе мочи патологии не обнаружено.

Копрограмма: нейтральный жир, мышечные волокна, перевариваемая клетчатка выявлены в большом количестве. ФЭ-1 — 6 мкг/г (при норме выше 200 мкг/г), панкреатическая амилаза — 3 Ед/л (при норме 28–100 Ед/л), липаза — 11 Ед/л (при норме

13–60 Ед/л), общий витамин D — 7,6 мг/мл (при норме более 30 мг/мл).

Общий белок — 47,8 г/л (при норме 66–87 г/л), альбумины — 21,1 г/л (при норме 35–53 г/л). Показатели глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего и прямого билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы находились в пределах нормативных значений.

Липидный профиль: ОХС — 6,42 ммоль/л (норма — 3,3–5,2 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности — 0,49 ммоль/л (норма — 0,86–2,28 ммоль/л), ЛПНП — 4,83 ммоль/л (норма — 1,92–4,51 ммоль/л); триглицериды — 1,96 ммоль/л (норма — 0,41–1,8 ммоль/л).

Выявлена гипокальциемия — 2,02 ммоль/л (при норме более 2,2 ммоль/л).

При исследовании функциональной активности щитовидной и паращитовидных желез отмечены явления субклинического гипотиреоза (ТТГ — 4,22 мЕд/л при норме до 4,0 мЕд/л, Т<sub>3</sub> — 2,33 пг/мл при норме 1,71–3,71 пг/мл) и вторичного гиперпаратиреоза (паратгормон — 437 пг/мл при норме 4,7–114 пг/мл).

В ходе дуплексного исследования брюшной аорты и ее ветвей выявлены признаки атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее ветвей, однако симптомов стенозирования и нарушения кровотока не обнаружено.

Проведена контрольная МРТ органов брюшной полости (рис. 1). По сравнению с исследованием от 2014 г. сохранялось небольшое расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков после холецистэктомии. Впервые отмечена отечность стенки антрального отдела желудка, атрофия и диффузный липоматоз паренхимы ПЖ (последняя представлена мелкими островками остаточной ткани железы с массивными включениями жировой ткани). Обнаружены единичные мелкие (до 3 мм) кисты в проекции боковых протоков на уровне тела и хвоста ПЖ. Зафиксирована незначительная отечность околопочечной клетчатки с обеих сторон, несмотря на отсутствие изменений МР-сигнала от паренхимы почек. Небольшое количество свободной жидкости выявлено в перигепатическом пространстве, под левым куполом диафрагмы, минимальное — в левой и правой плевральных полостях.

При проведении эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ) отмечен выраженный стеатоз ПЖ, была выполнена биопсия панстеас (рис. 2).

В полученных биоптатах обращали на себя внимание такие изменения, как утрата долькового строения за счет избыточного фиброза перидуктальной ткани и ацинусов, появление в строме белковых преципитатов, очагов липоматоза. Полученные данные подтверждали явления стеатоза ПЖ.

#### Консультации специалистов

Эндокринолог, осмотревший пациентку, установил следующий диагноз. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз (как следствие тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ)). Рекомендовано: контроль уровня кальция, витамина D,

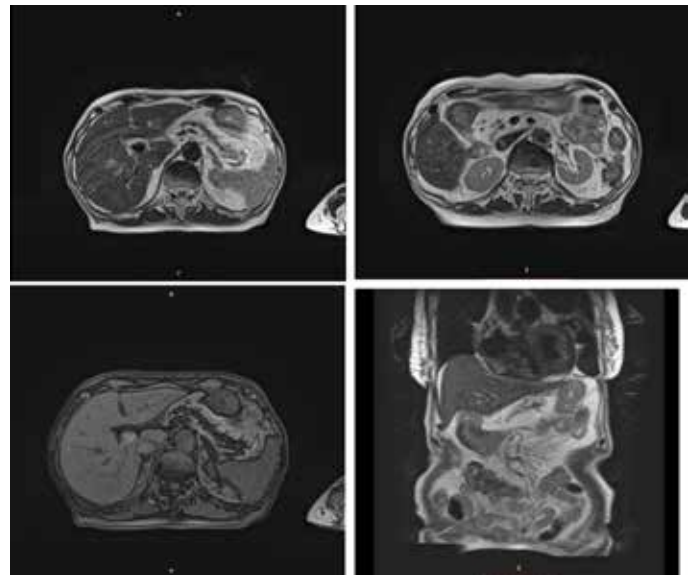


Рис. 1. МРТ-снимки пациентки Г., 69 лет. Объяснение в тексте.

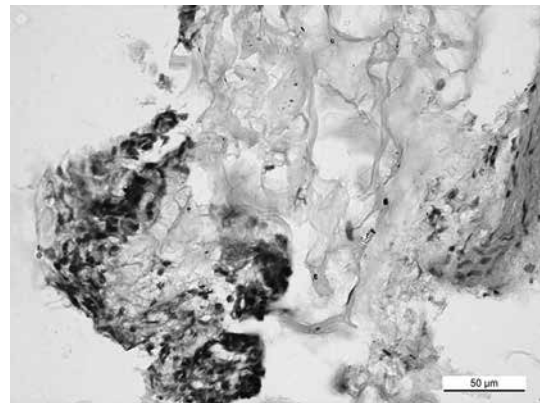


Рис. 2. Гистология биоптатов ПЖ пациентки Г. Окраска гематоксилином и эозином. Объяснение в тексте.

паратгормона, ТТГ, свободного Т<sub>4</sub>, УЗИ щитовидной железы. Также рекомендован прием витамина D<sub>3</sub> (D-кап 2000 по 1 капсуле 2 раза в неделю после еды).

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, жизни, объективного обследования, результатов лабораторно-инструментального исследования, консультаций смежных специалистов сформулирован следующий диагноз.

**Основной диагноз:** диффузный стеатоз поджелудочной железы (возрастная инволюция? муковисцидоз?). Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия в 1996 г. по поводу ЖКБ).

**Осложнения:** тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы с синдромами мальабсорбции, мальдигестии. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

**Сопутствующий диагноз:** Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия. Гипертоническая болезнь II стадия. Атеросклероз брюшного отдела аорты. ХОБЛ. Эмфизема легких. ЛН I–II степени. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз.

**НАЖБПЖ**

Выявленная диффузная жировая инфильтрация ПЖ у пациентки в сочетании с имеющейся симптоматикой позволила рассматривать ее в рамках одного из проявлений НАЖБПЖ. ПЖ — это орган, который содержит небольшое количество жировой ткани даже у здоровых людей. Известно, что физиологический процесс старения сопровождается накоплением адипоцитов в ПЖ; подобный процесс происходит у лиц с избыточной массой тела, страдающих метаболическим синдромом (МС), морбидным ожирением [16, 22, 36, 42]. В настоящее время убедительно доказано, что жировая ткань является эндокринологически активным органом, увеличение размеров которого сопровождается развитием провоспалительного состояния вследствие инициации каскада воспалительных реакций, что, в итоге, приводит к поражению органов-мишеней (печень, ПЖ, сердце, сосуды) и предрасполагает к развитию неопластических процессов [16, 22, 36, 42, 45]. Данная патофизиологическая цепочка в печени хорошо исследована и выделена в отдельную нозологическую форму — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), для которой характерна четко выраженная стадийность (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома). Накопление жировой ткани в ПЖ при отсутствии злоупотребления алкоголем, как правило, на фоне МС, получило название НАЖБПЖ [16, 22, 36, 42, 45]. Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой патологией, уже установлено, что ей свойственно прогрессивное течение от простого отложения капель жира в ткани ПЖ (стеатоз, липоматоз) до выраженного воспаления (неалкогольный стеатопанкреатит) с последующей активацией фиброгенеза и формированием фиброза ПЖ [22, 36, 42, 45]. Возможной кульминацией НАЖБПЖ является рак ПЖ [35, 36, 42, 45]. В условиях всемирной эпидемии ожирения НАЖБПЖ называют «панкреатической» манифестацией МС, как НАЖБП — «печеночным» проявлением этого синдрома [35, 36]. Однако стеатоз ПЖ может иметь и другие этиологию и патогенез (см. ниже).

Отечественные специалисты принимают активное участие в изучении НАЖБПЖ. В Украинском Клубе Панкреатологов проблема стеатоза ПЖ разрабатывается около 20 лет [5–8, 13]. Особенности течения НАЖБПЖ также изучались в рамках диссертационных исследований Н. В. Беляевой [3] и О. А. Бондаренко [4]. В тот же период вышли в свет монография и учебное пособие «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» [7, 8]. Большое внимание уделяется изучению стеатоза ПЖ в ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины»: одной из первых публикаций по этой проблеме является статья проф. Г. Д. Фадеенко с соавт. [13]. Глубокий анализ особенностей возникновения, прогрессирования стеатоза ПЖ выполнен в монографии «Метаболическая панкреатология» [6]. Значительный вклад в изучение стеатоза ПЖ в рамках МС сделан проф. Т. Н. Христинич [14]. Проблемой стеатоза ПЖ активно занимаются гастроэнтерологи других постсоветских стран (монография «Хронический

панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит» [9]). Особого внимания заслуживает монография «Болезни поджелудочной железы у детей» под редакцией С. В. Бельмера [1], в которой отдельная глава посвящена состоянию ПЖ при ожирении у детей. Позже вышло второе дополненное издание этой монографии [2]. Интересны проводящиеся в настоящее время в Украине исследования стеатоза ПЖ у детей с ожирением [11, 12, 57]. Однако выполняемую авторами чрескожную эластографию ПЖ в мире не считают информативной, т. к. эластография ПЖ должна выполняться при эндоУЗИ, что подчеркивается в фундаментальном руководстве по панкреатологии [18], а также в одной из последних публикаций по эластографии ПЖ [32].

**Краткая историческая справка**

НАЖБПЖ, впервые описанная в 1933 г. R. F. Ogilvie [40], до сих пор остается малоизученной патологией. Исследуя посмертную морфологию ПЖ, R. F. Ogilvie установил, что содержание жира в ПЖ зависит от конституциональных особенностей: у худощавых людей количество жира в ткани железы не превышает 9%, тогда как у пациентов с ожирением этот показатель возрастает до 17%. В последующих работах описывались состояния и заболевания, сопровождающиеся стеатозом ПЖ: T. Olsen (1978) констатировал увеличение количества адипоцитов в этом органе с возрастом, тогда как B. Stamm (1984) описал жировую трансформацию более чем 25% объема ПЖ у больных сахарным диабетом (СД) и тяжелым атеросклерозом. Несколько позже D. Thirabanjasak (2009) описал крайний вариант накопления жира в ПЖ — липоматозную псевдогипертрофию, которая в настоящее время не считается отдельной формой стеатоза ПЖ. Известны особенности накопления жировой ткани в ПЖ в зависимости от возраста: у детей и подростков количество жира возрастает по мере увеличения объема железы, а у взрослых накопление жировой ткани происходит независимо от объема паренхимы ПЖ. В дальнейшем появилась теория о связи стеатоза ПЖ с инсулинорезистентностью (ИР): E. J. Van Geenen et al. предположили, что ИР, усиливая периферический липолиз, увеличивает приток свободных жирных кислот (СЖК) в ПЖ, что способствует развитию стеатоза ПЖ, предшествующего возникновению стеатоза печени [64].

**Дефиниции**

Количество терминов и определений, использующихся в мировой практике для описания различных стадий НАЖБПЖ, настолько велико, что некоторые ученые считают это «терминологическое многообразие» одной из причин, не позволяющих четко установить распространенность заболевания [36, 42]. Попытки систематизировать имеющиеся определения предпринимали различные исследователи, но M. M. Smits и E. J. van Geenen первые высказали мнение, что термины липоматоз, стеатоз и «жирная» ПЖ являются наиболее общими и могут использоваться для всех вариантов накопления жира в органе, а также предложили новую дефиницию — НАЖБПЖ [54]. В одной из последних работ приводится следующее толкование вышеупомянутых терминов (табл. 1).

**Таблица 1**

Термины, характеризующие различные стадии НАЖБПЖ (по P. Dite et al., 2020 [22])

Термин	Дефиниция
Стеатоз ПЖ Липоматоз ПЖ «Жирная» ПЖ	Распространенные термины, описывающие накопление жира в ткани ПЖ
Жировое замещение	Гибель ацинарных клеток с последующим замещением их адипоцитами
Жировая инфильтрация	Накопление жира в ткани ПЖ вследствие ожирения
НАЖБПЖ	Накопление жира в ткани ПЖ на фоне ожирения и МС
Неалкогольный стеатопанкреатит	Панкреатит, обусловленный накоплением жира в ткани ПЖ

В настоящее время термин «НАЖБПЖ» используют при формулировке диагноза, тогда как понятие «жировая инфильтрация» применяют для описания патофизиологических процессов, протекающих в ПЖ при накоплении жиров. Для того чтобы окончательно пояснить различия между жировым замещением и жировой инфильтрацией, следует отметить, что в первом случае имеют место необратимые изменения, тогда как во втором можно ожидать обратного развития процесса и регресса клинической симптоматики. Ярким примером обратимости жировой инфильтрации является уменьшение количества жира в ПЖ у больных ожирением на фоне модификации образа жизни, соблюдения рациональной диеты, увеличения физической нагрузки. В то время как коррекция рациона, нормализация массы тела у пациентов с СД 2-го типа не приведет к восстановлению ацинарных клеток и нивелированию жирового замещения. В настоящее время пока окончательно неясно, может ли похудание, стабилизация липидного обмена уменьшить активность воспалительного процесса в ПЖ и купировать проявления неалкогольного стеатопанкреатита.

#### Эпидемиология

Распространенность, как и другие эпидемиологические показатели НАЖБПЖ, пока окончательно не определены в связи с отсутствием четких диагностических критериев и использованием различных терминов для описания стадий заболевания. Как правило, стеатоз ПЖ является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при

визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине [16, 22, 36, 42]. Распространенность НАЖБПЖ, по данным разных источников, колеблется в рамках 11–35% [34, 44, 45, 68], при этом наиболее высокая распространенность отмечается у лиц мужского пола, пожилого возраста, с избыточной массой тела и ожирением [16, 22, 36, 44, 45]. В ряде работ подчеркивается тесная взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50–80% случаев [63, 71]. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ [42, 44], а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ [22, 36, 44]. Согласно результатам мета-анализа 11 исследований (n=12675), суммарная распространенность НАЖБПЖ составляет 33% (95% доверительный интервал (ДИ) 24–41%) и не зависит от пола и возраста [51].

Учитывая глобальные масштабы неинфекционной эпидемии ожирения (ведь согласно последним статистическим данным, более 30% населения земного шара страдает ожирением, еще 30% имеет признаки МС), следует прогнозировать не только высокую распространенность НАЖБПЖ, но и ожидать наличие при этой патологии значимых клинических проявлений [16, 22, 36, 42, 45].

#### Этиология и факторы риска

Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой патологией и многие аспекты развития, прогрессирования продолжают активно изучаться, в настоящее время уже определены некоторые причины и условия ее возникновения. Сейчас их принято подразделять на наследственные, метаболические, токсические (табл. 2).

К врожденным заболеваниям, провоцирующим появление стеатоза ПЖ, относят синдром Швахмана — Даймонда (патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующуюся экзокринной недостаточностью ПЖ, гематологическими нарушениями, задержкой роста и костными аномалиями), синдром Йохансона — Близзарда (редкое врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, манифестирующее врожденным дефицитом экзокринной функции ПЖ и множественными аномалиями развития), муковисцидоз. Карбоксил-эстерлипаза (лизосомная кислая липаза) гидролизует в двенадцатиперстной кишке жиры, сложные эфиры холестерина и жирорастворимые витамины. Некоторые мутации этого

**Таблица 2**

Этиологические факторы стеатоза ПЖ (по V. Prachayakul et al., 2015 [43])

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемохроматоз</li> <li>Муковисцидоз</li> <li>Синдром Швахмана — Даймонда</li> <li>Синдром Йохансона — Близзарда</li> <li>Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ожирение</li> <li>СД</li> <li>Мальнотриция (квашиоркор)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стероиды</li> <li>Гемцитабин</li> <li>Розиглитазон</li> <li>Алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Реовирус</li> <li>Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени</li> <li>ВИЧ/ СПИД</li> </ul>

фермента ассоциируются со стеатозом и внешне-, внутрисекреторной недостаточностью ПЖ.

Наследственное нарушение обмена железа, известное как гемохроматоз, также сопровождается жировой инфильтрацией ПЖ и развитием экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ. Подобная этиология возникновения стеатоза ПЖ возможна при многочисленных повторных гемотрансфузиях.

Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ [22, 36, 42, 44, 45]. Несколько реже стеатоз развивается при крайней степени недоедания – квашиоркоре. Разнообразные токсические воздействия (злоупотребление алкоголем, длительный прием медикаментов) провоцируют инфильтрацию ПЖ СЖК. Наиболее выраженным липогенным потенциалом обладают такие лекарственные средства, как кортикостероиды, розиглитазон (гипогликемический препарат), гемцитабин (препарат неoadьювантной химиотерапии). Явления стеатоза ПЖ описаны также при инфекционных заболеваниях (реовирусная инфекция, вирусный гепатит В, ВИЧ/СПИД) [36, 45].

Некоторые ученые полагают, что к появлению стеатоза ПЖ предрасполагают пожилой возраст, мужской пол, высокое систолическое и диастолическое артериальное давление, увеличение гликемии натощак, ТГ и ОХС [34]. По данным Т. Milovanovic et al., рост гликемии натощак ( $p=0,0052$ ), ОХС ( $p=0,007$ ), сывороточной концентрации липазы и амилазы ( $p=0,014$  и  $p=0,024$ , соответственно) связан с высоким риском развития тяжелого стеатоза ПЖ; аналогичная зависимость зафиксирована этими учеными между значимым увеличением количества мезентериального жира и тяжелого стеатоза ПЖ ( $p=0,013$ ) [38]. Подтверждена взаимосвязь стеатоза ПЖ со всеми компонентами МС: не только с центральным ожирением, СД, но и стеатозом печени, гипертриглицеридемией [71]. По мнению китайских исследователей, перечисленный список факторов риска развития НАЖБПЖ следует дополнить гормонами жировой ткани, в частности адипонектином ( $p<0,05$ ) [68]. Взаимосвязь между НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивается и во многих других работах: одни исследователи считают, что стеатоз печени предрасполагает к развитию липоматоза ПЖ, другие утверждают, что жировая инфильтрация ПЖ может являться этапом формирования НАЖБП [38, 44, 68].

Доказано, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с индексом массы тела, и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза [36]. При увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности [36].

### **Патогенез**

На протяжении последних десятилетий накоплено множество научных данных, подтверждающих высокую эндокринную активность собственно жировой ткани и внеадипоцитарной ткани. Известно, что адипоциты белого жира накапливают липиды в больших центральных каплях. Под воздействием

активирующих симпатических влияний (во время голодания) адипоциты секретируют различные метаболиты, такие как жирные кислоты, глицерин, лизофосфолипиды [22, 29, 36, 45]. Они контролируют липидный обмен и синтезируют липопротеинлипазу, апо-липопротеин Е, ретинол-связывающий белок-4, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Эндокринная активность адипоцитов обусловлена их способностью синтезировать адипокины [22, 29, 36, 45]. Адипокины представляют собой адипоцит-специфические белки, обладающие гормоноподобной активностью. Адипоцитарные гормоны лептин и адипонектин регулируют поступление пищи, чувство насыщения и голода. Перечень других гормонов, продуцируемых адипоцитами, достаточно обширен: апелин, резистин, висфатин, оментин, ангиопэтин-подобный белок-4 и др. [22, 29]. Адипоциты способствуют росту клеток и васкуляризации, секретирова инсулин-подобный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста, макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия, фактор роста гепатоцитов. И это еще не все, они также синтезируют хемокины и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18), фактор ингибирования миграции макрофагов, воспалительный белок макрофагов, внося тем самым значительный вклад в поддержание локального вялотекущего воспалительного процесса [22, 28, 35, 44]. Различные факторы активации комплемента и белков острой фазы, ингибитор активатора плазминогена, С-реактивный белок, гаптоглобин, сывороточный амилоид А дополняют перечень секреторной активности адипоцита (рис. 3).

Следствием такой значительной функциональной активности адипоцитов является их разнообразное гуморальное и локальное паракринное воздействие на органы, их функции и метаболический статус всего организма (рис. 3) [29].

При продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать СЖК исчерпывается, избыточное количество жиров откладывается в висцеральных и периферических неадипоцитарных органах [36, 67], таких как мышцы, печень, ПЖ, провоцируя развитие висцерального ожирения. В отличие от адипоцитов, нежировые клетки имеют ограниченные возможности по хранению СЖК [22, 36, 42]. При превышении возможности по накоплению и хранению жиров неадипоцитарные клетки гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный М1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс [36]. Кроме того, неадипоцитарные клетки секретируют большее количество провоспалительных адипокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-6, лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин) [36, 45, 52]. Таким образом, эктопические жировые отложения в сердце, печени, скелетных мышцах, почках, ПЖ, вокруг кровеносных сосудов могут стать причиной резкого роста кардиометаболического риска, т. к. они способны оказывать значительное влияние на метаболизм липидов, активность воспалительного процесса [21,

22, 24]. Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и ТГ способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, разобщению митохондрий, активации окислительного стресса, изменению состава/функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки. Дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительный ответ с соответствующими клиническими последствиями [16, 21, 22, 24, 36, 42, 45].

Известно, что функциональная активность адипоцитов, локализованных в различных анатомических областях (подкожной жировой клетчатке, периваскулярно, висцеральных органах, почечных синусах) значительно отличается. К сожалению, пока еще нет данных, системно сравнивающих активность панкреатических адипоцитов и жировых клеток других локализаций [29]. На данный момент уже убедительно доказано, что увеличение количества эпикардиального жира, стеатоз миокарда предрасполагают к развитию мерцательной аритмии и дисфункции желудочков, тогда как избыток периваскулярной жировой ткани способствует возникновению атеросклероза и артериальной гипертензии. НАЖБП признана «печеночным» проявлением МС, а также кардиоваскулярным фактором риска. Есть данные, демонстрирующие способность адипонектина и лептина, секретируемых панкреатическими адипоцитами, влиять на функцию  $\beta$ -клеток ПЖ и секрецию инсулина [29, 36, 42]. Поэтому жировая инфильтрация ПЖ рассматривается в качестве потенциального эндокринного маркера ИР и вероятного показателя, который может использоваться для стратификации кардиоваскулярного риска, неопластического потенциала самой ПЖ [24, 45].

В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток (рис. 4). Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин)



Рис. 3. Обзор секреторной активности белой адипоцитарной ткани (по F. Gerst et al., 2019 [29])

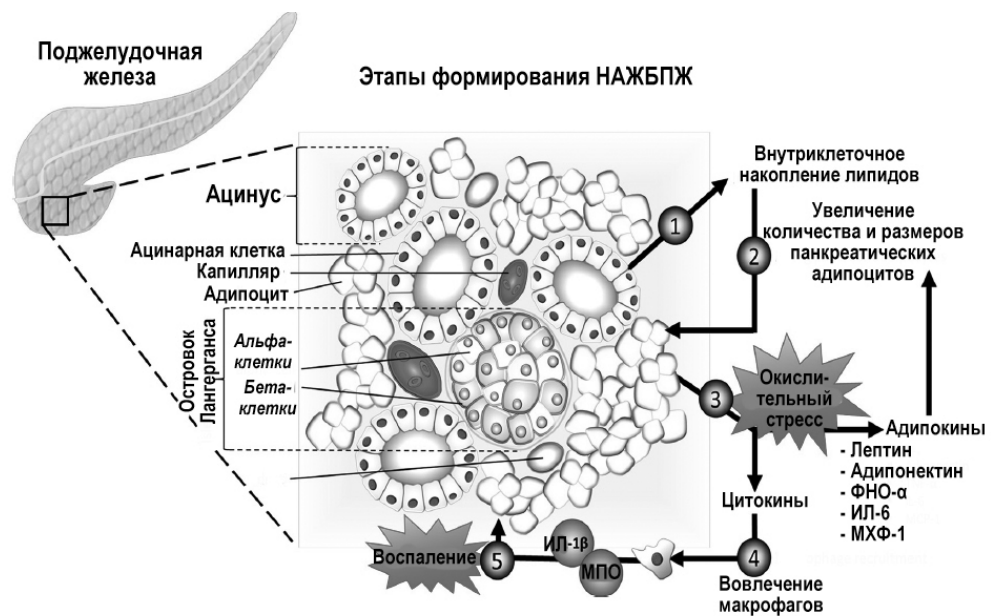


Рис. 4. Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ (по N. S. Sakai et al., 2018 [47]). Внутриклеточное накопление липидов предшествует росту панкреатических адипоцитов. Развивающийся окислительный стресс сопровождается высвобождением провоспалительных адипокинов и цитокинов, что определяет активацию воспаления и в итоге приводит к развитию дисфункции  $\beta$ -клеток, формированию СД 2-го типа. МПО — миелопероксидаза, МХФ-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1

и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический фактор-1) и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани [22, 24, 36, 44]. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги в свою очередь начинают синтезировать ИЛ-1 $\beta$  и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Подобные изменения характерны и для других соматических заболеваний: ожирения, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП, что подтверждает общность патогенетических механизмов этих нозологических форм и дает основание считать происходящие изменения не локальными, изолированными, а системными.

Такую системность патологического процесса подтверждает теория формирования НАЖБПЖ, предложенная T. Yu et al. [70], подчеркивающая взаимосвязь НАЖБП, ожирения и стеатоза ПЖ (рис. 5). Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования ИР, гипергликемии, необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ, которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани [70]. Перечисленные факторы создают предпосылки для внутриклеточного накопления ТГ в паренхиме ПЖ, гибели  $\beta$ -клеток, их замещения адипоцитами, вторичной гипергликемии и усугубления метаболических нарушений. Установлено, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем к развитию ИР и СД 2-го типа [68].

Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которое в свою очередь приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В  $\beta$ -клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (СРТ-1) и увеличивается концентрация малонил-коэнзима А (КоА), снижается активность процессов  $\beta$ -окисления и происходит внутриклеточное накопление ТГ. Кроме этого, инсулинорезистентность обуславливает изменение липолиза ТГ

и высвобождение СЖК из висцеральной жировой ткани (ВЖТ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на  $\beta$ -клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Более того, адипоцитокнины и СЖК могут усиливать повреждение  $\beta$ -клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (так называемый порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая «порочный круг» нарушенного метаболизма глюкозы

Резюмируя имеющиеся патофизиологические данные о развитии НАЖБПЖ, N. Shah et al. [48] выделяют следующие этапы естественного течения данной патологии (рис. 6).

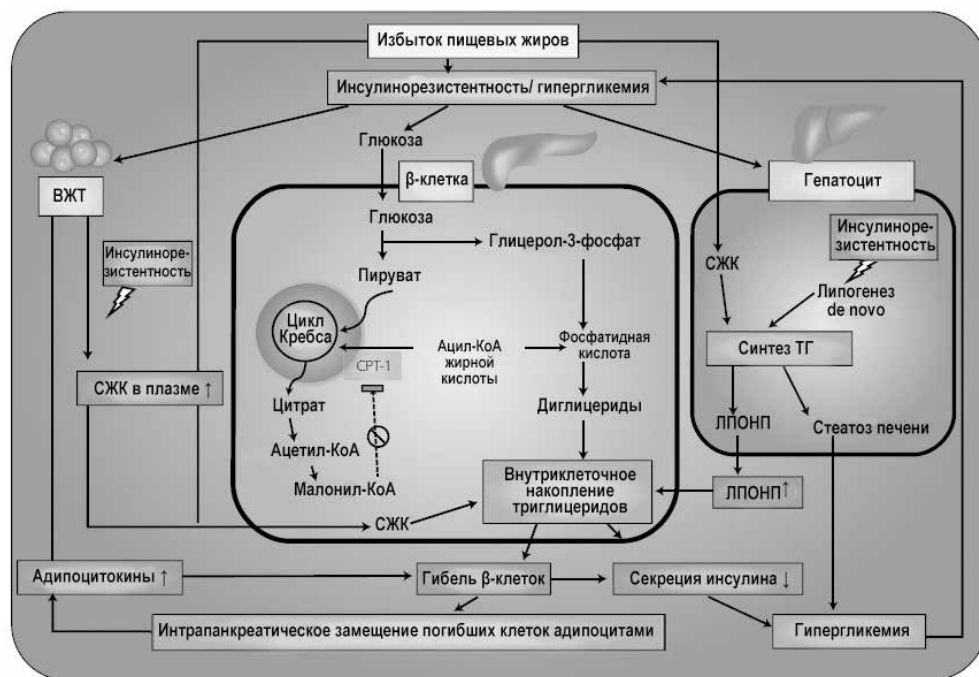


**Рис. 6.** НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирование (по N. Shah et al., 2019 [48])

Кроме того, представленная теория естественного течения НАЖБПЖ позволяет предположить, что стеатоз ПЖ предрасполагает к развитию ХП и тяжелому течению последнего, формированию дисфункции  $\beta$ -клеток и возникновению СД 2-го типа, инициации опухолевого роста и зарождению рака ПЖ [24, 36, 42, 45].

**Гистологическая картина**

С гистологической точки зрения НАЖБПЖ представляет собой гетерогенный процесс, характеризующийся избыточным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с последующим жировым замещением ПЖ. Согласно выдвинутой гипотезе развития НАЖБПЖ, при прогрессировании этой патологии ряд патофизиологических процессов сменяют друг друга, подобно таковому при НАЖБП (обуславливая превращение стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), т. е. стеатоз ПЖ

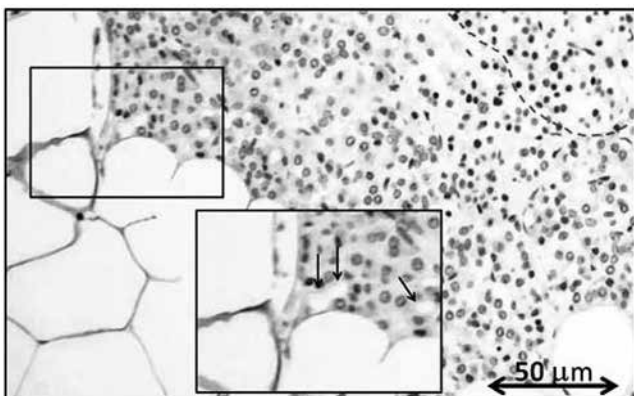


**Рис. 5.** Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией  $\beta$ -клеток (по T. Yu et al., 2017 [70])

трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит [16, 22, 24, 36, 44, 45].

Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, отличающих эти нозологические формы. Одно из отличий касается гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ исключительно в панкреатических адипоцитах, вне  $\beta$ -клеток [41]. Согласно имеющимся данным,  $\beta$ -клетки ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты) не накапливают жир [16, 22, 24, 36]. Но  $\beta$ -клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении [36, 45, 65]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что экзокринная недостаточность ПЖ может являться первым клиническим проявлением НАЖБПЖ.

В настоящее время описано два гистологических типа адипоцитарной инфильтрации ПЖ. Первый, интралобулярный, характеризуется беспорядочным накоплением жировых включений внутри дольки ПЖ [39]; другой, интерлобулярный, — хаотичным скоплением СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно (рис. 7). Считается, что второй тип жировой инфильтрации ПЖ встречается наиболее часто и сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией, которая активирует механизм ИР в целом ряде органов и тканей [68], что приводит к формированию так называемого «метаболического» фенотипа [62]. Исходя из этих данных, некоторые авторы рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР [42].



**Рис. 7.** Иммуногистохимия ПЖ (по S. Majumder et al., 2017 [36]).

Окрашивание пиперилином-1 (коричневый цвет). Вакуоли в панкреатических ацинарных клетках (черные стрелки) и островки (структура, обведенная красной пунктирной линией) не окрашиваются

#### **Клинические проявления и последствия НАЖБПЖ**

Собственно клиника НАЖБПЖ малосимптомна и неспецифична. Пациентов со стеатозом ПЖ редко беспокоит болевой синдром, интенсивность его

значительно уступает таковому при ХП. Учитывая раннее снижение продукции панкреатических ферментов с последующим развитием ВНПЖ, больные НАЖБПЖ могут предъявлять диспептические жалобы, акцентируя внимание врача на вздутие живота, послабление стула, наличие в каловых массах остатков непереваренной пищи. Предположить явления стеатоза ПЖ можно уже в ходе объективного осмотра: увеличение объема талии, выявление избыточной массы тела, морбидного ожирения. Повышение сыровоточной концентрации панкреатических ферментов нетипично для стеатоза ПЖ, поэтому на ранних стадиях НАЖБПЖ содержание панкреатической амилазы, липазы, трипсина будет соответствовать нормативным значениям. Однако могут быть выявлены клинико-лабораторные признаки МС (повышение артериального давления, гипергликемия, гиперлипидемия (в частности, увеличение концентрации холестерина ЛПОНП, ОХС, ТГ), гиперурикемия) и ВНПЖ (снижение концентрации ФЭ-1). Развитие стеатопанкреатита может сопровождаться изменением клинической симптоматики: усилением болевого синдрома, изменением уровня панкреатических ферментов, прогрессированием ВНПЖ. Следует учитывать, что стеатоз ПЖ может быть следствием другого заболевания ПЖ, течение которого сопровождается жировым замещением, гибелью ацинарной ткани с последующим развитием выраженной ВНПЖ (например, муковисцидоз, алкогольный ХП).

В настоящее время ведутся активные изыскания не только по изучению причин возникновения НАЖБПЖ, но и установлению возможных последствий данной патологии (рис. 8). Представлены убедительные доказательства, подтверждающие способность стеатоза ПЖ не только ухудшать функционирование собственно ПЖ, но и негативно влиять на состояние других органов и систем, усугублять течение других заболеваний.



**Рис. 8.** Возможные причины и следствия НАЖБПЖ (по V. S. Romana et al., 2018 [45]).

*МС, СД и НАЖБП.* Согласно определению НАЖБПЖ, это заболевание формируется и протекает на фоне МС, что означает наличие высокой вероятности развития сопутствующего СД 2-го типа, НАЖБП, увеличения кардиоваскулярного риска. Если первоначально эти данные получали, анализируя выводы клинических и экспериментальных исследований, то спустя несколько десятилетий стали доступны результаты метаанализов

и систематических обзоров, подтверждающих данные факты. Приведем некоторые из них. Так, в 2017 г. опубликован систематический обзор и метаанализ 11 исследований, который подтвердил высокую вероятность развития артериальной гипертензии (отношение рисков (ОР) 1,67; 95% ДИ 1,32–2,10;  $p < 0,0001$ ), СД (ОР 2,08; 95% ДИ 1,44–3,00;  $p = 0,0001$ ) и МС (ОР 2,37; 95% ДИ 2,07–2,71;  $p < 0,0001$ ) у больных НАЖБПЖ [51].

В другом широкомасштабном метаанализе (13 исследований,  $n = 49\,329$ ) также зафиксирован высокий риск возникновения МС (ОР 2,25; 95% ДИ 2,00–2,53;  $p < 0,0001$ ; данные 8 исследований), артериальной гипертензии (ОР 1,43; 95% ДИ 1,08–1,90;  $p = 0,013$ ; данные 9 исследований), НАЖБП (ОР 2,49; 95% ДИ 2,06–3,02;  $p < 0,0001$ ; данные 9 исследований), СД (ОР 1,99; 95% ДИ 1,18–3,35;  $p = 0,01$ ; данные 10 исследований), центрального ожирения (ОР 1,91; 95% ДИ 1,67–2,19;  $p < 0,0001$ ; данные 6 исследований) на фоне НАЖБПЖ [19]. Представленные доказательства подтверждают взаимосвязь НАЖБПЖ с высокой вероятностью формирования МС и его компонентов.

В другом метаанализе (17 исследований,  $n = 3403$ , из которых 284 пациента страдали СД 1-го типа, у 1139 больных диагностирован СД 2-го типа, 1980 участников являлись относительно здоровыми лицами) анализировали размеры и структуру ПЖ (диаметр, площадь, объем, плотность, содержание жировой ткани) по данным УЗИ, КТ, МРТ [27]. Оказалось, что при СД 1-го и 2-го типов объем ПЖ достоверно уменьшается (соответственно  $-38,72\text{ см}^3$ ; 95% ДИ от  $-52,25$  до  $-25,19$ ;  $p = 0,018$  и  $-12,18\text{ см}^3$ ; 95% ДИ от  $-19,1$  до  $-5,25$ ;  $p = 0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами, но содержание жира в ПЖ увеличивается только при СД 2-го типа ( $+2,73\%$ ; 95% ДИ 0,55–4,91,  $p < 0,001$ ).

**Острый панкреатит и ХП.** Ранее зависимость между накоплением эктопического жира в ПЖ и развитием острого панкреатита и ХП считалась чрезвычайно сомнительной, а авторы исследований, проводившие изыскания в этом направлении, подвергались жесткой критике. Однако настойчивость ученых и получаемые ими результаты смогли изменить сформировавшееся мнение. Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития острого панкреатита [69], а тяжелое течение острого панкреатита ассоциировано с резким возрастанием риска летального исхода [66]. Вероятно, этот риск усиливается на фоне сопутствующего ожирения, независимо от причины панкреатита. Подобная зависимость между стеатозом ПЖ и развитием острого панкреатита поддерживается другими исследователями [15, 54]. Также было показано, что стеатоз ПЖ усугубляет течение острого панкреатита, предрасполагая к развитию осложнений в послеоперационном периоде, дисфункции ПЖ [16].

Предпосылки к развитию ХП на фоне стеатоза ПЖ отмечены в работе С. Acharya et al. [15]. Совсем недавно опубликовано широкомасштабное исследование, проведенное японскими учеными,

проанализировавшими результаты медицинских осмотров, которые проводились в 2008 г. ( $n = 25\,897$ ) и 2012 г. ( $n = 30\,188$ ) с использованием УЗИ. Стеатоз ПЖ диагностирован у 223 пациентов, отсутствие УЗИ-признаков липоматоза ПЖ зафиксировано у 9710 участников. Вероятность развития ХП на фоне стеатоза ПЖ признана статистически достоверной (ОР 6,85; 95% ДИ 3,68–12,75) [25].

В другой недавно опубликованной работе не только подтверждена взаимосвязь между накоплением СЖК в ПЖ и размерами висцеральной жировой ткани ( $r = 0,54$ ), но и подчеркнута усиление стеатоза ПЖ ( $p < 0,001$ ), увеличение размеров висцерального жира ( $p = 0,01$ ) у больных ХП [60]. Нарастание степени стеатоза ПЖ ( $p = 0,03$ ), размеров висцерального ( $p = 0,007$ ) и подкожного ( $p = 0,004$ ) жирового депо зафиксировано у больных СД 2-го типа [60].

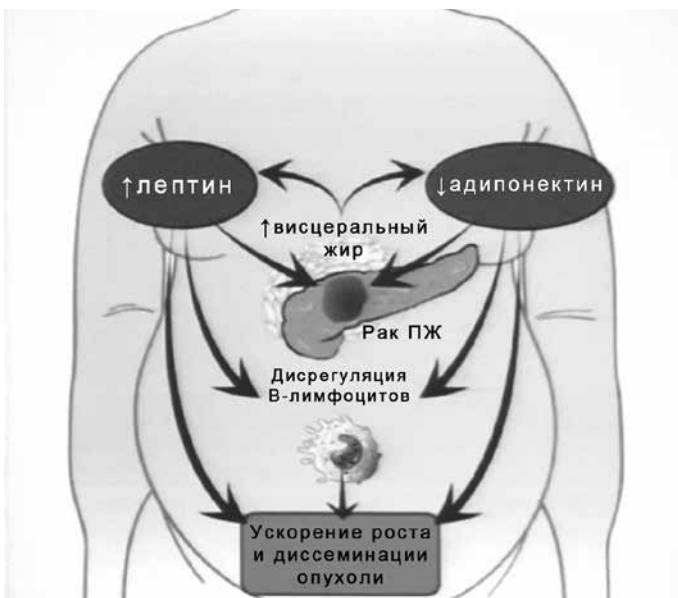
**ВНПЖ.** Еще одним постулатом, незыблемость которого казалась вечной, являлось утверждение о том, что стеатоз ПЖ не сопровождается развитием ВНПЖ. Однако его непоколебимость пошатнулась под грузом новых данных доказательной медицины. Турецкие ученые, проанализировав содержание ФЭ-1 в кале у пациентов с МРТ-подтвержденным стеатозом ПЖ, установили достоверное снижение этого показателя при липоматозе ПЖ по сравнению с контролем ( $319,76 \pm 45,7$  vs  $549,31 \pm 69,4$  мкг/г соответственно,  $p = 0,003$ ). Распространенность ВНПЖ у больных стеатозом ПЖ составила 35,5% и достоверно превышала таковую у контрольной группы (12%;  $p = 0,042$ ) [59]. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в степени тяжести, анатомической локализации стеатоза от наличия ВНПЖ ( $p = 0,052$ ,  $p = 0,198$  соответственно), но подчеркнули, что стеатоз ПЖ более чем в трети случаев приводит к ВНПЖ [6, 59].

Необходимо отметить работу S. Voga et al. [17], в которой авторы определяли наличие ВНПЖ у больных НАЖБП с признаками стеатоза ПЖ. В этом исследовании приняли участие пациенты с гистологически подтвержденной НАЖБП ( $n = 97$ ) и представители контрольной группы ( $n = 50$ ). Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали, определяя уровень ФЭ-1, а стеатоз печени и ПЖ подтверждали при помощи МРТ-определения протонной плотности жировой фракции (МРТ-ППЖФ) этих органов. Исследователи показали высокую распространенность ВНПЖ (которую констатировали при снижении уровня ФЭ-1 менее 200 мкг/г) у больных НАЖБП по сравнению с контролем (соответственно 22,7% vs 6%;  $p = 0,011$ ). Больные НАЖБП с сопутствующим СД ( $n = 35$ ) несколько чаще страдали ВНПЖ, чем пациенты с НАЖБП, не имевшие подобной эндокринологической патологии (соответственно 25,7% vs 21%;  $p = 0,592$ ). Можно было бы предположить увеличение распространенности ВНПЖ в зависимости от степени прогрессирования НАЖБП и рост этого показателя при НАСГ по сравнению со стеатозом печени. Однако турецкие ученые не подтвердили эту гипотезу: согласно полученным ими данным, распространенность ВНПЖ в группе больных НАСГ ( $n = 68$ ) не отличалась от таковой в группе пациентов, не имевших НАСГ

( $p=0,76$ ). По мнению S. Voga et al., предикторами развития ВНПЖ являются гендерно-возрастные характеристики и наличие СД (отношение шансов (ОШ) 4,892;  $p=0,021$ ) [17]. Исследователи отметили достоверное увеличение средних значений МРТ-ППЖФ ПЖ у больных СД по сравнению с участниками, не имевшими СД (соответственно  $13,7\pm 3,6\%$  vs  $8,7\pm 5,1\%$ ;  $p=0,001$ ). В то же время значения МРТ-ППЖФ ПЖ у больных НАСГ не отличались от таковых у пациентов без НАСГ ( $p=0,95$ ), при этом средние значения этого показателя достоверно возрастали у лиц с ВНПЖ (соответственно  $13,7\pm 3,4\%$  vs  $8,9\pm 5,2\%$ ;  $p<0,01$ ). Таким образом, в этом исследовании впервые показана значительная распространенность ВНПЖ у больных НАЖБП независимо от наличия/отсутствия сопутствующего СД, а также подчеркнута зависимость между увеличением степени стеатоза ПЖ и развитием ВНПЖ у больных НАЖБП [17].

**Аденокарцинома ПЖ.** Множество исследований случай-контроль, когортных исследований подтверждают наличие взаимосвязи между ожирением и увеличением риска развития аденокарциномы ПЖ [61]. Данное утверждение подтверждается результатами нескольких метаанализов. В одном из них показано, что стеатоз ПЖ является единственным статистически значимым фактором риска возникновения рака ПЖ (ОШ 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588) [35]. Механизм этой взаимосвязи пояснили N. J. Zyromski et al., связав особенности возникновения рака ПЖ с дисбалансом адипоцитарных гормонов (рис. 9) [73].

В другом метаанализе, основанном на изучении данных 13 исследований ( $n=2178$ ), суммарная распространенность интрапанкреатического отложения жира у больных раком ПЖ или предопухолевыми заболеваниями составила 52% (95% ДИ 38–66%) [56]. Наличие рака/предопухолевых заболеваний ПЖ ассоциировано с достоверным увеличением риска интрапанкреатического отложения жира (ОР 2,78; 95% ДИ 1,56–4,94;  $p<0,001$ ) [54]. Это мнение



**Рис. 9.** Механизм возникновения рака ПЖ на фоне морбидного ожирения (по N. J. Zyromski et al., 2011 [73]).

разделяют K. Mandai et al., обследовавшие 400 пациентов при помощи эндоУЗИ [37]. Выявив 23 случая внутриспиральных папиллярных муцинозных неоплазий, исследователи подтвердили, что стеатоз ПЖ (гиперэхогенная ПЖ) достоверно чаще обнаруживается при опухолях ПЖ по сравнению со здоровыми лицами ( $91,3\%$  vs  $65,2\%$ ;  $p=0,02$ ) и ассоциирован с развитием внутриспиральной папиллярной муцинозной опухоли (ОШ 7,07; 95% ДИ 1,48–33,80;  $p=0,01$ ) [37].

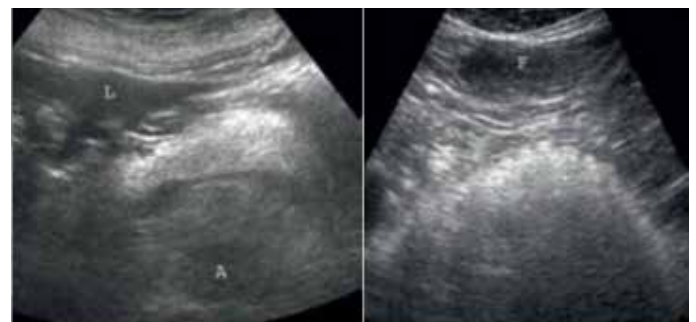
#### Диагностика

До появления медицинской визуализации стеатоз ПЖ диагностировали только по данным аутопсий или в ходе оперативных вмешательств на ПЖ. С появлением такого широкодоступного метода исследования, как трансабдоминальное УЗИ, возможности прижизненной и неинвазивной диагностики НАЖБПЖ значительно возросли, т. к. чувствительность данного метода в выявлении стеатоза ПЖ варьирует от 37% до 94%, а специфичность составляет 48–100% [11].

Несмотря на отсутствие международных согласительных документов, четко регламентирующих диагностические критерии НАЖБПЖ, в настоящее время используют классификацию A. Smereczynski, K. Kolaczuk [53], согласно которой различают три УЗИ-степени стеатоза ПЖ (рис. 10, табл. 3).



**А**



**В**

**С**

**Рис. 10.** УЗИ-степени стеатоза ПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [53]). А — 1-я степень стеатоза ПЖ: эхогенность тела ПЖ сопоставима с таковой ретроперитонеальной клетчатки. В — 2-я степень стеатоза ПЖ: повышение эхогенности тела ПЖ, размытость контура селезеночной вены и других более глубоких структур. С — 3-я степень стеатоза ПЖ: отсутствие визуализации селезеночной вены и других глубже расположенных анатомических структур. L — печень, GB — желчный пузырь, ICV — нижняя полая вена, А — аорта, F — забрюшинная клетчатка.

Таблица 3

УЗИ-классификация НАЖБПЖ (по A. Smereczynski et al., 2016 [53], A. В. Стародубовой с соавт., 2019 [10])

Степени стеатоза ПЖ		
1-я степень	2-я степень	3-я степень
Эхогенность ПЖ равна эхогенности жировой ткани в области верхней брыжеечной артерии. Размеры ПЖ не увеличены, эхогенность равномерно повышена, контур гладкий, хорошо визуализируются селезеночная вена, верхняя брыжеечная артерия и панкреатический проток.	Эхогенность ПЖ повышена на фоне ослабления сигнала в удаленной, дорсальной части железы (сниженная проводимость акустического сигнала, затухание ультразвукового сигнала за задней поверхностью ПЖ), нечеткие края селезеночной вены и протока ПЖ с практически не визуализируемой областью верхней брыжеечной артерии.	Снижение ультразвуковой проводимости ПЖ, волнообразные (извитые) нечеткие контуры. Невозможность визуализации селезеночной вены, области верхней брыжеечной артерии и протока ПЖ.

Однако ретроперитонеальная локализация ПЖ, близкое расположение полых органов (желудок, кишечник) затрудняют ее визуализацию при трансабдоминальном УЗИ и делают чрезвычайно затруднительным получение биоптатов. Также осложняют проведение исследования ожирение и фиброз ПЖ, наличие которых оказывает большое влияние на точность получаемой УЗИ-картины. Большое значение имеет и опытность врача, выполняющего исследование [32].

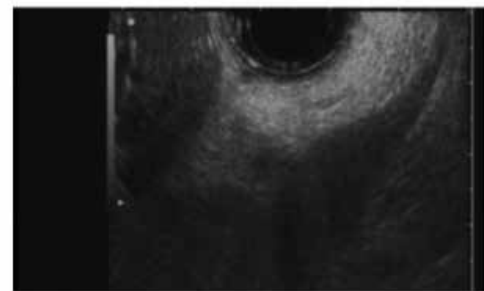
Хотя УЗИ какое-то время являлось основным методом диагностики НАЖБПЖ, вероятно, в скором будущем врачи будут иметь возможность диагностировать эту патологию по результатам анализа крови. К такому мнению пришли авторы одного метаанализа (17 исследований,  $n=11\ 967$ ), которые подчеркивают, что диагностировать стеатоз ПЖ можно при помощи некоторых биологических маркеров, без выполнения дорогостоящих визуализирующих исследований [50]. Данный вывод исследователи сделали, зафиксировав наличие сильной корреляционной связи между возникновением стеатоза ПЖ и уровнем ТГ ( $r=0,38$ ; 95% ДИ 0,31–0,46), ОХС ЛПВП ( $r=-0,33$ ; 95% ДИ от -0,35 до -0,31), гликозилированного гемоглобина ( $r=0,39$ ; 95% ДИ 0,30–0,48), инсулина ( $r=0,38$ ; 95% ДИ 0,33–0,43), НОМА-IR ( $r=0,37$ ; 95% ДИ 0,30–0,44) [50]. Возможно, в скором времени будет разработана своеобразная диагностическая малоинвазивная панель для диагностики стеатоза ПЖ.

ЭндоУЗИ — уникальный метод эндоскопической диагностики, в ходе которого производится внутрипросветное ультразвуковое сканирование стенок изучаемого органа желудочно-кишечного тракта, а также прилежащих к ним анатомических структур и тканей. Исследование выполняется с помощью специального эхо-эндоскопа, на конце которого имеется не только оптический прибор, но и миниатюрный ультразвуковой датчик. ЭндоУЗИ проводится в непосредственной близости от ПЖ, что позволяет получить более высокое разрешение изображения, лучшую визуализацию, чем при трансабдоминальном УЗИ, а также выполнить эндоскопическую эластометрию и провести пункцию ПЖ.

Эндоскопическое определение жесткости ткани ПЖ превосходит трансабдоминальные методики эластометрии (компрессионную, сдвиговой волны)



А



В

Рис. 11. ЭндоУЗИ при НАЖБПЖ (по N. Shah et al., 2019 [48]). А — неизменная ПЖ, В — стеатоз ПЖ.

по информативности и качеству получаемой информации [18, 32]. Поэтому во всем мире отдается предпочтение именно эндоскопической эластометрии для подтверждения стеатоза ПЖ [18, 32], несмотря на такой недостаток эндоУЗИ, как инвазивность исследования. В одной из работ, в которой для верификации состояния ПЖ использовали эндоУЗИ, проведение данного исследования позволило подтвердить диагноз НАЖБПЖ (22,5%) у лиц с низким содержанием ФЭ-1 (популярного скринингового теста для оценки ВНПЖ в клинической практике) [49]. Таким образом, эндоУЗИ информативно в определении причины ВНПЖ у большинства пациентов с низким результатом фекального эластазного теста. Этот метод следует широко использовать в клинической практике, т. к. он позволяет контролировать прогрессирование патологического процесса и развитие рака ПЖ. По данным С. Lesmana et al., использовавших эндоУЗИ для скрининга рака ПЖ на протяжении двух лет, возраст, пол, наличие СД, ХП не являются достоверными факторами риска неопластической трансформации, в отличие от стеатоза ПЖ — этот показатель оказался единственным значимым фактором,

ассоциированным с высоким риском рака (ОШ 18,027; 95% ДИ 7,288–44,588) [35]. Данная группа ученых подчеркивает необходимость проведения эндоУЗИ больным НАЖБПЖ с целью раннего обнаружения рака ПЖ [35].

КТ, МРТ позволяют верифицировать накопление СЖК в ПЖ. В ходе КТ можно не только диагностировать стеатоз ПЖ без использования рентгеноконтрастного вещества, но и произвести количественную оценку степени стеатоза (измеряя плотность железы по шкале Хаунсфильда), которая в достаточной степени соответствует данным гистологического исследования [22, 32, 48]. Ограничивает широкое использование КТ для оценки стеатоза ПЖ относительно высокая доза рентгеновского облучения, которую получает обследуемый пациент. МРТ лишена этого недостатка (рис. 12).

Существует несколько протоколов для измерения степени стеатоза ПЖ, а использование МРТ-спектроскопии считается эквивалентным гистологическому исследованию [22, 32, 48]. В настоящее время максимальным пороговым значением для содержания жира в ПЖ считается 6,2%. Этот показатель рассчитан в ходе метаанализа 9 исследований и его целесообразно использовать как в клинической практике, так и при проведении проспективных исследований [50].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» оценки содержания жира в ПЖ. Существует специальная гистологическая классификация липоматоза ПЖ [36]. Однако рутинное проведение биопсии даже в ходе минимально инвазивного эндоУЗИ не является обязательным для подтверждения НАЖБПЖ [22, 32, 48].

### Лечение

В настоящее время стандарты диагностики, лечения и ведения больных НАЖБПЖ еще

не разработаны, однако высказываются мнения о целесообразности применения руководств по лечению НАЖБП [16, 36, 42, 44, 45]. Следовательно, схема терапии пациентов со стеатозом ПЖ должна предполагать коррекцию компонентов МС, назначение симптоматических препаратов, проведение заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при развитии ВНПЖ.

Основными рекомендациями для больных НАЖБПЖ являются изменение образа жизни и снижение массы тела на 5–10%, что достаточно для уменьшения степени стеатоза ПЖ и улучшения ее функциональной активности [16, 22, 36, 42, 44, 45, 68]. С этой целью также целесообразно использовать гипокалорийную диету, физические нагрузки, поведенческую терапию, в тяжелых случаях проводить бариатрическое вмешательство [30, 46]. Способность физической нагрузки благотворно влиять на степень ожирения, в т. ч. висцерального и панкреатического, показана в ряде работ. Например, в метаанализе 24 исследований (n=1383) доказано, что выполнение физических упражнений ассоциировано с уменьшением размера висцеральной жировой ткани (–0,21; 95% ДИ от –0,37 до –0,05; p=0,01) [46]. К сожалению, ни в одной из работ, вошедших в метаанализ, не исследовалось влияние повышенной физической нагрузки на степень стеатоза ПЖ, однако авторы подчеркнули превосходство аэробных упражнений (–0,23; 95% ДИ от –0,44 до –0,03; p=0,025) над тренировками с отягощением (–0,13; 95% ДИ от –0,37 до 0,12; p=0,307) в способности уменьшать размеры висцерального жира [46]. В более поздней публикации исследовалось влияние физической нагрузки на содержание жира в ПЖ и функцию  $\beta$ -клеток [30]. Оказалось, что ежедневные тренировки на протяжении двух недель способствуют уменьшению степени стеатоза ПЖ как у здоровых лиц (с 4,4% до 3,6%), так и у пациентов с предиабетом и больных СД 2-го типа (с 8,7% до 6,7%; p=0,036), а также сопровождаются улучшением секреции инсулина [30].

Большой интерес представляют результаты исследований Н. Nonka [31] и В. Gaborit [26], которые продемонстрировали снижение степени тяжести стеатоза ПЖ после выполнения бариатрического вмешательства. Авторы первой работы проанализировали состояние больных морбидным ожирением (n=27) спустя 6 месяцев после проведения бариатрического оперативного вмешательства. Оказалось, что избыточная масса тела сохранилась только у 23% пациентов (p<0,0001), при этом выполненная операция существенно повлияла на метаболизм липидов в ПЖ: через полгода объем жира в ПЖ достоверно снизился (p<0,01), улучшились показатели липидограммы (p<0,05).

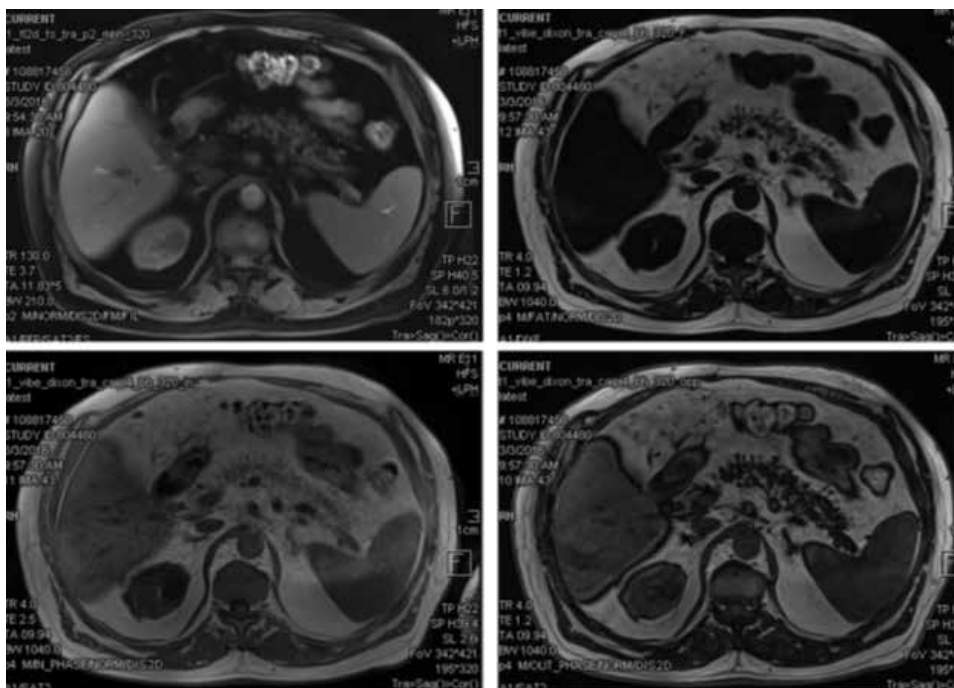


Рис. 12. МРТ пациента со стеатозом ПЖ 3-й степени (по М. Таhtaci et al., 2018 [59]).

Данные изменения оказались взаимосвязаны с улучшением гомеостаза глюкозы, нормализацией функции  $\beta$ -клеток и достижением ремиссии СД [31]. Во второй работе анализировали влияние бариатрической хирургии на размеры эктопической жировой ткани, определяя для этого содержание жира в печени и ПЖ при помощи МРТ, КТ. Оказалось, что размеры жировой ткани в ПЖ у больных СД 2-го типа ( $23,8 \pm 3,2\%$ ) значительно превышали таковые у лиц с ожирением ( $14,0 \pm 3,3\%$ ;  $p=0,03$ ) и худых пациентов ( $7,5 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,0002$ ) [26]. Исследователи зафиксировали сильную корреляционную связь между содержанием жира в ПЖ и СД 2-го типа, которая оставалась значимой даже после введения поправки на возраст и пол ( $\beta=0,47$ ;  $p=0,004$ ), объем талии, уровень ТГ, значение индекса НОМА-IR ( $\beta=0,32$ ;  $p=0,04$ ). Наиболее важными предикторами накопления жира в ПЖ оказались СД 2-го типа, содержание олеиновой и мочево́й кислот, ТГ, ингибитора активатора плазминогена-1. Спустя 6 месяцев после выполнения бариатрического вмешательства исследователи констатировали значимое снижение количества жира как в печени ( $-51,2 \pm 7,9\%$ ), так и в ПЖ ( $-43,8 \pm 7,0\%$ ), эти показатели стали практически соответствовать таковым у худых участников исследования [26]. Учитывая уменьшение стеатоза ПЖ и явлений ИР после бариатрической операции, авторы предполагают, что данный вид хирургического вмешательства способствует улучшению функции экзо- и эндокринных клеток ПЖ [26].

Ни один из фармакологических препаратов еще не получил официального одобрения для лечения НАЖБПЖ, но большие надежды возлагаются на метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и тиазолидиндионы. Метформин, пероральный гипогликемический препарат, обладает целым рядом преимуществ, одно из которых — способность нормализовать липидный обмен, уменьшать явления ИР. К сожалению, результаты клинических исследований пока не подтверждают возможность назначения метформина больным НАЖБПЖ. Так, G. Zsori et al. показали, что терапия метформином больных впервые диагностированным СД 2-го типа позволяет уменьшить степень стеатоза печени, но не оказывает достоверного влияния ни на размеры висцеральной жировой ткани, ни на выраженность жировой инфильтрации ПЖ [72].

В эксперименте доказана способность ингибитора ДПП-4 ситаглиптина уменьшать выраженность стеатоза печени [58], однако высказанное предположение о наличии аналогичного действия в отношении ПЖ подтвердилось лишь частично — подобный эффект зафиксирован в нескольких небольших работах, выполненных в 2010 г., и, как правило, при комбинации его с другими препаратами (телмисартан, метформин) [55]. Троглитазон, первый тиазолидиндион, продемонстрировавший в экспериментальных работах способность снижать выраженность жировой инфильтрации ПЖ, запрещен к применению в США и Европе в связи с наличием значимых побочных эффектов, в т. ч. острой печеночной недостаточности [22, 36, 42, 45]. В настоящее

время исследуются терапевтические возможности других препаратов (бетаин, урсодезоксихолевая кислота, L-карнитин и др.).

Несмотря на отсутствие однозначности в отношении фармакотерапии НАЖБПЖ, существуют четкие рекомендации по коррекции ВНЖП, в т. ч. возникшей на фоне стеатоза ПЖ. Распространенность ВНПЖ в общей популяции окончательно не определена. Наиболее часто она возникает при заболеваниях ПЖ, поэтому патология ПЖ считается основной причиной возникновения ВНПЖ. Однако, поскольку функция и секреция ПЖ не являются полностью тождественными понятиями, ВНПЖ может возникать на фоне внепанкреатической патологии, влияющей на различные регуляторные сигналы и/или изменяющей сложные взаимодействия между липазой, пищевым комком, соком двенадцатиперстной кишки (табл. 4).

Основываясь на вышеизложенных данных, в перечень заболеваний ПЖ, сопровождающихся развитием ВНПЖ, можно смело внести НАЖБПЖ, а спектр внепанкреатической патологии расширить за счет ожирения, как центрального, так и висцерального. Диагностика ВНПЖ, возникающей как при патологии ПЖ, так и на фоне сопутствующих заболеваний, остается неизменной. С этой целью определяют ФЭ-1, сывороточный трипсиноген, фекальный химотрипсин, проводят дыхательные тесты, определяют коэффициент абсорбции жира, в ряде случаев прибегают к проведению прямых панкреатических тестов.

Коррекция ВНПЖ при стеатозе ПЖ осуществляется согласно современным принципам ЗФТ, основополагающую роль в которой отводят использованию ферментных препаратов, содержащих достаточное количество липазы. Высокая чувствительность последней к кислому содержимому желудка, быстрая деградация при протеолизе определяют необходимость назначения современных ферментных препаратов, обладающих специальным покрытием в виде рН-чувствительных минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой для защиты липазы от денатурации соляной кислотой. Еще в 2010 г. ферментный препарат Креон<sup>®</sup>, минимикросферы которого характеризуются замедленным высвобождением ферментов в дуоденальном просвете, а капсулы растворяются в желудке, первым получил одобрение FDA для терапевтического применения с целью коррекции ВНПЖ. Оптимальный размер минимикросфер Креон<sup>®</sup> (до 1,2 мм) гарантирует его одновременную эвакуацию из желудка вместе с химусом, беспрепятственное прохождение пилоруса и поступление в двенадцатиперстную кишку в составе пищевого комка [20, 33]. Высокая рН в начальных отделах тонкой кишки является пусковым фактором для растворения кислотоустойчивого кишечного покрытия и высвобождения ферментов в оптимальном месте, физиологически предназначенном для пищеварения, всасывания полезных нутриентов. Перечисленные особенности минимикросферического ферментного препарата (Креон<sup>®</sup>) выгодно отличают его от других лекарственных средств, выпускаемых в виде минитаблеток или минимикросфер [20, 23, 28, 33].

Таблица 4

Распространенность ВМПЖ при различных заболеваниях (по G. Capurso et al., 2019 [20])

ВМПЖ при заболеваниях ПЖ		ВМПЖ при экстрапанкреатической патологии	
Нозологическая форма	Распространенность, ассоциированные факторы	Нозологическая форма	Распространенность, ассоциированные факторы
Хронический панкреатит	30–90% Длительность заболевания, алкогольная этиология, массивная кальцификация, обструкция протока	СД 1-го типа	30–50%. Высокая потребность в инсулине, неудовлетворительный контроль над гликемией, раннее начало заболевания
Острый панкреатит	15–20% при легком течении, 30–40% в тяжелых случаях. Массивный некроз, алкогольная этиология	СД 2-го типа	20–30%. Потребность в инсулине, неудовлетворительный контроль над гликемией, длительность заболевания
Аутоиммунный панкреатит	30–60% Массивное поражение/кальцификация	Воспалительные заболевания кишечника	10% при язвенном колите, 4% при болезни Крона, обострение и большая длительность заболевания, перенесенные оперативные вмешательства
Нерезектабельный рак ПЖ	20–60% Локализация в головке ПЖ, большой размер опухоли, обструкция протока, сопутствующий ХП	Целиакия	5–80%. Несоблюдение аглютенной диеты
Доброкачественные опухоли ПЖ	30–60% Локализация в головке ПЖ, большой размер опухоли, обструкция протока, сопутствующий ХП	ВИЧ	10–50%. Ретровирусная терапия
Муковисцидоз	80–90% Мутации <i>CFTR</i> I, II, III, VI классов	Оперативное вмешательство на органах ЖКТ	40–80% при тотальной/субтотальной гастрэктомии, 18% при эзофагэктомии. Денервация
Синдром Швахмана – Даймонда	80–90%	Старение	15–30%. Возраст >80 лет
		Курение	10–20%. Употребление алкоголя

Доказательная база эффективности последних в коррекции ВМПЖ имеется, но она значительно уступает таковой препарату Креон® [23, 28].

Залогом эффективного купирования явлений ВМПЖ является не только применение оптимального ферментного препарата, но и назначение его в необходимой, правильно подобранной дозировке. Согласно действующим европейским рекомендациям, целью ЗФТ является нормализация состояния питания и нивелирование симптомов ВМПЖ, поэтому правильная дозировка ферментного препарата — это та доза, которая помогает достичь указанной цели [23]. Европейские эксперты рекомендуют начинать лечение с 25 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи, а во время перекуса принимать 20 000 ЕД липазы [23]. Такие дозировки помогают увеличить усвоение жира при доброкачественных заболеваниях (например, ХП) без сопутствующего изменения скорости желудочно-кишечного транзита. При недостаточной клинической эффективности начальных доз предусматривается возможность двух-трехкратного увеличения дозы ферментного препарата, исходя из потребностей пациента и ответа на ранее проводившуюся ЗФТ. Длительная ЗФТ даже с использованием высоких суточных доз (72 000 ЕД

на один прием) доказала свою безопасность и хорошую переносимость [20, 23, 28, 33].

#### Заключительный диагноз и тактика ведения пациентки Г.

**Дифференциальная диагностика.** С целью исключения муковисцидоза пациентка консультирована генетиком, который, учитывая очень низкие показатели ФЭ-1, стеаторею, данные КТ органов грудной клетки и МРТ органов брюшной полости, рекомендовал троекратное определение хлоридов пота, двукратное проведение пробы Швахмана. Содержание хлоридов в поте соответствовало нормативным значениям — 15,1 мэкв/л (при норме 10–60 мэкв/л), результаты пробы Швахмана подтвердили ВМПЖ (отсутствие просветления на поверхности рентгенологической пленки зафиксировано в разведении 1:40). Дополнительно проведено генетическое исследование липидного обмена: пациентка оказалась носительницей гетерозиготной мутации Pro/Ala гена *PPAR $\gamma$* , кодирующего ядерный рецептор  $\gamma$ , активация которого индуцирует экспрессию многих генов липогенеза и ингибирование липолиза. Пациенты с данной мутацией предрасположены к ожирению, но по сравнению с носителями других аллелей гена *PPAR $\gamma$*  легче снижают массу тела.

Учитывая полученные данные, заключительный диагноз трансформирован следующим образом:

**Основной диагноз:** диффузный стеатоз поджелудочной железы 2-й степени. Постхолецистэктомический синдром (холецистэктомия в 1996 г. по поводу ЖКБ).

**Осложнения:** тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы с синдромами мальабсорбции, мальдигестии. Дефицит витамина D. Вторичный гиперпаратиреоз. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

**Сопутствующий диагноз:** неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I стадия. Гипертоническая болезнь II стадия. Атеросклероз брюшного отдела аорты. ХОБЛ. Эмфизема легких. ЛН I–II степени. Узловой зоб, субклинический гипотиреоз.

Пациентке рекомендовано придерживаться здорового питания, выполнять назначения смежных специалистов. Назначена ЗФТ с применением препарата Креон® в дозе 75 000 ЕД с основными приемами пищи 3 раза в сутки, 25 000 ЕД на промежуточный прием пищи 2 раза в сутки. Принимая во внимание возраст пациентки и наличие коморбидных заболеваний, вероятность значимой модификации образа жизни и увеличения физической нагрузки маловероятна. На фоне длительной ЗФТ пациентка отметила улучшение общего самочувствия, появление регулярного однократного оформленного стула без патологических примесей. Прием препарата Креон® сопровождался уменьшением отека синдрома: исходно отеки локализовались симметрично на нижних конечностях, передней брюшной стенке, при проведении ЗФТ сохранилась только пастозность голеней. Масса тела пациентки за последний месяц увеличилась на 5 кг. Несмотря на сохраняющиеся явления анемии (гемоглобин — 102 г/л), отмечено значимое повышение уровня общего белка — 65,1 г/л. В настоящее время пациентка продолжает следовать сформулированным рекомендациям и находится под пристальным врачебным наблюдением, учитывая вероятность неопластической трансформации стеатоза ПЖ.

Завершая наше повествование, процитируем слова великого ученого С. И. Вавилова: «Когда наука достигает какой-либо вершины, с нее открывается обширная перспектива дальнейшего пути к новым вершинам, открываются новые дороги, по которым

наука пойдет дальше». Будущие экспериментальные и клинические исследования принесут нам новые знания о стеатозе ПЖ, дадут основания для разработки практических рекомендаций по лечению и ведению больных НАЖБПЖ. Нам же остается только резюмировать имеющиеся сведения про НАЖБПЖ, представленные в данной статье (табл. 5).

Таблица 5

Ключевые положения
НАЖБПЖ — относительно новое, но, вероятно, широко распространенное заболевание, которое еще не выделено в самостоятельную нозологическую форму.
НАЖБПЖ можно расценивать как «панкреатическое» проявление МС.
НАЖБПЖ имеет четко выраженную стадийность течения от стеатоза ПЖ к стеатопанкреатиту с последующей возможной трансформацией в рак ПЖ.
Стеатоз ПЖ не просто констатирует факт накопления липидов в ткани ПЖ, эта патология имеет различные метаболические последствия (ИР, СД 2-го типа, НАЖБП) и ассоциирована с развитием и прогрессированием тяжелых заболеваний ПЖ (ХП, рак ПЖ).
НАЖБПЖ достаточно легко диагностировать при помощи визуализирующих методов исследования: трансабдоминального УЗИ, эндоУЗИ, МРТ, КТ. Информативность эндоскопической эластометрии в диагностике НАЖБПЖ превосходит таковую трансабдоминального определения жесткости ПЖ.
Стандарты ведения больных НАЖБПЖ еще не разработаны, основополагающими лечебными рекомендациями в настоящее время являются модификация образа жизни, снижение массы тела, увеличение физической нагрузки. Многообещающие результаты продемонстрировали бариатрические вмешательства; фармакологические способы коррекции стеатоза ПЖ продолжают изучаться.
Течение НАЖБПЖ сопровождается развитием ВПЖ, для коррекции которой необходимо назначить ЗФТ. Наиболее оптимальным является использование минимикросферических ферментных препаратов (Креон®), высокая эффективность и безопасность которых подтверждены многочисленными исследованиями.

### Литература:

1. Бельмер С. В. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: Медпрактика-М, 2015. 452 с.
2. Бельмер С. В. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: Медпрактика-М, 2019. 528 с.
3. Беляева Н.В. Оптимізація діагностики і лікування хронічного біліарного панкреатиту у хворих з ожирінням [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Беляева Н. В.; ДЗ «Луган. держ. мед. ун-т». Луганськ, 2011. 24 с.
4. Бондаренко О. О. Патогенез, клініка, діагностика та лікування хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння з інсулінорезистентністю [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.02 / Бондаренко О. О.; Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького. Тернопіль, 2015. 42 с.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В., Рахметова В. С. Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году? *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2020. № 2. С. 18–31.
6. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. 464 с.

# Креон® №1 у СВІТІ СЕРЕД ПАНКРЕАТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ<sup>1</sup>



Тільки Креон® містить у своєму складі унікальні\* мінімікросфери™ з панкреатичними ферментами, адекватні дози яких дозволяють знизити ризик рецидивів хронічного панкреатиту<sup>2</sup>

## РОЗУМНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ<sup>3,4</sup>

### 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 Білльотом 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 препаратів 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

7. Губергриц Н. Б., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: терминология, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение : уч.-метод. пособие. К.: РПХ «ФЕРЗЬ», 2012. 54 с.
8. Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н., Бондаренко О. А. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: Лебедь, 2013. 236 с.
9. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит. М.: Литтерра, 2014. 240 с.
10. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилова А. А. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2019. № 4. С. 30–33.
11. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю. Стеатоз підшлункової залози в дітей. Частина 1. Етіологія, епідеміологія та патогенез. *Гастроентерологія*. 2017. Вип. 51, № 1. С. 46–55.
12. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю. Стеатоз підшлункової залози в дітей. Частина 2. Фактори ризику, можливості діагностики та лікування. *Гастроентерологія*. 2017. Вип. 51, № 2. С. 144–151.
13. Фадеенко Г. Д., Просоленко К. А., Дубров К. Ю. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2010. № 1. С. 21–25.
14. Христинич Т. Н., Пишак В. П., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы: Медуниверситет, 2006. 280 с.
15. Acharya C., Navina S., Singh V. P. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, No 5. P. 403–408.
16. Alempijevic T., Dragasevic S., Zec S., Popovic D., Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad. Med. J.* 2017. Vol. 93, No 1098. P. 226–230.
17. Boga S., Koksai A. R., Sen I., Yeniay M. K., Yilmaz Ozgüven M. B., Serin E., Erturk S. M., Alkim H., Alkim C. Liver and pancreas: “Castor and Pollux” regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2020. Ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.04.020>
18. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (eds). The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
19. Bi Y., Wang J. L., Li M. L., Zhou J., Sun X. L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. Vol. 35, No 5. P. e3142.
20. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., Signoretti M., Arcidiacono P. G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129–139.
21. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
22. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandzic P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
23. Dominguez-Munoz J. E., Drewes A. M., Lindkvist B. et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis [published correction appears in *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 148. Okhlobystin A. V. [corrected to Okhlobystin A. V.]]. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 8. P. 847–854.
24. Ferrara D., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol.* 2019. Vol. 234, No 12. P. 21630–21641.
25. Fujii M., Ohno Y., Yamada M., Kamada Y., Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environ. Health Prev. Med.* 2019. Vol. 24, No 1. P. 10.
26. Gaborit B., Abdesselam I., Kober F. et al. Ectopic fat storage in the pancreas using 1H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. Vol. 39, No 3. P. 480–487.
27. Garcia T. S., Rech T. H., Leitao C. B. Pancreatic size and fat content in diabetes: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No 7.
28. 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.
29. Gerst F., Wagner R., Oquendo M. B., Siegel-Axel D., Fritsche A., Heni M., Staiger H., Haring H. U., Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol. Metab.* 2019. Vol. 25. P. 1–10.
30. Heiskanen M. A., Motiani K. K., Mari A. et al. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, No 8. P. 1817–1828.
31. Honka H., Koffert J., Hannukainen J. C. et al. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, No 5. P. 2015–2023.
32. Huang C., Lin C. K., Lee T. H., Liang Y. J. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: mini-review of non-histologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10, No 2. P. E87.
33. Ketwaroo G. A., Graham D. Y. Rational use of pancreatic enzymes for pancreatic insufficiency and pancreatic pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1148. P. 323–343.
34. Lesmana C. R., Pakasi L. S., Inggriani S., Aidawati M. L., Lesmana L. A. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. P. 174.
35. Lesmana C. R. A., Gani R. A., Lesmana L. A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: a single-center experience. *JGH Open*. 2017. Vol. 2, No 1. P. 4–7.
36. Majumder S., Philip N. A., Takahashi N., Levy M. J., Singh V. P., Chari S. T. Fatty pancreas: should we be concerned? *Pancreas*. 2017. Vol. 46, No 10. P. 1251–1258.

37. Mandai K., Uno K., Nakase K., Kawamura T., Yasuda K. Association between hyperechogenic pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms. *J. Med. Ultrason.* 2019. Vol. 46, No 4. P. 435–439.
38. Milovanovic T., Dragasevic S., Stojkovic Lalosevic M. et al. Ultrasonographic evaluation of fatty pancreas in serbian patients with non alcoholic fatty liver disease — a cross sectional study. *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, No 10. P. 697.
39. Nghiem D. D., Olson P. R., Ormond D. The “fatty pancreas allograft”: anatomic-pathologic findings and clinical experience. *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36, No 4. P. 1045–1047.
40. Ogilvie R. F. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *J. Pathol. Bacteriol.* 1933. Vol. 37, No 3. P. 473–481.
41. Pinnick K. E., Collins S. C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B. A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity.* 2008. Vol. 16, No 3. P. 522–530.
42. Pinte L., Balaban D. V., Baicus C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
43. Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic steatosis: what should gastroenterologists know? *JOP.* 2015. URL: <http://pancreas.imedpub.com/pancreatic-steatosis-what-should-gastroenterologists-know.php?aid=4927> (Last accessed: 10.08.2020)
44. Ramkissoon R., Gardner T. B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726–1734.
45. Romana B. S., Chela H., Dailey F. E., Nassir F., Tahan V. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018. Vol. 18, No 6. P. 547–554.
46. Sabag A., Way K. L., Keating S. E. et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43, No 3. P. 195–210.
47. Sakai N. S., Taylor S. A., Chouhan M. D. Obesity, metabolic disease and the pancreas-quantitative imaging of pancreatic fat. *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, No 1089. ID. 20180267.
48. Shah N., Rocha J. P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49–S56.
49. Shobassy M., Husainat N., Tabash A., Patel K., El-Serag H. B., Othman M. O. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. Vol. 2019. ID. 5290642.
50. Singh R. G., Yoon H. D., Poppitt S. D., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. Vol. 33, No 8. P. 10.
51. Singh R. G., Yoon H. D., Wu L. M., Lu J., Plank L. D., Petrov M. S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism.* 2017. Vol. 69. P. 1–13.
52. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, No 3. P. 1023–1033.
53. Smereczynski A., Kolaczyk K. Is a fatty pancreas a banal lesion? *J. Ultrason.* 2016. Vol. 16, No 66. P. 273–280.
54. Smits M. M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 8. P. 169–177.
55. Souza-Mello V., Gregorio B. M., Cardoso-de-Lemos F. S., de Carvalho L., Aguila M. B., Mandarim-de-Lacerda C. A. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin. Sci.* 2010. Vol. 119, No 6. P. 239–250.
56. Sreedhar U. L., DeSouza S. V., Park B., Petrov M. S. A systematic review of intra-pancreatic fat deposition and pancreatic carcinogenesis. *J. Gastrointest. Surg.* 2019. Online ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04417-4>
57. Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Med. News.* 2019. Vol. 295. P. 51–56.
58. Sujishi T., Fukunishi S., Li M. et al. Sitagliptin can inhibit the development of hepatic steatosis in high-fructose diet-fed ob/ob mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Vol. 57, No 3. P. 244–253.
59. Tahtaci M., Algin O., Karakan T. et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 29, No 5. P. 588–594.
60. Tirkes T., Jeon C.Y., Li L. et al. Association of pancreatic steatosis with chronic pancreatitis, obesity, and type 2 diabetes mellitus. *Pancreas.* 2019. Vol. 48, No 3. P. 420–426.
61. Tomita Y., Azuma K., Nonaka Y., Kamada Y., Tomoe-da M., Kishida M., Tanemura M., Miyoshi E. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014. Vol. 43, No 7. P. 1032–1041.
62. Tsatsoulis A., Mantzaris M. D., Bellou S., Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment — an evolutionary perspective. *Metabolism.* 2013. Vol. 62, No 5. P. 622–633.
63. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H. et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26, No 1. P. 37–41.
64. van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., van der Peet D. L., Bloemena E., Mulder C. J. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010. Vol. 39, No 8. P. 1185–1190.
65. van Raalte D. H., van der Zijl N. J., Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. Vol. 13, No 4. P. 478–485.

66. Vege S. S., Gardner T. B., Chari S. T. et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 710–715.
67. Virtue S., Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol.* 2008. Vol. 6, No 9. P. e237.
68. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
69. Whitcomb D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2142–2150.
70. Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. P. 735–747.
71. Zhou J., Li M. L., Zhang D. D. et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 4. P. 578–583.
72. Zsori G., Illes D., Ivany E. et al. In new-onset diabetes mellitus, metformin reduces fat accumulation in the liver, but not in the pancreas or pericardium. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019. Vol. 17, No 5. P. 289–295.
73. Zyromski N. J., White P. B. Pancreatic cancer in obesity: epidemiology, clinical observations, and basic mechanisms. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2011. Vol. 11, No 5. P. 470–478.

УДК 616.37-003.826-035.7-036.8

doi: 10.33149/vkr.2020.04.02

## RU **Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. Е. Моногарова<sup>3</sup>, К. Н. Бородий<sup>3</sup>, А. В. Юрьева<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

<sup>3</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** стеатоз поджелудочной железы, терминология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

В обзоре проанализирована история происхождения термина стеатоз поджелудочной железы (ПЖ), приведены данные о распространенности неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). Этиологические факторы НАЖБПЖ принято подразделять на наследственные, метаболические, токсические. Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ. Патогенез заболевания связывают с дисфункцией адипоцитарной ткани, которая индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями. В патогенезе НАЖБПЖ велика роль инсулинорезистентности, окислительного стресса. С гистологической точки зрения НАЖБПЖ является гетерогенным процессом, который характеризуется чрезмерным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с дальнейшим замещением ткани ПЖ.

Клиника НАЖБПЖ малосимптомна и неспецифична. Диагностика НАЖБПЖ основана преимущественно на применении визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Следствием НАЖБПЖ является внешнесекреторная недостаточность ПЖ, требующая заместительной ферментной терапии. Одним из осложнений НАЖБПЖ является развитие аденокарциномы ПЖ.

В настоящее время стандарты диагностики, лечения и ведения больных НАЖБПЖ еще не разработаны, однако высказывается мнение о целесообразности применения стандартов лечения неалкогольной жировой болезни печени (рационализация диеты, физические нагрузки, снижение массы тела). В коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ, возникшей на фоне НАЖБПЖ, предпочтение отдается «золотому стандарту» заместительной ферментной терапии препаратом Креон®. В статье представлено клиническое наблюдение тотального стеатоза ПЖ с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

УДК 616.37-003.826-035.7-036.8

doi: 10.33149/vkr.2020.04.02

## UA **Стеатоз підшлункової залози: гігантський крок уперед або визнання свого невігластва**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. Є. Моногарова<sup>3</sup>, К. М. Бородій<sup>3</sup>, А. В. Юр'єва<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** стеатоз підшлункової залози, термінологія, епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування

В огляді проаналізована історія виникнення терміну стеатоз підшлункової залози (ПЗ), наведені дані щодо поширеності неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози (НАЖХПЗ).

Етіологічні чинники НАЖХПЗ прийнято поділяти на спадкові, метаболічні, токсичні. Основним етіопатогенетичним фактором жирової інфільтрації ПЗ є ожиріння: воно провокує інфільтрацію ПЗ адипоцитами, призводячи до розвитку НАЖХПЗ. Патогенез захворювання пов'язують з дисфункцією адипоцитарної тканини, яка індукує локальну і системну запальну відповідь з відповідними клінічними наслідками. У патогенезі НАЖХПЗ значну роль відіграє інсулінорезистентність, окисний стрес. З гістологічного погляду НАЖХПЗ

є гетерогенним процесом, який характеризується надмірним внутрішньоклітинним накопиченням ліпідів і жировою інфільтрацією з подальшим жировим заміщенням тканини ПЗ.

Клініка НАЖХПЗ малосимптомна і неспецифічна. Діагностика НАЖХПЗ ґрунтується на застосуванні візуалізуючих методів дослідження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія). Наслідком НАЖХПЗ є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, що вимагає замісної ферментної терапії. Одним з ускладнень НАЖХПЗ є розвиток аденокарциноми ПЗ.

Наразі стандарти діагностики, лікування та ведення хворих НАЖХПЗ ще не розроблені, проте висловлюються думки про доцільність застосування інструкцій з лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (раціоналізація дієти, фізичні навантаження, зниження маси тіла). У корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ перевага віддається «золотому стандарту» замісної ферментної терапії препарату Креон®. У статті представлений детальний аналіз клінічного спостереження тотального стеатозу ПЗ з тяжкою зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ.

## **Pancreatic steatosis: a giant step forward or recognition of ignorance**

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, T. L. Mozhyzna<sup>2</sup>,  
N. E. Monogarova<sup>3</sup>, K. N. Borodiy<sup>3</sup>, A. V. Yuryeva<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** pancreatic steatosis, terminology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment

This review analyzes the terminology of pancreatic steatosis, the data about the prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) were given.

The etiological factors of NAFPD are usually subdivided into hereditary, metabolic, and toxic ones. The main etiopathogenetic factor of pancreatic fatty infiltration is obesity: it causes pancreatic infiltration by adipocytes, leading to the development of NAFPD. The pathogenesis of the disease is associated with adipocytic tissue dysfunction, which induces local and systemic inflammatory response with corresponding clinical consequences. Insulin resistance and oxidative stress play major role in the pathogenesis of NAFPD. From a histological point of view, NAFPD is a heterogeneous process, characterized by excessive intracellular accumulation of lipids and fatty infiltration followed by fatty replacement of the pancreas.

NAFPD clinical picture is asymptomatic and nonspecific. Diagnosis of NAFPD is based primarily on the results of imaging methods (ultrasound, CT, MRI). A consequence of NAFPD is exocrine pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement therapy. One of the NAFPD complications is the development of pancreatic adenocarcinoma.

Currently, standards for the diagnosis, treatment and management of patients with NAFPD have not been developed yet, but on used the guidelines for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (rational diet, exercises, weight loss). The "gold standard" of enzyme replacement therapy, such as Creon®, is used for correction of exocrine pancreatic insufficiency. The detailed analysis of the clinical case of total pancreatic steatosis with severe exocrine pancreatic insufficiency was done in this article.

# Желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: связанные урсодезоксихолевой кислотой?

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, желчные кислоты, урсодезоксихолевая кислота

Печень и поджелудочная железа (ПЖ) — два, казалось бы, абсолютно непохожих органа пищеварительной системы тесно взаимосвязаны друг с другом, и некоторые заболевания сказываются на состоянии этих органов, в том числе метаболический синдром (МС). Помимо широко известных «кардиологических» проявлений, МС имеет «гастроэнтерологические» составляющие — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольную жировую болезнь ПЖ (НАЖБПЖ). Эти нозологические формы объединяет сходство патофизиологических процессов и естественного течения: инициальная жировая инфильтрация (стеатоз печени, ПЖ) носит прогрессирующий характер и трансформируется в активный воспалительный процесс (неалкогольный стеатогепатит и стеатопанкреатит) с последующим формированием фиброзной ткани (фиброз и цирроз печени, фиброз ПЖ) и злокачественной малигнизацией (гепатоцеллюлярная карцинома, рак ПЖ) [2, 6, 20, 32, 35]. Поразительное сходство НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивает частое одновременное или последовательное развитие обеих патологий, ведь сочетанное течение НАЖБП и НАЖБПЖ наблюдаются в 50–80% случаев [6, 20, 32, 35], что повлекло за собой появление постулата о необходимости проведения диагностического поиска не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ [6, 33, 43].

Объединяют НАЖБП и НАЖБПЖ не только сходство патогенетических механизмов, естественного течения, клинических проявлений, но и отсутствие четких стандартов, определяющих лечебную тактику. Одной из связующих нитей, соединяющих «сердца» НАЖБП и НАЖБПЖ, являются желчные кислоты (ЖК).

**НАЖБП и НАЖБПЖ: «скованные одной цепью»**

К сожалению, патогенетические особенности возникновения и прогрессирования НАЖБП

и НАЖБПЖ изучены недостаточно полно. Исторически сложилось так, что в поле зрения врачей сначала попала НАЖБП, и только со временем, по мере расширения знаний о естественном течении этой патологии и МС, сформулированы первые представления о НАЖБПЖ. В настоящее время высказываются мнения о тесной связи указанных нозологических форм, при этом большое внимание уделяется оси «тонкая кишка — печень/ПЖ — жировая ткань» [20, 32, 35]. Среди множества теорий, объясняющих развитие как НАЖБП, так и НАЖБПЖ, выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждению клеток, формированию фиброза [2, 6, 20, 32, 35]. В рамках этой теории большое внимание уделяется адипоцитам, способным высвобождать цитокины, активирующие процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, способствующие развитию инсулинорезистентности (ИР). Еще одним мощным фактором, создающим условия для появления и формирования ИР, является нарушение метаболизма ЖК. Неконъюгированные ЖК признаны токсичными для организма, поэтому рост концентрации вторичных ЖК рассматривается как один из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ [34].

**От особенностей синтеза к нюансам транспорта ЖК**

Известно, что биосинтез ЖК в печени осуществляется по двум путям: классическому и альтернативному. Благодаря классическому варианту образуется 75% ЖК, основной вехой на нем является синтез 7 $\alpha$ -гидроксистерина при помощи фермента 7 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP7A1), который имеется только в печени, а конечным продуктом — образование такой первичной ЖК, как холевая кислота (ХК) [11]. Первый шаг на альтернативном пути синтеза ЖК опосредуется другим энзимом — митохондриальным

ферментом 27-гидроксилазой (CYP27A1), широко экспрессирующейся в различных тканях организма и обнаруживаемой даже в макрофагах [11]. Итогом множественных преобразований является появление другой первичной ЖК — хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК).

ЖК и ХДХК впоследствии конъюгируются с глицином либо таурином и поступают в желчные капилляры при помощи двух транспортных белков — экспортирующей помпы ЖК (bile salt export pump, BSEP) и белка множественной лекарственной резистентности (MRP). ЖК приобретают способность образовывать комплексы с другими веществами (холестерином, фосфолипидами, водой) и в составе желчи накапливаются в желчном пузыре до приема пищи. В ответ на поступление химуса и активирующие влияния холецистокинина ЖК вместе с желчью выводятся в двенадцатиперстную кишку, где в их присутствии начинаются процессы эмульгирования липидов, всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Небольшое количество ЖК поступает в толстую кишку, где под воздействием микробиоты они подвергаются дегидроксилированию или деконъюгации с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой кислоты (ДХК) и литохолевой кислоты (ЛХК). ЛХК нерастворима и экскретируется из организма с калом, тогда как ДХК реабсорбируется и подвергается энтерогепатической рециркуляции вместе с основным пулом (95%) ЖК. Модификация вторичных ЖК кишечной микробиотой или гепатоцитами приводит к образованию третичных ЖК — сульфатолихолевой и урсодезоксихолевой (УДХК) кислот, с последней связывают большие надежды в лечении НАЖБП и НАЖБПЖ. Залогом эффективной энтерогепатической циркуляции является наличие специальных транспортеров, в частности апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (ASBT) [11].

#### **ЖК и НАЖБП: тесные взаимосвязи**

В ряде публикаций подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса между путями синтеза ЖК с выраженным преобладанием альтернативного способа их образования [34, 46]. Такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутрипеченочным накоплением, что в сочетании с изменением свойств желчи способствует поражению ткани печени [13]. При стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) констатируют также изменение общего количества и спектра ЖК [4]. НАСГ протекает с возрастанием постпрандиального выброса ЖК, что делает таких больных чувствительными к повреждающему действию вторичных ЖК (посредством бактериального воздействия в толстой кишке) [8, 15, 22].

Изменение уровня экспрессии транспортеров ЖК, как в печени, так и в кишечнике, создает условия для возникновения НАЖБП. BSEP является основным транспортером ЖК из гепатоцитов в билиарную систему [37]. Относительно недавно доказано, что уровень экспрессии BSEP при НАЖБП уменьшается, при этом степень снижения его экспрессии достоверно коррелирует с тяжестью заболевания [30]. На фоне возрастания индекса массы

тела увеличивается синтез и сывороточные концентрации ЖК, усиливаются процессы  $12\alpha$ -гидроксилирования, угнетается активность BSEP ( $r=-0,48$ ;  $p=0,001$ ) и ASBT ( $r=-0,37$ ;  $p=0,02$ ) [12].

#### **Фарнезоеидный рецептор X — типичный лиганд для ЖК**

Регуляция ЖК происходит преимущественно посредством активации ядерных рецепторов, таких как фарнезоеидный рецептор X (FXR), G-белковый рецептор (TGR5), прегнан рецептор X (PXR) и рецептор витамина D (VDR) [11]. Большинство ЖК связываются с FXR, который играет важную роль в метаболизме не только ЖК, но также глюкозы и липидов [11, 24, 34, 46]. FXR экспрессируется в различных тканях и органах, наиболее высокие уровни экспрессии зафиксированы в печени, подвздошной кишке, почках, ПЖ и надпочечниках.

Основной функцией FXR является контроль синтеза и энтерогепатической циркуляции ЖК [11, 34]. FXR влияет на гомеостаз липидов в печени посредством малого гетеродимерного партнера (SHP), который уменьшает экспрессию белка, связывающего стерол-регулирующие элементы-1 (SREBP1). Последний также регулирует экспрессию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- $\alpha$  (регулятором метаболизма триглицеридов (ТГ), который может индуцировать  $\beta$ -окисление жирных кислот). Именно после открытия FXR ЖК перестали рассматриваться исключительно как поверхностно-активные вещества пищеварительного тракта. Теперь убедительно доказано, что ЖК, естественные лиганды FXR, принимают участие в контроле уровня жиров, глюкозы, энергетическом метаболизме (рис. 1).

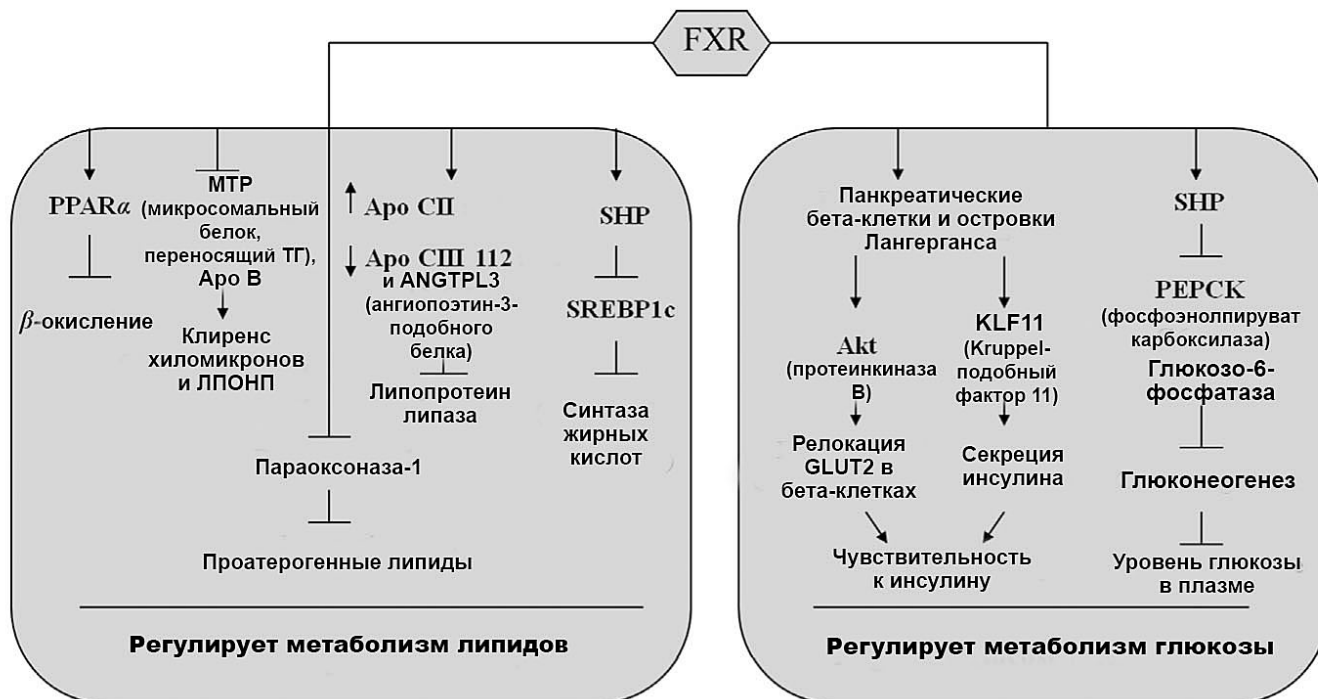
Такое многообразие благоприятных эффектов, развивающихся при активации FXR, послужило основанием для поиска и разработки агонистов этого рецептора. Предполагается, что усиление экспрессии FXR окажет благоприятное действие при НАЖБП и, вероятно, при НАЖБПЖ, позволив значительно минимизировать последствия вялотекущего воспалительного процесса и ускорить процесс выздоровления.

#### **УДХК при НАЖБП и НАЖБПЖ: связанные одной целью**

Среди множества средств, обладающих способностью активировать FXR, стоит обратить пристальное внимание на один из естественных лигандов этого рецептора — УДХК, которая является селективным агонистом FXR. УДХК обладает целым рядом важных свойств: антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, цитопротекторным, антифибротическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, которые могут иметь большое значение в лечении НАЖБП/НАЖБПЖ.

#### **УДХК при НАЖБП**

Целесообразность назначения УДХК при НАЖБП анализируется уже на протяжении нескольких десятилетий. В одном из первых метаанализов, представленном еще в 2013 г., подтверждена способность УДХК нормализовать активность функциональных проб печени у больных НАСГ [45].



**Рис. 1.** Роль FXR в регуляции метаболизма глюкозы и липидов (по L. Ding et al., 2015 [5]).

Активация FXR желчными кислотами или синтетическими агонистами приводит к падению уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови посредством снижения экспрессии SREBP-1c преимущественно в гепатоцитах. Активация FXR также увеличивает экспрессию аполипопротеина Аро СII и снижает экспрессию Аро СIII и ANGTP3, что приводит к стимуляции активности липопротеинлипазы. FXR опосредует угнетение параоксоназы-1 для инактивации проатерогенных липидов, усиливает бета-окисление жирных кислот и улучшает клиренс ЛПОНП и хиломикронов. С другой стороны, активация FXR в бета-клетках усиливает Akt фосфорилирование и содействует транслокации GLUT2 на апикальной мембране, увеличивая поглощение глюкозы. FXR-KLF11 сигнальный путь играет значимую роль в регуляции транскрипции и секреции инсулина. FXR-SHP отрицательный регуляторный каскад способен влиять на глюконеогенез в печени.

**Метаболизм липидов.** Благоприятное влияние УДХК на метаболизм липидов зафиксировано в целом ряде работ. Наблюдая за состоянием больных морбидным ожирением и НАЖБП (n=40), которые принимали УДХК в дозе 20 мг/сут на протяжении трех недель до выполнения бариатрического вмешательства, M. Mueller et al. констатировали усиление синтеза ЖК посредством уменьшения активности циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и активации FXR, что привело к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы (классического пути биосинтеза ЖК) [29].

Улучшение метаболизма липидов в печени на фоне приема УДХК подтверждают современные экспериментальные исследования, проведенные в культуре тканей. В одной из таких работ, выполненных под руководством J. Ни, данный факт исследователи объясняют способностью этой ЖК влиять на АКТ/mTOR/SREBP-1 сигнальный путь, уменьшая активацию АКТ, mTOR и экспрессию SREBP-1 [14].

В другом экспериментальном исследовании анализировались механизмы антилипогенного и гепатопротекторного действия УДХК у мышей, страдающих ожирением [3]. Авторы доказали, что прием УДХК способствовал достоверному уменьшению количества липидных капель в печени лабораторных животных, содержанию свободных жирных кислот и ТГ. Данный факт ученые объяснили усилением активности энергетического обмена в печени, биогенеза митохондрий и инкорпорацией метаболизма ЖК (Abca1, BSEP, FGFR4, TGR5). Основываясь на полученных данных, исследователи констатировали:

«УДХК может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения ожирения» [3].

Подобные результаты получены в клинических исследованиях. В одной из таких работ анализировали влияние терапии УДХК на состояние печени у больных с синдромом короткого кишечника, течение которого сопровождается развитием дислипидемии и вторичным стеатозом печени, формирующимся на фоне недостаточности тонкой кишки [27]. Оказалось, что длительный прием УДХК в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 4 месяцев позволил снизить активность синтеза ХС (p<0,05), уменьшить фракционную скорость синтеза ХС (p=0,06) и ТГ (p<0,01) в печени.

Доказана способность УДХК ингибировать процессы пролиферации и дифференцировки подкожных адипоцитов человека [25]. Проанализировав состояние образцов абдоминальной и ягодичной жировой ткани, полученных у 10 женщин в период менопаузы, страдавших ожирением (индекс массы тела превышал 32 кг/м<sup>2</sup>), исследователи подтвердили наличие у УДХК выраженных антипролиферативных и антиадипогенных свойств по сравнению с тауродезоксихолевой кислотой [25].

**Углеводный обмен и ИР.** Положительные изменения уровня гликемии, ИР на фоне приема УДХК зафиксированы в целом ряде исследований. Уменьшение выраженности ИР у мышей линии KK-A(y), страдавших сахарным диабетом (СД) 2-го типа, стеатозом печени, получавших с пищей большое количество жиров, отметили T. Tsuchida et al. [40].

Относительно недавно японские ученые под руководством К. Shima [36] представили доказательства способности УДХК влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Основным физиологическим эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции и синтеза инсулина  $\beta$ -клетками ПЖ. В рассматриваемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) приняли участие больные СД 2-го типа с сопутствующей НАЖБП (n=16). Пациентов поровну разделили на две группы; участникам первой группы рекомендовали сначала принимать только УДХК (900 мг/сут на протяжении 12 недель) с последующим добавлением ситаглиптина (50 мг/сут в течение последующих 12 недель). Представители второй группы исходно получали монотерапию ситаглиптином (50 мг/сут) на протяжении 12 недель с последующим включением в схему лечения УДХК (900 мг/сут) в течение 12 недель (n=8). В подгруппе больных, первоначально принимавших УДХК, исследователи отметили достоверное снижение массы тела и уровня гликозилированного гемоглобина. Монотерапия УДХК ассоциировалась с активацией ранней фазы секреции ГПП-1 (увеличение площади под кривой на 0–30 мин после приема жидкой пищи с  $115,4 \pm 47,2$  до  $221,9 \pm 48,9$  пмоль $\times$ мин/л;  $p < 0,01$ ) [36].

Учитывая неблагоприятное влияние НАЖБП, МС, ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы, большое внимание уделяется торможению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и нормализации артериального давления (АД) у таких больных. Ведь повышение уровня АД можно рассматривать с позиции формирования системной ИР. В одной из экспериментальных работ отмечены гипотензивные свойства УДХК [1]. Лабораторным животным с выраженной ИР скармливали УДХК (70 мг/кг/сут) или кандесартан (3 мг/кг/сут) на протяжении 4 недель. Спустя один месяц терапии оказалось, что систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД у подопытных мышей соответствовало таковому у контрольных животных, получавших с пищей минимальное количество жиров. Спустя 4 недели в группе кандесартана уровни САД и ДАД достоверно снизились, в отличие от группы УДХК, где эти показатели не претерпели значимых изменений. Однако дополнительное скармливание УДХК на протяжении последующих 24 недель сопровождалось снижением уровня САД, причем гипотензивное действие этой ЖК оказалось сопоставимым с таковым кандесартана [1].

**Фиброз.** Способность УДХК тормозить или уменьшать образование соединительной ткани в печени при НАЖБП является одним из камней преткновения в лечении этой патологии. С одной стороны, ранее опубликовано несколько исследований, в которых это свойство УДХК признавалось сомнительным [2]. В то же время опубликованы результаты экспериментальных исследований, представляющих другие данные. Так, S. Gheibi et al. последовательно, на протяжении 14 и 28 дней, скармливали крысам-самцам линии Вистар куркумин (200 мг/кг) и УДХК (80 мг/кг) соответственно [9]. По сравнению

с контрольными животными, не получавшими ни УДХК, ни куркумин, комбинированная терапия УДХК позволила достоверно уменьшить выраженность жировой дегенерации печени, степень отека и некроза гепатоцитов. Улучшение гистологической картины сопровождалось положительными биохимическими изменениями: снижением сывороточной концентрации ТГ, нормализацией уровней супероксиддисмутазы и малонового диальдегида [9].

**Anonmoz.** Продолжая наблюдение за больными морбидным ожирением и НАЖБП, принимавшими УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 3 недель до проведения бариатрического вмешательства, M. Mueller et al. констатировали увеличение экспрессии некоторых маркеров стресса эндоплазматического ретикулума (СНОР и GRP78) [28]. Прием УДХК также сопровождался уменьшением количества потенциально проапоптической микроРНК-34а в сыворотке крови [28].

**Кишечная микробиота.** Влияние ЖК на состав кишечного микробиома исследовалось в нескольких РКИ. В одном из них участникам рекомендовали 3-летний профилактический прием плацебо (n=203) или УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут с целью профилактики аденоматозных колоректальных полипов (n=198) [31]. Длительный прием УДХК ассоциирован с изменением микробного состава кишечной микрофлоры ( $p < 0,001$ ) независимо от пола пациента, причем данные модификации не ассоциировались с риском развития аденокарциномы ни у мужчин, ни у женщин (во всех случаях  $p > 0,05$ ). На фоне приема УДХК достоверно возростала численность популяций *Streptococcus*, *Escherichia* и *Bilophila*, снижалось количество фузобактерий. Снижение риска развития аденокарциномы у мужчин исследователи объяснили ростом численности *Faecalibacterium prausnitzii* и уменьшением содержания *F. prausnitzii* и *Ruminococcus gnavus* [31].

Установлено, что УДХК ингибирует рост патогенных бактерий, в том числе тормозит прорастание спор и вегетативных форм *Clostridium difficile* [42], противодействует развитию воспалительных процессов в кишечнике посредством усиления барьерной функции энтероцитов и ингибирования апоптоза [21], восстановления микробиоценоза кишечника [38, 41]. Назначение УДХК (300 мг 2 раза в сутки) больным НАЖБП с сопутствующим ожирением улучшало метаболизм кишечных бактерий [17].

**Противоопухолевая активность.** Наличие противоопухолевых свойств у препаратов, используемых для лечения НАЖБП, может рассматриваться в качестве значительного преимущества, учитывая финальную стадию естественного течения заболевания — гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В настоящее время доказана хемопревентивная активность УДХК в отношении рака толстой кишки [18] и желудка [44]. С УДХК связывают большие надежды в лечении ГЦК, особенно в комбинации с сорафенибом [10].

Ученые проанализировали состояние образцов тканей человеческой холангиокарциномы, полученных у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК. Инкубация образцов с ЛХК приводила к увеличению экспрессии гомолога G онкогена v-maf

апоневрозно-мышечной фибросаркомы (MAFG), тогда как введение УДХК предупреждало увеличение экспрессии MAFG [23]. Известно, что экспрессия MAFG возрастает в клетках и тканях с холестазом, пораженных ГЦК, а высокий уровень экспрессии коррелирует с быстрой прогрессией опухоли и уменьшением выживаемости [23].

#### **УДХК и ПЖ**

Согласно современной концепции естественного течения НАЖБПЖ, прогрессирование заболевания проходит от стеатоза ПЖ через стеатопанкреатит в фиброз и рак ПЖ с развитием эндо- и экзокринной дисфункции железы [35]. Начальный этап изучения НАЖБПЖ ограничивает наши возможности по предоставлению и анализу данных эффективности назначения УДХК именно при этой патологии, поэтому ниже будет рассмотрено влияние этой ЖК на состояние ПЖ при заболеваниях, «косвенно соответствующих» стадиям НАЖБПЖ.

**Липидный обмен.** Способность УДХК улучшать всасывание и переваривание жиров при поражении ПЖ показана в работе S. Drzymała-Czyż et al. [7]. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты дыхательного теста с использованием <sup>13</sup>C-смешанных ТГ у больных муковисцидозом, которым отменили прием УДХК и оставили только заместительную терапию с использованием стандартных или высоких доз ферментных препаратов. Спустя 1 месяц после отмены УДХК ученые констатировали достоверное ухудшение переваривания ( $p < 0,000031$ ) и всасывания жиров (2,9%; 95% доверительный интервал 0,7–5,8). «Помимо назначения ферментов ПЖ необходимо учитывать роль других факторов, ответственных за усвоение жиров, особенно при муковисцидозе», — резюмировали исследователи. Несмотря на то, что в данной работе приняли участие пациенты с патологией, отличной от НАЖБПЖ, полученные результаты можно считать основанием для проведения подобных исследований в коргте больных со стеатопанкреатитом.

**Углеводный обмен.** В литературе описаны случаи успешного применения УДХК для лечения аутоиммунного панкреатита. К. Tsubakio et al. наблюдали 51-летнюю пациентку, страдавшую СД 2-го типа с сопутствующим поражением печени по холестатическому типу, а также имевшую признаки аутоиммунного панкреатита по данным МРТ, результатам гистологического и лабораторного исследований [39]. Учитывая наличие сопутствующего СД и холестатическое поражение печени, японские врачи не решились назначить пациентке кортикостероиды, но рекомендовали прием УДХК. Терапия с применением этой ЖК помогла разрешить явления холестаза, нивелировать отек ПЖ и улучшить компенсацию углеводного обмена [39].

**Активность воспалительного процесса.** В ряде исследований изучалось влияние УДХК на течение острого экспериментального желчного панкреатита, возникновение которого модулировали посредством помещения интралобулярного панкреатического протока морских свинок в раствор ХДХК [16]. Повреждающее влияние ХДХК нивелировали

введением УДХК с последующей 5–24-часовой экспозицией. Предварительное выдерживание изолированных панкреатических протоков в растворе УДХК перед воздействием ХДХК достоверно предотвращало потерю АТФ, повреждение митохондрий, ХДХК-индуцированную клеточную смерть. Пероральное применение УДХК (250 мкг/кг) статистически значимо уменьшало тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита [16].

В еще одном экспериментальном исследовании, проведенном с участием мышей линии Balb/c с аллоксан-индуцированным СД 1-го типа, скармливание лабораторным животным УДХК и пробуккола позволило достоверно снизить активность воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой мышей, получавших монотерапию пробуколом [26].

**Противоопухолевая активность.** Согласно данным последним исследований, УДХК обладает хемопрофилактическими свойствами в отношении рака ПЖ. К этому выводу пришли Y. Kim et al., культивируя неопластические клетки ПЖ в растворе УДХК на протяжении семи дней [19]. УДХК уменьшала фосфорилирование STAT3 и снижала уровень экспрессии пероксиредоксина II, способствовала увеличению регуляции E-кадгерина и снижению количества рецепторов N-кадгерина [19].

#### **Заключение**

На украинском фармацевтическом рынке представлен препарат УДХК Урсоност (Органосин Лтд.), европейского производства, в дозировках 150 и 300 мг, который благодаря своей эффективности хорошо себя зарекомендовал среди врачей.

НАЖБП и НАЖБПЖ — тесно взаимосвязанные патологии, «скованные» между собой различными цепями (МС, системной ИР, окислительным стрессом, дисбалансом липидного и углеводного обмена), одна из которых — изменение метаболизма ЖК и экспрессии FXR. Эти нозологические формы объединяют общие терапевтические цели, направленные на модификацию образа жизни, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. НАЖБП и НАЖБПЖ может объединять единый ориентир медикаментозного лечения — агонистическое воздействие на FXR, добиться которого, вероятно, можно посредством применения третичной ЖК — УДХК (Урсоност, Органосин Лтд.).

Многофакторный механизм действия УДХК, включающий противовоспалительную, антиоксидантную, цитопротекторную и антиапоптотическую активность, способность нормализовать углеводный, липидный обмен и активировать FXR, может явиться основанием для включения препарата в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ. Безусловно, для подтверждения данного предположения необходимо проведение широкомасштабных РКИ, особенно в отношении НАЖБПЖ — ведь подавляющее большинство выводов о возможной эффективности УДХК при стеатозе ПЖ сделаны нами на основании данных, полученных при назначении этого препарата больным НАЖБП или с различной патологией ПЖ.

# УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

300 мг №20

ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,  
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!



РП/УН/72572/01/02



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ  
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ<sup>1</sup>**



**ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ УТВОРЕННЮ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ  
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ,  
ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ШВИДКО СКИНУТИ ВАГУ<sup>1</sup>**



**СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ<sup>2</sup>**



**НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ<sup>2</sup>**



**БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ<sup>2,3</sup>**

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

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

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

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

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

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

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



## Литература:

- Al-Salami H., Mamo J. C., Mooranian A. et al. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017. Vol. 125, No 1. P. 28–32.
- Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660–7675.
- Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice. *Cells.* 2019. Vol. 8, No 3. P. 253.
- Chen J., Deng W., Wang J., Shao Y. et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cells.* 2019. Vol. 8. P. 1358.
- Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015. Vol. 5, No 2. P. 135–144.
- Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandziev P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
- Drzymała-Czyż S., Jończyk-Potoczna K., Lisowska A., Stajgis M., Walkowiak J. Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 28, No 6. P. 645–649.
- Ferslew B. C., Xie G., Johnston C., Su M. et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60. P. 3318–3328.
- Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H. E., Motlagh B. M., Azarbayjani A. F., Zarei L. Therapeutic effects of curcumin and ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 115. P. 108938.
- Goossens J. F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 203. P. 107396.
- Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019. Vol. 8, No 11. P. 1358.
- Haeusler R.A., Camastra S., Nannipieri M. et al. Increased bile acid synthesis and impaired bile acid transport in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, No 5. P. 1935–1944.
- Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013. Vol. 19. P. 128–132.
- 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.
- Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A. et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metab. Clin. Exp.* 2011. Vol. 60. P. 404–413.
- Katona M., Hegyi P., Kui B. et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 310, No 3. P. G193–G204.
- Kim D. J., Yoon S., Ji S. C. et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction [published correction appears in *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No 1. P. 17003]. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No 1. P. 11874.
- Kim E. K., Cho J. H., Kim E., Kim Y. J. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. P. e0181183.
- Kim Y. J., Jeong S. H., Kim E. K., Kim E. J., Cho J. H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol. Rep.* 2017. Vol. 38, No 6. P. 3632–3638.
- 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.
- Lajczak-McGinley N.K., Porru E., Fallon C. M. et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol. Rep.* 2020. Vol. 8, No 12. P. e14456.
- Legry V., Francque S, Haas J., Verrijken A., Caron S. et al. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with nash, in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 3783–3794.
- Liu T., Yang H., Fan W. et al. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155, No 2. P. 557–571. e14.
- Long S., Gahan C., Joyce S. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol. Asp. Med.* 2017. Vol. 56. P. 54–65.
- Mališová L., Kováčková Z., Koc M., Kračmerová J., Stich V., Rossmeislová L. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 12. P. e82086.
- Mooranian A., Zamani N., Luna G. et al. Bile acid-polymer-probucol microparticles: protective effect on pancreatic  $\beta$ -cells and decrease in type 1 diabetes development in a murine model. *Pharm. Dev. Technol.* 2019. Vol. 24, No 10. P. 1272–1277.
- Mouillot T., Beylot M., Drai J. et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: A pilot study. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, No 3. P. 928–934.
- Mueller M., Castro R. E., Thorell A. et al. Ursodeoxycholic acid: Effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int.* 2018. Vol. 38, No 3. P. 523–531.
- Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, No 6. P. 1398–1404.
- Okushin K., Tsutsumi T., Enooku K., Fujinaga H. et al. The intrahepatic expression levels of bile acid

- transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51. P. 808–818.
31. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019. Vol. 8, No 2. P. 617–628.
  32. Pinte L., Balaban D.V., Băicuș C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209–219.
  33. Ramkissoon R., Gardner T. B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726–1734.
  34. Šarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 939.
  35. Shah N., Rocha J. P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34. Suppl. 1. P. S49–S56.
  36. Shima K. R., Ota T., Kato K. I. et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018. Vol. 6, No 1. P. e000469.
  37. Soroka C. J., Boyer J. L. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: Therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol. Asp. Med.* 2014. Vol. 37. P. 3–14.
  38. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018. Vol. 67, No 3. P. 534–541.
  39. Tsubakio K., Kiriyama K., Matsushima N., et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med.* 2002. Vol. 41, No 12. P. 1142–1146.
  40. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012. Vol. 61, No 7. P. 944–953.
  41. Ward J.B.J., Lajczak N. K., Kelly O. B. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017. Vol. 312, No 6. P. G550–G558.
  42. Weingarden A. R., Chen C., Zhang N. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits *Clostridium difficile* spore germination and vegetative growth, and prevents the recurrence of ileal pouchitis associated with the infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 50, No 8. P. 624–630.
  43. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol. 97, No 26. P. e11293.
  44. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T., Hsueh C. T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018. Vol. 18. P. 75.
  45. 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.
  46. Yu Q., Jiang Z., Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharm. Ther.* 2018. Vol. 190. P. 81–90.

УДК 616.36/.37-003.826 : 612.357.15

doi: 10.33149/vkr.2020.04.03

## RU Желчные кислоты, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: связанные урсодезоксихолевой кислотой?

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, желчные кислоты, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) развиваются на фоне метаболического синдрома, системной инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов, углеводов. Между НАЖБП и НАЖБПЖ существует целый ряд сходств: естественное течение заболеваний протекает от стеатоза через воспаление к фиброзу и раку, одним из этиопатогенетических факторов является дисбаланс синтеза желчных кислот и низкий уровень экспрессии фарнезоидного рецептора X (FXR).

Одним из возможных методов лечения НАЖБП и НАЖБПЖ является коррекция биосинтеза желчных кислот и увеличение экспрессии FXR при помощи агонистов FXR. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является селективным агонистом FXR. Она обладает многогранным спектром действий: антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным, цитопротекторным, антифибротическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, гепатопротекторным. Способность УДХК корректировать метаболизм липидов, углеводов в сочетании с противовоспалительным и антиапоптотическим эффектами может иметь большое значение для лечения НАЖБП и НАЖБПЖ. В статье рассмотрены результаты клинических и экспериментальных исследований, описывающих эффективность применения УДХК при НАЖБП и некоторых заболеваниях поджелудочной железы. Высказано предположение, что терапия УДХК позволит уменьшить выраженность НАЖБП и НАЖБПЖ, улучшить функциональную активность гепатоцитов и  $\beta$ -клеток при стеатозе поджелудочной железы. Подчеркнута необходимость проведения рандомизированных клинических исследований для принятия обоснованного решения о целесообразности включения УДХК в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ.

УДК 616.36/.37-003.826 : 612.357.15  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.03

## UA Жовчні кислоти, неалкогольна жирова хвороба печінки та підшлункової залози: зв'язані урсодезоксихолевою кислотою?

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, жовчні кислоти, урсодезоксихолева кислота

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (НАЖХПЖ) розвиваються на тлі метаболічного синдрому, системної інсулінорезистентності, окисного стресу, зміни метаболізму ліпідів, вуглеводів. Між НАЖХП і НАЖХПЖ існує ціла низка аналогів: природний перебіг захворювань протікає від стеатозу через запалення до фіброзу і раку, одним з етіопатогенетичних факторів є дисбаланс синтезу жовчних кислот та низький рівень експресії фарнезоїдного рецептора X (FXR). Одним з можливих методів лікування НАЖХП та НАЖХПЖ є корекція біосинтезу жовчних кислот і збільшення експресії FXR за допомогою агоністів FXR. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є селективним агоністом FXR. Вона володіє багатогранним спектром дії: антихолестатичним, антиапоптичним, антиоксидантним, цитопротекторним, антифібротичним, гіпохолестеринемічним, імуномодулюючим, гепатопротекторним впливом. Здатність УДХК коригувати метаболізм ліпідів, вуглеводів в поєднанні з протизапальним і антиапоптичним ефектами може мати велике значення для лікування НАЖХП і НАЖХПЖ. У статті розглянуто результати клінічних і експериментальних досліджень, що описують ефективність застосування УДХК при НАЖХП і деяких захворюваннях підшлункової залози. Висловлено припущення, що терапія УДХК дозволить зменшити виразність НАЖХП і НАЖХПЖ, поліпшити функціональну активність гепатоцитів і β-клітин при стеатозі підшлункової залози. Наголошено на необхідності проведення

рандомізованих клінічних досліджень для прийняття обґрунтованого рішення щодо доцільності включення УДХК в схеми лікування НАЖХП і НАЖХПЖ.

## EN Bile acids, non-alcoholic fatty liver and pancreatic disease: chained by ursodeoxycholic acid?

N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, T. L. Mozhyzna<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pancreatic disease, metabolic syndrome, bile acids, ursodeoxycholic acid

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) develop against the background of metabolic syndrome, systemic insulin resistance, oxidative stress, changes in lipid and carbohydrate metabolism. There are a number of similarities between NAFLD and NAFPD: the natural course of diseases proceeds from steatosis through inflammation to fibrosis and cancer, one of the etiopathogenetic factors is the disbalance of bile acids synthesis and low expression of farnesoid receptor X (FXR). One of the possible methods of treatment NAFLD and NAFPD is a correction of the biosynthesis of bile acids and increase FXR expression with FXR agonists. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a selective FXR agonist. It has a multiplied spectrum of actions: anticholestatic, anti-apoptic, antioxidant, cytoprotective, antifibrotic, hypocholesterolemic, immunomodulatory, hepatoprotective. The ability of UDCA correct lipid and carbohydrate metabolism in combination with anti-inflammatory and antiapoptotic effects may be of great importance for the treatment of NAFLD and NAFPD. The article reviews the results of clinical and experimental studies describing the efficacy of UDCA in NAFLD and some pancreatic diseases. It has been suggested that the therapy of UDCA can reduce the severity of NAFLD and NAFPD and improve the functional activity of hepatocytes and β cells. The need for randomized clinical trials was emphasized in order to make an informed decision on the expediency of including UDCA in the treatment of NAFLD and NAFPD.

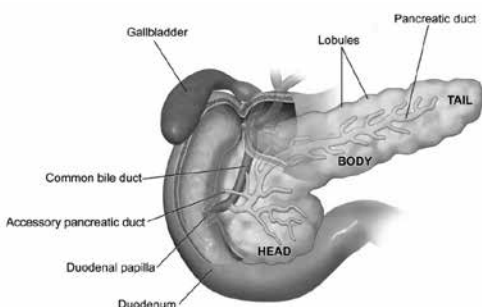
# Дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози в хірургічному лікуванні парадуоденального панкреатиту

О. Ю. Усенко, В. М. Копчак, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, А. В. Малик

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ

**Ключові слова:** парадуоденальний панкреатит, дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози, хірургічне лікування, больовий синдром, шкала болю Izbicki

**Вступ.** Незважаючи на стрімкий розвиток хірургічної панкреатології, захворювання підшлункової залози, зокрема ускладнені форми хронічного панкреатиту, залишаються маловивченими і складними у діагностиці та лікуванні. Хронічний панкреатит — це прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози, що характеризується незворотними морфологічними змінами, втратою секреторної паренхіми залози і заміщенням її фіброзною тканиною, що призводить до втрати ендокринної та екзокринної функції органу [12]. Парадуоденальний (groove) панкреатит (ПДП) — окрема форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням, фіброзними змінами та рубцюванням парадуоденальної зони (рис. 1) [1, 8, 9, 11]. Досі не вирішеною залишається проблема хірургічного лікування ПДП. Хоча велика кількість авторів для хірургічного лікування ПДП застосовують здебільшого панкреато-дуоденектомію, така радикальна тактика може бути не виправданою для лікування доброякісного захворювання [3]. За даними літератури, при хірургічному лікуванні хронічного панкреатиту ризик виникнення ускладнень вищий при застосуванні панкреато-дуоденектомії (з та без збереження пілорусу), ніж при органно-зберігаючих операціях, що мають однакову ефективність [6, 7]. Метою нашого дослідження було вивчення ранніх та пізніх результатів лікування ПДП з використанням дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози (ДЗРПЗ).



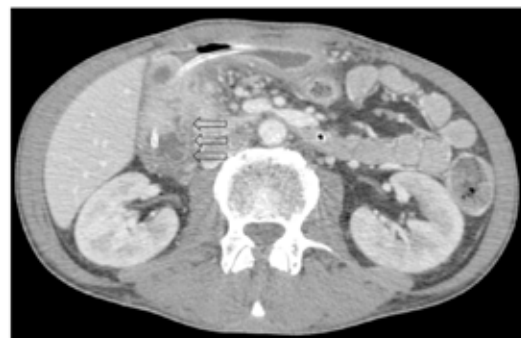
**Рис. 1.** Схематичне зображення ураження парадуоденальної ділянки при ПДП.

**Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз 112 пацієнтів з ПДП, що лікувалися у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова протягом 2014–2019 рр. Діагноз «парадуоденальний панкреатит» було встановлено на підставі патогістологічного висновку та/або характерної радіологічної картини захворювання (рис. 2, 3) у поєднанні з відповідною клінічною симптоматикою та анамнезом захворювання [3, 5, 10]. Дозвіл на проведення дослідження був отриманий у етичної комісії.

До дослідження було включено 45 пацієнтів з ПДП, яким були виконані ДЗРПЗ. Використовувались такі модифікації ДЗРПЗ, як операції Фрея, Бегера та операції за Бернською методикою. Вибір



**Рис. 2.** Ендоскопічна ультрасонографія. Кисти у стінці дванадцятипалої кишки.



**Рис. 3.** Комп'ютерна томографія. Запальні зміни м'яких тканин у парадуоденальній ділянці.

Таблиця 1

Шкала болю за Izbicki

	Бали
<b>Частота нападів болю</b>	
Щодня	100
Декілька разів на тиждень	75
Декілька разів на місяць	50
Декілька разів в рік	25
Немає	0
<b>ВАШ<sup>1</sup></b>	
Немає болю	Уявний максимум болю
<b>Анальгетики</b>	
Морфін	100
Бупренорфін	80
Петидін	20
Трамадол	15
Метамізол	3
Ацетилсаліцилова кислота	1
<b>Час непрацездатності, пов'язаний з болем</b>	
Постійно	100
≤1 року	75
≤1 місяця	50
≤1 тижня	25
Немає	0

<sup>1</sup>ВАШ – візуально-аналогова шкала

хірургічного втручання залежав від поширеності запального процесу та анатомічних особливостей гепатопанкреатобіліарної ділянки. Усі випадки виносилися на обговорення у багатодисциплінарній комісії, до складу якої входили хірурги, радіологи, онкологи та гастроентерологи.

Були зібрані такі дані, як демографічні показники, клінічні симптоми та анамнез захворювання, ранні та пізні післяопераційні ускладнення, дані самостійної оцінки болю пацієнтів. Основним критерієм оцінки результатів лікування був контроль больового синдрому за шкалою Izbicki, що оцінювався до оперативного втручання та на повторних оглядах пацієнтів. Додатковими критеріями оцінки результатів лікування були частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень (Clavien – Dindo >2), тривалість перебування у стаціонарі, 90-денна смертність [4].

Усі пацієнти після виписки зі стаціонару спостерігалися на періодичних повторних оглядах з медіаною тривалості спостереження 33 місяця (діапазон 8–54 місяця). Пацієнтам пропонувалося заповнити анкети для оцінки больового синдрому за шкалою Izbicki [2]. Шкала Izbicki, розроблена для пацієнтів з хронічним панкреатитом, оцінює частоту нападів болю, ступінь вираженості болю за допомогою візуально-аналогової шкали, час непрацездатності, пов'язаний з болем, а також бере до уваги анальгетики, які пацієнт приймає для полегшення болю (табл. 1).

Таблиця 2

Результати оцінки болю за шкалою Izbicki до та після хірургічного лікування

Критерій	ДЗРПЗ	
	Перед операцією	Після операції
Біль, ВАШ <sup>1</sup>	76	17,6
Частота нападів болю	80	24,4
Анальгетики	15,6	1,6
Непрацездатність	38,7	3,3
<b>Загальне значення шкали болю</b>	<b>52,6</b>	<b>11,7</b>

Для оцінки статистичної достовірності використовувався тест Вілкоксона. Усі результати є статистично достовірними ( $p < 0,05$ ).

<sup>1</sup>ВАШ – візуально-аналогова шкала.

Після визначення вищезгаданих показників вираховується загальне значення шкали болю, що відповідає середньому арифметичному чотирьох показників.

Отримані показники статистично оброблялися за допомогою програми SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Показники болю порівнювалися з використанням тесту Вілкоксона.

**Результати.** Серед пацієнтів, включених до дослідження, було 42 чоловіки (93,3%) та 3 жінки (6,7%). Середній вік досліджуваних пацієнтів становив  $45,7 \pm 2,9$  (95% довірчий інтервал, діапазон 27–59). 3 пацієнти, які взяли участь у дослідженні, 41 зловживали алкоголем (95,5%) та 33 були активними курцями (73,3%).

Передопераційне значення шкали болю за Izbicki становило 52,6 бала. Після хірургічного лікування вдалося значно знизити показники суб'єктивної оцінки вираженості болю з 76 до 17,6 бала, частоти нападів болю з 80 до 24,4 бала. Детальна характеристика результатів оцінки болю наведена у таблиці 2. Відповідно післяопераційні загальні значення шкали болю були значно нижчими та відповідали показнику 11,7 бала.

Частота післяопераційних ускладнень (Clavien – Dindo >2) становила 8,9%. Найчастішим ускладненням були кровотечі з дрібних судин підшлункової залози, які лікувалися консервативно та з використанням ангіографічних втручань, не потребуючи відкритих хірургічних операцій. Середня тривалість перебування у стаціонарі становила 17,4 дня. Серед досліджуваних пацієнтів не було зареєстровано смертності. Усі отримані результати є статистично достовірними ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** ДЗРПЗ є безпечними та ефективними хірургічними втручаннями для лікування ПДП. Застосування ДЗРПЗ для хірургічного лікування ПДП дозволяє досягти відмінних показників контролю больового синдрому (52,6 та 11,7 бала до та після оперативного втручання за шкалою Izbicki відповідно) при низькій частоті післяопераційних ускладнень (8,9%) та смертності (0% у досліджуваній групі пацієнтів).

**Література:**

1. Adsay N. V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: A clinico-pathologically distinct entity unifying “cystic dystrophy of heterotopic pancreas,” “para-duodenal wall cyst,” and “groove pancreatitis.” *Semin. Diagn. Pathol.* 2004. Vol. 21, No 4. P. 247–254.
2. Bloechle C., Izbicki J. R., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Quality of life in chronic pancreatitis, results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas.* 1995. Vol. 11, No 1. P. 77–85.
3. De Pretis N., Capuano F., Amodio A., Pellicciari M., Casetti L., Manfredi R. et al. Clinical and morphological features of paraduodenal pancreatitis: an Italian experience with 120 patients. *Pancreas.* 2017. Vol. 46, No 4. P. 489–495.
4. 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. *Annals of Surgery.* 2004. Vol. 240. P. 205–213.
5. Itoh S., Yamakawa K., Shimamoto K., Endo T., Ishigaki T. CT findings in groove pancreatitis: Correlation with histopathological findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994. Vol. 18, No 6. P. 911–915.
6. Keck T., Adam U., Makowiec F., Riediger H., Wellner U., Tittelbach-Helmrach D. et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012. Vol. 152, No 3, Suppl. 1. P. S95–102.
7. Kempeneers M. A., Issa Y., Ali U. A., Baron R. D., Besse-link M. G., Büchler M. et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2020. Vol. 20, No 2. P. 149–157.
8. Muraki T., Kim G. E., Reid M. D., Mittal P., Bedolla G., Memis B. et al. Paraduodenal pancreatitis: imaging and pathologic correlation of 47 cases elucidates distinct subtypes and the factors involved in its etiopathogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017. Vol. 41, No 10. P. 1347–1363.
9. Potet F., Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 1970. Vol. 59, No 4. P. 223–238.
10. Raman S. P., Salaria S. N., Hruban R. H., Fishman E. K. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *Am. J. Roentgenol.* 2013. Vol. 201, No 1. P. W29–39.
11. Usenko O. Y., Kopchak V. M., Khomiak I. V., Khomiak A. I., Malik A. V. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. *Klin. Khir.* 2019. Vol. 85, No 11. P. 5–8.
12. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P., Greer J. B., Schneider A., Yadav D. et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.

УДК 616.37-002-089.87]-089.12-031.7:611.342

doi: 10.33149/vkr.2020.04.04

## UA Дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози в хірургічному лікуванні парадуоденального панкреатиту

**О. Ю. Усенко, В. М. Копчак, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, А. В. Малик**

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ

**Ключові слова:** парадуоденальний панкреатит, дуоденум-зберігаючі резекції підшлункової залози, хірургічне лікування, больовий синдром, шкала болю Izbicki

**Вступ.** На сьогодні досі не вирішеною залишається проблема хірургічного лікування парадуоденального панкреатиту (ПДП). Велика кількість авторів для хірургічного лікування ПДП застосовують здебільшого панкреатодуоденектомію, хоча така радикальна тактика може бути не виправданою для лікування доброякісного захворювання. Метою нашого дослідження було вивчення ранніх та пізніх результатів лікування ПДП з використанням дуоденум-зберігаючих резекцій підшлункової залози (ДЗРПЗ).

**Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз 112 пацієнтів з парадуоденальним панкреатитом, що лікувалися у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова протягом 2014–2019 рр., з яких до дослідження було включено 45 пацієнтів, яким були виконані ДЗРПЗ. Використовувались такі модифікації ДЗРПЗ, як операції Фрея, Бе-

гера та операції за Бернською методикою. Основним критерієм оцінки результатів лікування був контроль больового синдрому за шкалою Izbicki, що оцінювався до оперативного втручання та на повторних оглядах пацієнтів. Додатковими критеріями оцінки результатів лікування були частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень (Clavien — Dindo >2), тривалість перебування у стаціонарі, 90-денна смертність. Усі пацієнти після виписки зі стаціонару спостерігалися на періодичних повторних оглядах для оцінки контролю больового синдрому за шкалою Izbicki з медіаною тривалості спостереження 33 місяця (діапазон 8–54 місяця).

**Результати.** Серед пацієнтів, включених до дослідження, було 42 чоловіки (93,3%) та 3 жінки (6,7%). Передопераційне значення шкали болю за Izbicki становило 52,6 бала. Після хірургічного лікування вдалося значно знизити показники суб'єктивної оцінки вираженості болю, що відповідало 11,7 бала. Частота післяопераційних ускладнень (Clavien — Dindo >2) становила 8,9%. Середня тривалість перебування у стаціонарі становила 17,4 дня. Серед досліджуваних пацієнтів не було зареєстровано смертності. Усі отримані результати є статистично достовірними ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Застосування ДЗРПЗ для хірургічного лікування ПДП дозволяє досягти відмінних показників контролю больового синдрому (52,6 та 11,7 бала до та після оперативного втручання за шкалою Izbicki відповідно) при низькій частоті післяопераційних ускладнень (8,9%) та смертності (0% у досліджуваній групі пацієнтів).

УДК 616.37-002-089.87]-089.12-031.7:611.342  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.04

## RU Дуоденум-сберегающие резекции поджелудочной железы в хирургическом лечении парадуоденального панкреатита

А. Ю. Усенко, В. М. Копчак, И. В. Хомяк,  
А. И. Хомяк, А. В. Малык

Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины, Киев

**Ключевые слова:** парадуоденальный панкреатит, дуоденум-сберегающие резекции поджелудочной железы, хирургическое лечение, болевой синдром, шкала боли Izbicki

**Введение.** К настоящему времени остается не решенной проблема хирургического лечения парадуоденального панкреатита (ПДП). Большое количество авторов для хирургического лечения ПДП применяют в основном панкреатодуоденэктомию, хотя такая радикальная тактика может быть не оправданной для лечения доброкачественного заболевания. Целью нашего исследования было изучение ранних и поздних результатов лечения ПДП с использованием дуоденум-сберегающих резекций поджелудочной железы (ДСРПЗ).

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ 112 пациентов с парадуоденальным панкреатитом, лечившихся в Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова в 2014–2019 гг., из которых в исследование было включено 45 пациентов, которым были выполнены ДСРПЗ. Использовались такие модификации ДСРПЗ, как операции Фрея, Бегера и операции по Бернской методике. Основным критерием оценки результатов лечения был контроль болевого синдрома по шкале Izbicki, который оценивался до оперативного вмешательства и на повторных осмотрах пациентов. Дополнительными критериями оценки результатов лечения были частота ранних и поздних послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo >2), продолжительность пребывания в стационаре, 90-дневная смертность. Все пациенты после выписки из стационара наблюдались на периодических повторных осмотрах для оценки контроля болевого синдрома по шкале Izbicki с медианой продолжительности наблюдения 33 месяца (диапазон 8–54 месяца).

**Результаты.** Среди пациентов, включенных в исследование, было 42 мужчины (93,3%) и 3 женщины (6,7%). Предоперационное значение шкалы боли по Izbicki составило 52,6 балла. После хирургического лечения удалось значительно снизить показатель субъективной оценки выраженности боли, который соответствовал 11,7 балла. Частота послеоперационных осложнений (Clavien – Dindo >2) составила 8,9%. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 17,4 дня. Среди исследуемых пациентов не было зарегистрировано смертности. Все полученные результаты являются статистически достоверными ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Применение ДСРПЗ для хирургического лечения ПДП позволяет достичь отличных показателей контроля болевого синдрома (52,6 и 11,7 балла до и после оперативного вмешательства по шкале Izbicki соответственно) при низкой частоте послеоперационных осложнений (8,9%) и смертности (0% в исследуемой группе пациентов).

## EN Duodenum-preserving pancreatic head resections for surgical treatment of paraduodenal pancreatitis

О. Yu. Usenko, V. M. Kopchak, I. V. Khomiak,  
A. I. Khomiak, A. V. Malik

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

**Key words:** paraduodenal pancreatitis, duodenum-preserving pancreatic head resections, surgical treatment, pain syndrome, Izbicki pain score

**Introduction.** Up to date, no consensus exists on the surgical treatment of paraduodenal pancreatitis (PDP). Most authors prefer to perform pancreaticoduodenectomy when surgical treatment is indicated. However, such an aggressive approach may not always be justified for the treatment of benign disease. The aim of our study was to investigate the results of duodenum-preserving pancreatic head resections (DPPHR) for the treatment of PDP.

**Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of a database consisting of 112 patients with PDP treated in Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology from 2014 to 2019. A total of 45 patients after DPPHR were included to the study. Such modifications of DPPHR as Frey's, Beger's and Berne's procedures were used. The primary study endpoint was pain control assessed according to the Izbicki pain score before surgery and at follow-up visits. Secondary endpoints were defined as complication rate (Clavien – Dindo >2), hospital length of stay and 90-day mortality. All patients were followed-up for the assessment of pain cessation with a median of 33 months (range 8–54 months).

**Results.** There were 42 males (93.3%) and 3 females (6.7%) in the study group. Preoperative Izbicki pain score result was 52.6 points. Follow-up pain score results were significantly lower at 11.7 points. Postoperative complication rate (Clavien – Dindo >2) was measured at 8.9%. Median hospital length of stay was 17.4 days. No mortality was recorded in the study group. All results were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Application of DPPHR for the surgical treatment of PDP allows to achieve excellent results in terms of pain control (52.6 and 11.7 points on the Izbicki pain score before surgical intervention and at follow-up), while maintaining low complication (8.9%) and mortality (0%) rates.

# Синдром надлишкового бактеріального росту верхніх відділів травного тракту при гострому некротичному панкреатиті

О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, В. І. Ротар

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий панкреатит, бактеріальна колонізація, мікрофлора, гнійно-септичні ускладнення, синдром надлишкового бактеріального росту

**Вступ.** Гострий панкреатит є одним з найбільш поширених і тяжких захворювань шлунково-кишкового тракту, що має постійну тенденцію до зростання захворюваності, яка досягає в Україні 85–100 випадків на 100 000 людей на рік [1, 5]. Хоча загальна летальність при ньому не перевищує 5%, при розвитку гострого некротичного панкреатиту (ГНП) та гнійно-септичних ускладнень вона сягає 20–85,4% і залишається незмінною упродовж останніх 30 років [2]. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дослідження, механізми розвитку інфікованого ГНП залишаються недостатньо вивченими. Встановлено, що у хворих на ГНП внаслідок перебудови системної гемодинаміки зменшується кровопостачання тонкої кишки та порушується її моторика, що може сприяти колонізації її слизової оболонки не властивими для даного біотопу мікроорганізмами [4]. Надлишковий ріст останніх виступає як ключовий етап порушення бар'єрної функції травного тракту, міграції бактерій і ендотоксину в системну циркуляцію крові і розвитку гнійно-септичних ускладнень [3].

**Мета дослідження:** вивчити зміни мікрофлори верхніх відділів травного тракту при ГНП.

**Матеріал і методи.** В експерименті на 42 білих щурах виконували індукцію ГНП шляхом перфузії панкреатичного протоку таурохоловою кислотою. По 8 щурів кожної групи виводили з експерименту протягом 24–96 годин. У стерильних умовах забирали приєпітеліальний шар слизу для вивчення мукозної мікрофлори. У клініці з 2015 по 2019 р. знаходилися 153 хворі на ГНП, які лікувалися в палатах інтенсивної терапії. Діагноз ГНП встановлювали у разі виявлення не менше трьох ознак (абдомінальний біль, трикратне підвищення рівня сироваткової амілази, виявлення характерних ознак ГНП за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії). Оперативні втручання виконані у 74 хворих: у ранні терміни захворювання (до 4 тижнів) оперовані 28, у більш пізні терміни — 46 пацієнтів. Для бактеріологічного дослідження забирали випіт із черевної

порожнини, рідинних та некротичних скупчень, крові, сечі. При надходженні хворих на лікування у 42 осіб під час проведення гастрофіброскопії через катетер у стерильних умовах забирали вміст із проксимального відділу тонкої кишки із подальшим мікробіологічним дослідженням. Ідентифікацію чистих культур здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, ознаками патогенності та антигенною структурою [5]. Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію t Стьюдента.

**Результати та обговорення.** Уже через 24 години від початку експерименту популяційний рівень біфідобактерій знизився на 7,8%, лактобактерій — на 8,7% ( $p < 0,05$ , табл. 1). Надалі вміст індигенної мікрофлори прогресивно падав і на 72-гу годину становив для біфідобактерій лише 75%, для лактобактерій — 64% ( $p < 0,01$ ) показника контрольної групи тварин. Через 48 годин і до закінчення експерименту практично не виділялися еубактерії. Після другої доби експерименту приєпітеліальний шар слизу активно заселяють невластиві даному біотопу кластридії, пептококи, превотели, стафілококи, а також патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенні (едвардсієли, протеї, клебсієли) ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07–5,39 lg КУО/г), що дає даній мікрофлорі можливість подолати кишковий бар'єр тонкої і товстої кишки і здійснювати транслокацію у внутрішнє середовище організму. Через 24 годин після індукції гострого некротичного панкреатиту *E. coli* і *P. mirabilis* проникали в мезентеріальні лімфовузли, після 48 годин *E. coli* і *S. epidermidis* виділяли з портальної крові, тканин підшлункової залози, очеревинної порожнини. У більш пізній термін спектр мікрофлори розширювався за рахунок патогенних штамів ешерихій, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. tarda*.

В усіх 153 пацієнтів із ГНП виявлені порушення функцій кишечника, і вони проявлялися здуттям черева, нудотою, блюванням і типовим больовим синдромом. При мікробіологічному дослідженні вмісту проксимального відділу травного тракту у 29 (69%)

Таблиця 1

Мукозна мікрофлора тонкої кишки експериментальних тварин (M±m)

Виділені мікроорганізми	Тривалість гострого панкреатиту спостереження, години							
	Контрольна група		24		48		72	
	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г	N	Ig КУО/г
Біфідобактерії	10	6,51±0,11	5	6,37±0,15	4	5,39±0,11	3	5,01±0,09
Лактобактерії	10	6,77±0,33	6	6,17±0,38	5	5,11±0,09	4	4,34±0,11
Бактероїди	10	5,27±0,37	6	5,78±0,05	6	5,75±0,15	6	5,89±0,07
Клостридії	-	-	-	-	2	2,95±0,10	4	3,68±0,17
Ешерихії	6	4,11±0,17	6	4,54±0,11	5	4,71±0,12	5	4,82±0,08
Едвардсієли	-	-	-	-	2	2,46±0,09	2	3,79±0,12
Клебсієли	-	-	-	-	2	2,39±0,12	3	3,86±0,15
Протеї	-	-	-	-	1	2,19±0,13	5	4,01±0,15
Ентерококи	5	6,31±0,21	5	5,47±0,14	4	5,11±0,13	3	4,01±0,15
Стафілококи	-	-	-	-	1	2,41	3	3,83±0,12

Таблиця 2

Мікрофлора шлунково-кишкового тракту та патологічних вогнищ у хворих на ГНП у ранній термін захворювання

Виділені мікроорганізми	Верхні відділи шлунково-кишкового тракту, n (%)	Патологічні вогнища, n (%)
<i>E. coli</i>	19 (65,5)	14 (87,5)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (17,3)	10 (62,5)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (13,7)	10 (62,5)
<i>E. aerogenes</i>	4 (13,7)	4 (25)
<i>E. faecalis</i>	4 (13,7)	5 (31,2)
<i>S. aureus</i>	6 (20,6)	6 (37,5)
<i>E. faecium</i>	3 (10,3)	4 (25)
<i>P. vulgaris</i>	3 (10,3)	2 (12,5)
<i>P. mirabilis</i>	3 (10,3)	1 (6,2)
<i>Acinobacteria</i>	-	3 (18,5)
<i>S. epidermidis</i>	-	4 (25)
Асоціації	15 (48,3)	14 (87,5)

обстежених осіб до операції виділено та ідентифіковано 8 штамів грамнегативних і один штамп грампозитивних бактерій, що не властиво для біотопу проксимальних відділів травного тракту у фізіологічних умовах. У 14 пацієнтів висівали мікроорганізми у вигляді монокультури, у 15 осіб — у вигляді асоціацій (табл. 2). У 16 із 28 (57,4%) пацієнтів, які оперовані в ранні терміни захворювання, де виключена можливість інфікування із зовнішнього середовища, з некротичних скупчень висівалися типові представники грамнегативних бактерій кишкового походження: їхні морфологічні, тинкторіальні і культуральні властивості були практично ідентичні мікрофлорі верхніх відділів травного тракту, що була виділена до операції.

#### Висновки

1. При гострому некротичному панкреатиті відбуваються зміни мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки за рахунок вираженого дефіциту автохтонних анаеробних бактерій, що сприяє надмірній колонізації даного біотопу ентеробактеріями, стафілококами та клостридіями.

2. Синдром надлишкового бактеріального росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у верхніх відділах травного тракту служить промотором міграції (транслокації) бактерій у внутрішні органи та розвитку гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту.

#### Література:

- Dronov O. I., Nastashenko I. L., Susak Y. M., Tsybalyuk R. S., Tyulyukin I. O. Surgical treatment of patients, suffer in an acute biliary pancreatitis and biliary hypertension. *Klinicheskaja Khirurgija*. 2018. Vol. 85, No 4. P. 5–8.
- Krishna S. G., Kamboj A. K., Hart P. A., Hinton A., Conwell D. L. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2017. Vol. 46, No 4. P. 482–488.
- Rotar O., Khomiak I., Rotar V., Khomiak A., Shafraniuk V., Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Med. Surg. J. — Revista Med.-Chir*. 2018. Vol. 122. P. 759–765.
- Thomson J. E., Van Dijk S. M., Brand M., Van Santvoort H. C., Besselink M. G. Managing infected pancreatic necrosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2018. Vol. 113, Vol. 3. P. 291–299.
- Usenko O. Y., Kopchak V. M., Khomiak I. V., Khomiak A. I., Malik A. V. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. *Klinicheskaja Khirurgija*. 2019. Vol. 85, No 11. P. 5–8.

УДК 616.34-008.87-085.33-092.6  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.05

## UA Синдром надлишкового бактеріального росту верхніх відділів травного тракту при гострому некротичному панкреатиті

**О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, В. І. Ротар**  
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий панкреатит, бактеріальна колонізація, мікрофлора, гнійно-септичні ускладнення, синдром надлишкового бактеріального росту

**Мета дослідження:** вивчити зміни мікрофлори верхніх відділів травного тракту при гострому некротичному панкреатиті.

**Матеріал і методи.** В експерименті на 42 білих щурах виконували індукцію гострого некротичного панкреатиту, досліджували зміни мукозної мікрофлори верхніх відділів травного тракту. У 42 пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом під час проведення гастрофіброскопії проводили бактеріологічне дослідження вмісту проксимального відділу тонкої кишки.

**Результати та обговорення.** Індукція гострого некротичного панкреатиту супроводжувалася порушенням колонізаційної резистентності слизової оболонки кишечника внаслідок елімінації біфідобактерій і лактобактерій: частота їх виділення із слизової оболонки зменшилася втричі ( $p < 0,01$ ), а популяційний рівень, відповідно, на 25% ( $p < 0,05$ ) і 36% ( $p < 0,02$ ). Слизову оболонку активно колонізували грамнегативні патогенні та умовно патогенні ентеробактерії на високому популяційному рівні (3,07–5,39 Іг КУО/г), що дозволило даній мікрофлорі подолати ушкоджений кишковий бар'єр і здійснювати транслокацію. Через 24 години після індукції гострого некротичного панкреатиту патогенні ешерихії та протеї проникали в мезентеріальні лімфовузли, після 48 годин ентеробактерії та стафілококи виділялися з портальної крові, тканин підшлункової залози, очеревинної порожнини. У 69% пацієнтів до операції виділено із тонкої кишки та ідентифіковано 8 штамів грамнегативних мікроорганізмів. Ідентична мікрофлора висіяна з патологічних вогнищ у 57,4% пацієнтів в післяопераційному періоді.

**Висновок.** При гострому некротичному панкреатиті у верхніх відділах травного тракту спостерігається виражений дефіцит автохтонної анаеробної мікрофлори, що зумовлює надмірну колонізацію патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами та сприяє бактеріальній транслокації.

УДК 616.37-003.826-035.7-036.8  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.02

## RU Синдром избыточного бактериального роста верхних отделов пищеварительного тракта при остром некротическом панкреатите

**А. В. Ротарь, И. В. Хомяк, В. П. Полевой, В. И. Ротарь**  
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** острый панкреатит, бактериальная колонизация, микрофлора, гнойно-септические осложнения, синдром избыточного бактериального роста

**Цель исследования:** изучить изменения микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта при остром некротическом панкреатите.

**Материал и методы.** В эксперименте на 42 белых крысах выполняли индукцию острого некротического панкреатита, исследовали изменения мукозной микрофлоры верхних отделов пищеварительного тракта. У 42 пациентов с острым некротическим панкреатитом при проведении гастрофиброскопии осуществляли бактериологическое исследование содержимого проксимального отдела тонкой кишки.

**Результаты и обсуждение.** Индукция острого некротического панкреатита сопровождалась нарушением колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника вследствие элиминации бифидобактерий и лактобактерий: частота их выделения из слизистой оболочки уменьшилась втрое ( $p < 0,01$ ), а популяционный уровень, соответственно, на 25% ( $p < 0,05$ ) и 36% ( $p < 0,02$ ). Слизистую оболочку активно колонизировали грамотрицательные патогенные и условно патогенные энтеробактерии на высоком популяционном уровне (3,07–5,39 Іг КОЕ/г), что позволило данной микрофлоре преодолеть поврежденный кишечный барьер и осуществить транслокацию. Через 24 часов после индукции острого некротического панкреатита патогенные эшерихии и протеи проникали в мезентериальные лимфоузлы, после 48 часов энтеробактерии и стафилококки выделялись из портальной крови, тканей поджелудочной железы, брюшинной полости. У 69% пациентов до операции выделено из тонкой кишки и идентифицировано 8 штаммов грамотрицательных микроорганизмов. Аналогичная микрофлора высеяна из патологических очагов у 57,4% пациентов в послеоперационном периоде.

**Вывод.** При остром некротическом панкреатите в верхних отделах пищеварительного тракта наблюдается выраженный дефицит автохтонной анаэробной микрофлоры, что приводит к чрезмерной колонизации патогенными и условно-патогенными микроорганизмами и способствует бактериальной транслокации.

**EN Bacterial overgrowth syndrome of upper parts of gastrointestinal tract in acute necrotizing pancreatitis**

**O. V. Rotar, I. V. Khomiak, V. P. Polioviy, V. I. Rotar**  
Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** acute pancreatitis, bacterial colonization, microflora, purulent septic complications, bacterial overgrowth syndrome

**Aim:** to study the changes in the microflora of the upper part of digestive tract during acute necrotizing pancreatitis.

**Material and methods.** Acute necrotizing pancreatitis was induced in 42 white rats; changes in the mucous microflora of the upper part of digestive tract were studied. Bacteriological examination of the contents of the proximal small intestine was performed in 42 patients with acute necrotic pancreatitis during gastrofibroscopy.

**Results and discussion.** Induction of acute necrotic pancreatitis was accompanied by impaired colonization

resistance of the intestinal mucosa due to the elimination of bifidobacteria and lactobacilli: the frequency of their growth from the mucosa decreased threefold ( $p < 0.01$ ), and the population level, respectively, by 25% ( $p < 0.05$ ) and by 36% ( $p < 0.02$ ). The mucosa was actively colonized by gram-negative pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria at high population level (3.07–5.39 lg CFU/g), which allowed this microflora to overcome the damaged intestinal barrier and translocate. Pathogenic *Escherichia* spp. and *Proteus* spp. were cultivated from the mesenteric lymph nodes in 24 hours; *Enterobacteria* spp. and *Staphylococci* spp. were isolated from portal blood, pancreatic tissue, and peritoneal cavity 48 hours after induction of acute pancreatitis. Eight strains of gram-negative microorganisms were identified in small intestine in 69% of patients before surgery. Similar microflora was cultivated from pathological foci in 57.4% of patients after surgery.

**Conclusion.** Severe deficiency of autochthonous anaerobic microflora occurred in the upper parts of the digestive tract in acute necrotizing pancreatitis, causing excessive colonization by pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms and promoting bacterial translocation.

# Ефективність протизапальної та метаболічної біорегуляції у комплексній терапії хронічного панкреатиту на тлі запальних змін органів гастродуоденальної зони

Н. О. Шевченко<sup>1</sup>, Л. С. Бабінець<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

**Ключевые слова:** хронічний панкреатит, протизапальна і метаболічна біорегуляційна терапія, запальні ураження органів гастродуоденальної зони, коморбідність, екзокринна недостатність підшлункової залози

**Вступ.** Клінічний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) характеризується поліморфізмом симптоматики, яка часто пов'язана із коморбідністю ХП з іншими ураженнями шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Часто це деструктивно-запальні процеси верхніх відділів ШКТ. Особливо така коморбідність притаманна пацієнтам з ХП молодого віку (до 45 років). Медико-соціальна актуальність даної проблеми пов'язана з тим, що упродовж останніх років спостерігається чітке зростання поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) в осіб молодого працездатного віку, хоча загострення хронічного процесу у разі «сприятливих умов» відбувається в усіх вікових категоріях. Розповсюдженість ХП серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,7%, причому серед хворих гастроентерологічного профілю, за різними даними, досягає 10,0% [1, 2, 3, 7, 9, 11, 12]. В Україні за 2006–2013 рр. показник розповсюдженості хвороб ПЗ на 10 тис. дорослого населення зріс на 56,8%. Щодо хронічних запальних уражень органів гастродуоденальної зони (ГДЗ), то хронічні гастрити, дуоденіти та інше вже багато років залишаються захворюваннями, що найбільш часто діагностують у нашій державі. Цікавим залишається той факт, що маніфестація запального процесу як у ПЗ, так і у слизовій оболонці (СО) ГДЗ починається з ушкоджувальної дії на органи одного або сукупності декількох етіологічних чинників, до яких належать неправильне харчування, зловживання алкоголем і тютюнопаління, рефлюкс жовчі при наявності жовчнокам'яної хвороби та дисфункції сфінктеру Одді, надмірне вживання деяких видів медикаментів (нестероїдні протизапальні засоби, деякі групи антибіотиків, кортикостероїди тощо), гіперпродукція пепсину та соляної кислоти і тривале знаходження у стані хронічного стресу [4, 5].

Поліетіологічність ХП, особливо в коморбідності з запальними явищами органів ГДЗ, багатоланковість

патогенезу і різноманітність клінічних проявів створюють суттєві труднощі при їх лікуванні, що обумовлені ще й віковими обмеженнями застосування низки лікарських засобів, а це вимагає перегляду їх дозування і термінів призначення. Виходячи із розуміння патогенетичних механізмів розвитку поліморфізму ХП і запалення СО органів ГДЗ можна припустити, що створення комплексної системи протизапальної і метаболічної терапії сприятиме підвищенню ефективності лікування даної категорії хворих [2, 14].

Цікавою і доцільною з цієї точки зору є біорегуляційна антигомотоксична терапія, яка має високий рівень успішної клінічної емпірики, достатньої доказовості, а також добру переносимість і прихильність пацієнтів. Для корекції клінічних порушень при ХП і ураженні СО ГДЗ було обрано сучасні біорегуляційні комплексні препарати – Траумель С (комплексний універсальний протизапальний засіб) і Убіхінон Композитум (комплексний біорегуляційний метаболік для корекції мітохондріальної дисфункції). Дія обраних препаратів обумовлена їх унікальним складом – речовинами рослинного та мінерального походження, які регулюють ферментні системи організму, покращують процеси клітинного дихання. Внаслідок таких особливостей складових препаратів забезпечуються імунокоригуюча, метаболічна, дезінтоксикаційна, антиоксидантна і протизапальна дії, що базуються на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій. Результатом зазначених біорегуляторних механізмів на клітинному рівні є багатofакторна метаболічна, дезінтоксикаційна, антиоксидантна та протизапальна дії, що мають високий рівень доказовості у клінічній та експериментальній медицині [1, 10, 13]. Крім того, унікальний склад і технологія створення біорегуляційних препаратів забезпечують ефект відсутності блокування захисних механізмів, особливо розвитку запалення, а також

Таблиця 1

Порівняльний аналіз клінічних симптомів і результатів ендоскопії пацієнтів з ХП у коморбідності із запальними змінами СО ГДЗ

Клініко-інструментальний показник	I група, 28,%		II група, n=22%	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Абдомінальний біль	22 78,57±7,57	3 10,71±5,95 $p_1 < 0,001$	18 81,82±8,22	9 40,91±10,48 $p_2 < 0,002$
Відрижка повітрям	14 50,00±9,45	6 21,43±7,89 $p_1 < 0,002$	15 68,18±9,93	11 50,00±10,66 $p_2 > 0,05$
Здуття живота	20 71,43±8,69	8 28,57±8,69 $p_1 < 0,003$	17 77,27±9,15	9 40,91±10,48 $p_2 < 0,002$
Пронос	18 64,29±9,05	5 17,86±7,37 $p_1 < 0,003$	13 59,09±10,73	9 40,91±10,73 $p_2 > 0,05$
Закреп	7 25,00±8,33	3 10,71±5,95 $p_1 > 0,05$	5 22,73±8,94	3 13,64±7,32 $p_2 > 0,05$
Ерозії СО ГДЗ	24 92,31±5,23	10 38,46±9,73 $p_1 < 0,001$	20 90,91±6,13	12 54,55±10,62 $p_2 > 0,05$

**Примітки:** p – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

приводять до розршення захисних механізмів, підтримки особистих захисних сил без додаткового фармакологічного навантаження на організм пацієнта з ураженням ПЗ і ШКТ [13]. Все наведене вище мотивувало провести дане дослідження.

**Мета:** дослідити ефективність курсу біорегуляційної протизапальної і метаболічної терапії на основі динаміки клінічних показників і параметрів екзокринної функції ПЗ і стану СО органів ГДЗ пацієнтів з ХП.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежили 50 хворих на ХП із зовнішньосекреторною недостатністю (ЗСН) ПЗ у фазі нестійкої ремісії у поєднанні із запальними захворюваннями СО ГДЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Одеського обласного клінічного медичного центру. Пацієнтів було рандомізовано на 2 групи. I група (28 пацієнтів середнім віком 40,25±1,34 року) отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ) – ферменти чистого панкреатину, інгібітори протонної помпи, спазмолітики або прокінетики (за необхідністю), підсилене ступеневим курсом біорегуляційної терапії, що включало парентеральний курс протизапального препарату Траумель С по 2,2 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень (наприклад, понеділок і четвер) і метаболіка Убіхінон Композитум по 2,2 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень (наприклад, вівторок і п'ятниця) № 5 кожного препарату з переходом на пероральне застосування Траумель С по 1 таблетці через 1 годину після їжі тричі на добу протягом 30 днів.

II група – 22 пацієнти (середнім віком 41,34±1,21 року) із ХП та супутнім загостренням у ГДЗ отримували тільки комплексне ЗЛ. Контрольну

групу склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком, статтю і соціальним статусом.

Діагноз ХП верифікували згідно із загальноприйнятими в клініці критеріями [6]. Для оцінки глибини ЗСН ПЗ використовували неінвазивний панкреатичний тест – вміст фекальної  $\alpha$ -еластизи, що визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Bioserv Eastase 1-Elisa [7, 12]. Оцінка – згідно із загальноприйнятими міжнародними критеріями: виражена ЗСН ПЗ –  $< 100$  мкг/г; середній ступінь –  $100 - 150$  мкг/г; легкий ступінь –  $150 - 200$  мкг/г; збережена функція ПЗ –  $> 200$  мкг/г [6]. Проводили також оцінку  $\alpha$ -амілази крові (за методом Караваєва) (норма –  $12,0 - 32,0$  мг/(г×мл)) і ліпази крові (ферментативно-колориметричним методом) – норма  $13,0 - 60,0$  Од/л. Дослідження стану СО органів ГДЗ проводили за допомогою фіброезофагогастроуденоскопії апаратом Olympus GIF-E (Японія) із наступним дослідженням біоптатів СО ГДЗ. Про ефективність лікування робили висновок за динамікою основних клінічних симптомів і вищеназаних показників у ході лікування двох груп порівняння.

**Результати та обговорення.** Результати дослідження дозволили встановити, що ступеневе застосування біорегуляційної терапії сприяло значному достовірному покращенню клінічних ознак ХП у коморбідності із запальними явищами у ГДЗ. Згідно із даними, що наведені у табл. 1, у пацієнтів I групи значно скоріше зменшилися прояви больового абдомінального синдрому ( $p_1 < 0,001$ ), майже третина хворих відчула зменшення епізодів диспепсичного синдрому у вигляді відрижки повітрям і здуття живота. Слід зазначити, що додавання до стандартного

Таблиця 2

Аналіз показників екскреторної функції ПЗ хворих на ХП у коморбідності з запальними явищами у СО ГДЗ

Показник екскреторної функції ПЗ	Здорові, n=20	I група, n=28,%		II група, n=22,%	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Амілаза крові, мг/(г×мл)	19,73±2,13	49,41±0,03	21,50±0,01* p <sub>1</sub> <0,05	51,18±0,02	43,22±0,04 p <sub>2</sub> >0,05
Ліпаза крові, Од/л	47,21±0,03	86,73±0,01	44,56±0,02* p <sub>1</sub> <0,05	62,43±0,03	57,31±0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Фекальна α-еластаза, мкг/г	228,7±8,73	163,57±0,13	216,11±0,09* p <sub>1</sub> <0,05	177,28±0,09	195,11±0,12 p <sub>2</sub> >0,05

**Примітки:** \* – різниця вірогідна порівняно з показниками в групі контролю (p<0,05–0,001); p – вірогідність відмінностей між дослідними групами до та після лікування (p<0,05).

лікування препаратів Траумель С і Убіхінон Композитум не виявило достатньо вищої ефективності на регуляцію випорожнень у порівнянні із ЗЛ (p<sub>1</sub>>0,05).

Аналіз результатів ендоскопічного дослідження, проведеного через 10 днів лікування, показав, що у пацієнтів I групи із додатковим призначенням біорегуляційної антигомотоксичної терапії спостерігалось більш швидке загоєння ерозій СО шлунка і стравоходу. Суттєво, що у 14 пацієнтів I групи залишились ерозії на СО стравоходу і шлунка, але вони були поодинокі. Тоді як у II групі лише у 3 пацієнтів СО ГДЗ через 10 днів стандартного лікування була рожевою, у решти пацієнтів відмічено наявність зливних і множинних ерозій.

Дослідження екскреторної функції ПЗ у хворих на ХП у коморбідності з запальними явищами у СО ГДЗ (табл. 2) встановило, що за рівнем амілази крові і фекальної α-еластази у пацієнтів на вході була наявна ЗСН ПЗ легкого ступеня. Встановлено, що запропонований лікувальний комплекс сприяв вірогідному збільшенню рівня фекальної α-еластази від легкого ступеня ЗСН ПЗ до нормальних показників, а також призвів до нормалізації рівня амілази та ліпази крові. У пацієнтів II групи покращення відбулося, однак показники фекальної α-еластази залишались на рівні ЗСН ПЗ легкого ступеня.

Таким чином, порівняльний аналіз динаміки результатів лікування у двох групах дослідження довів, що майже за всіма клінічними ознаками захворювання, даними ендоскопії та параметрами екзокринної функції ПЗ після проведеного лікування у групі із застосуванням курсу протизапальної і метаболічної біорегуляційної терапії результати були вірогідно кращими, ніж в групі ЗЛ. Середній термін нормалізації стану СО ГДЗ у групі із додатковим курсом біорегуляції становив 14,4±0,86 доби, тоді як в групі ЗЛ – 18,1±0,46 доби.

**Висновки.** Було доведено, що додаткове включення ступеневої біорегуляційної протизапальної (Траумель С) і метаболічної (Убіхінон Композитум) терапії за запропонованою схемою до ЗЛ достовірно більш ефективно (p 0,05–0,001) покращило клінічний перебіг захворювання, сприяло нормалізації екзокринної функції ПЗ, а також більш швидко нормалізувало стан СО органів ГДЗ – за 14,4±0,86 доби, тоді як у групі ЗЛ – за 18,1±0,46 доби.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальших дослідженнях плануємо проаналізувати стан ліпідного обміну хворих на ХП у коморбідності із запальними змінами органів ГДЗ і зв'язок його параметрів із якістю життя пацієнтів.

### Література:

1. Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Киев: Книга плюс, 2006. 248 с.
2. Бабінець Л. С., Криський О. І., Коваль Ю. В., Коцаба Ю. Я., Литвинюк Т. С. Оцінка клінічної симптоматики та загального стану хворих на хронічний панкреатит в амбулаторній практиці. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2011. С. 8.
3. Бабінець Л. С., Пінкевич З. Я. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту. *Здоров'я України*. 2013. № 4. С. 46–48.
4. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.47. Москва, 2009. 24 с.
5. Губергриц Н. Б. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и лечение. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3 (13). С. 24–32.
6. Губергриц Н.Б. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) M-ANNHEIM. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2008. № 1, Т. 2. С. 10–25.
7. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271. Клінічний протокол для надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит.
8. Co G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 266–273.
9. Etmad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 120, No 3. P. 682–707.

10. Inflammation Resolution. Dr. B. Seilheimer & Dr. M. Schultz (May 21, 2019).
11. Rutter K., Ferlitsch A., Sautner T. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis. *WJS*. 2010. Vol. 34, No 11. P. 2642–2647.
12. Sai J.K., Suyama M., Kubokawa Y., Watanabe S. Diagnosis of mild chronic pancreatitis (Cambridge classification): comparative study using secretin injection–

magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde pancreatography. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14, No 8. P. 1218–1221.

13. St. Laurent G., Toma I., Tackett M. et al. AB0080 Differential effects of tr14 versus diclofenac on pro-resolving lipid mediators revealed by rnaseq. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. Vol. 77. P. 1237–1238.
14. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1252–1261.

УДК 616.37-002.2:616.153

doi: 10.33149/vkr.2020.04.06

## UA Ефективність протизапальної та метаболічної біорегуляції у комплексній терапії хронічного панкреатиту на тлі запальних змін органів гастроудоденальної зони

Н. О. Шевченко<sup>1</sup>, Л. С. Бабінець<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, протизапальна і метаболічна біорегуляційна терапія, запальні ураження органів гастроудоденальної зони, коморбідність, екзокринна недостатність підшлункової залози

**Актуальність.** Клінічний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) характеризується поліморфізмом симптоматики, яка часто пов'язана із коморбідністю ХП з іншими ураженнями шлунково-кишкового тракту. Часто це деструктивно-запальні процеси верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Особливо така коморбідність притаманна пацієнтам з ХП молодого віку (до 45 років).

**Мета:** дослідити ефективність курсу біорегуляційної протизапальної і метаболічної терапії на основі динаміки клінічних показників і параметрів екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) і стану слизової оболонки органів гастроудоденальної зони (ГДЗ) пацієнтів з ХП.

**Матеріали та методи.** Обстежили 50 хворих на ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ у фазі нестійкої ремісії в поєднанні із запальними захворюваннями слизових оболонок ГДЗ. І група (28 пацієнтів середнім віком 40,25±1,34 року) отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ) — ферменти чистого панкреатину, інгібітори протонної помпи, спазмолітики або прокінетики (за необхідністю), підсилене ступеневим курсом біорегуляційної терапії, що включало парентеральний курс протизапального препарату Траумель С по 2,2 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень (наприклад, понеділок і четвер) і метаболіка Убіхінон Композитум по 2,2 мл внутрішньом'язово двічі на тиждень (наприклад, вівторок і п'ятниця) № 5 кожного препарату з переходом на пероральне застосування Траумель С по 1 таблетці через 1 годину після їжі тричі на добу протягом 30 днів. 22 пацієнти з ХП та супутнім загостренням у ГДЗ II групи (середнім віком 41,34±1,21 року) отримували тільки комплексне ЗЛ.

**Результати та обговорення.** Порівняльний аналіз динаміки результатів лікування у двох групах дослідження до-

вів, що майже за всіма клінічними ознаками захворювання, даними ендоскопії та параметрами екзокринної функції ПЗ після проведеного лікування у групі із застосуванням курсу протизапальної і метаболічної біорегуляційної терапії результати були вірогідно кращими, ніж в групі ЗЛ. Середній термін нормалізації стану слизової оболонки ГДЗ у групі із додатковим курсом біорегуляції становив 14,4±0,86 доби, тоді як в групі ЗЛ — 18,1±0,46 доби.

**Висновки.** Було доведено, що додаткове включення ступеневої біорегуляційної протизапальної (Траумель С) і метаболічної (Убіхінон Композитум) терапії за запропонованою схемою до ЗЛ достовірно більш ефективно ( $p < 0,05 - 0,001$ ) покращило клінічний перебіг захворювання, сприяло нормалізації екзокринної функції ПЗ, а також більш швидко нормалізувало стан слизової оболонки органів ГДЗ — за 14,4±0,86 доби, тоді як у групі ЗЛ — за 18,1±0,46 доби.

УДК 616.37-002.2:616.153

doi: 10.33149/vkr.2020.04.06

## RU Эффективность противовоспалительной и метаболической биорегуляции в комплексной терапии хронического панкреатита на фоне воспалительных изменений органов гастроудоденальной зоны

Н. А. Шевченко<sup>1</sup>, Л. С. Бабінець<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, противовоспалительная и метаболическая биорегуляционная терапия, воспалительные поражения органов гастроудоденальной зоны, коморбидность, экзокринная недостаточность поджелудочной железы

**Актуальность.** Клиническое течение хронического панкреатита (ХП) характеризуется полиморфизмом симптоматики, которая часто связана с коморбидностью ХП с другими поражениями желудочно-кишечного тракта. Часто это деструктивно-воспалительные процессы верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Особенно такая коморбидность присуща пациентам с ХП молодого возраста (до 45 лет).

**Цель:** исследовать эффективность курса биорегуляционной противовоспалительной и метаболической терапии на основе динамики клинических показателей

и параметров экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) и состояния слизистой оболочки органов гастродуоденальной зоны (ГДЗ) пациентов с ХП.

**Материалы и методы.** Обследовали 50 больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ в фазе нестойкой ремиссии в сочетании с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек ГДЗ. I группа (28 пациентов, средний возраст  $40,25 \pm 1,34$  года) получали общепринятое лечение (ОЛ) — ферменты чистого панкреатина, ингибиторы протонной помпы, спазмолитики или прокинетики (при необходимости), усиленное ступенчатым курсом биорегуляционной терапии, включавшим парентеральный курс противовоспалительного препарата Траумель С по 2,2 мл внутримышечно дважды в неделю (например, понедельник и четверг) и метаболита Убихинон Композитум по 2,2 мл внутримышечно дважды в неделю (например, вторник и пятница) №5 каждого препарата с переходом на пероральное применение Траумель С по 1 таблетке через 1 час после еды три раза в сутки в течение 30 дней. 22 пациента с ХП и сопутствующим обострением в ГДЗ II группы (средний возраст  $41,34 \pm 1,21$  года) получали только комплексное ОЛ.

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ динамики результатов лечения в двух группах исследования доказал, что почти по всем клиническим признакам заболевания, данным эндоскопии и параметрам экзокринной функции ПЖ после проведенного лечения в группе с применением курса противовоспалительной и метаболической биорегуляционной терапии результаты были достоверно лучше, чем в группе ОЛ. Средний срок нормализации состояния слизистых оболочек ГДЗ в группе с дополнительным курсом биорегуляции составил  $14,4 \pm 0,86$  суток, тогда как в группе ОЛ —  $18,1 \pm 0,46$  суток.

**Выводы.** Было доказано, что дополнительное включение ступенчатой биорегуляционной противовоспалительной (Траумель С) и метаболической (Убихинон Композитум) терапии по предложенной схеме в ОЛ достоверно более эффективно ( $p < 0,05 - 0,001$ ) улучшило клиническое течение заболевания, способствовало нормализации экзокринной функции ПЖ, а также быстрее нормализовало состояние слизистой оболочки органов ГДЗ — за  $14,4 \pm 0,86$  суток, тогда как в группе ОЛ — за  $18,1 \pm 0,46$  суток.

## EN Efficacy of antiinflammatory and metabolic bioregulation in complex therapy of chronic pancreatitis with the inflammatory changes of gastroduodenal zone organs

N. O. Shevchenko<sup>1</sup>, L. S. Babinets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, antiinflammatory and metabolic bioregulatory therapy, inflammatory lesions of the gastroduodenal zone, comorbidity, exocrine pancreatic insufficiency

**Background.** The clinical course of chronic pancreatitis (CP) is characterized by symptomatic polymorphism, which is often associated with comorbidity of CP with other lesions of the gastrointestinal tract. Destructive-inflammatory processes of the upper gastrointestinal tract are very common. Such comorbidity is especially typical for young patients with CP (up to 45 years).

**The aim** is to study the effectiveness of bioregulatory anti-inflammatory and metabolic therapy based on the dynamics of clinical indices and parameters of exocrine pancreatic function and the condition of the mucous membrane of the gastroduodenal zone of patients with CP.

**Materials and methods.** We examined 50 patients with CP with exocrine insufficiency in the phase of unstable remission in combination with inflammatory diseases of the mucous membranes of the gastroduodenal zone. Group 1 (28 patients, age  $40.25 \pm 1.34$  years) received conventional treatment (CT) — pure pancreatin enzymes, proton pump inhibitors, antispasmodics or prokinetics (if necessary), enhanced by a step-by-step course of bioregulatory therapy, including parenteral course of anti-inflammatory drug Traumel C 2.2 ml intramuscularly twice a week (e.g., Monday and Thursday) and metabolic Ubiquinone Compositum 2.2 ml intramuscularly twice a week (e.g., Tuesday and Friday) № 5 each drug with the transition for oral administration of Traumel C per 1 tablet 1 hour after meals three times a day for 30 days. 22 patients with CP and concomitant exacerbation in gastroduodenal zone group 2 (age  $41.34 \pm 1.21$  years) received only complex CT.

**Results and discussion.** A comparative analysis of the dynamics of treatment outcomes in the two study groups showed that almost all clinical signs of the disease, endoscopy and exocrine pancreatic function after treatment in the group using anti-inflammatory and metabolic bioregulatory therapy results were significantly better than in CT group. The mean time to normalization of mucous membranes of gastroduodenal zone in the group with an additional course of bioregulation was  $14.4 \pm 0.86$  days, while in the group of CT —  $18.1 \pm 0.46$  days.

**Conclusion.** It was proved that the additional inclusion of step-by-step bioregulatory antiinflammatory (Traumel C) and metabolic (Ubiquinone Compositum) therapy according to the proposed scheme to the CT significantly more effectively ( $p < 0.05 - 0.001$ ) improved the clinical course of the disease, contributed to the normalization of exocrine pancreatic function, as well as more quickly normalized the condition of the mucous membrane of the gastroduodenal zone — during  $14.4 \pm 0.86$  days, while in the group of CT — during  $18.1 \pm 0.46$  days.

# Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе

**Т. Н. Христин**

Черновицкий национальный университет им. Юрия Федьковича, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, диагностика, фармакотерапия, ингибиторы протонной помпы, Улсепан, прогноз, осложнения

Диагностика всей группы гастроэнтерологических заболеваний представляет определенные трудности в связи с наличием у большинства пациентов диспепсического и болевого синдромов. Исходя из этого, знание особенностей этиологических и патогенетических моментов, клинической картины (особенностей симптоматики, вплоть до так называемых малых симптомов) и объективных методов исследования является важным как в диагностике, лечении, так и прогнозе заболевания (в том числе при сочетании с другими заболеваниями внутренних органов).

Общеизвестно, что в клиническом понимании хронический панкреатит (ХП) — это динамическая плохо поддающаяся диагностике болезнь, эволюция которой обусловлена прогрессированием деструкции ткани поджелудочной железы (ПЖ) и возникновением локальных осложнений. Существует и другое определение заболевания, обусловленное синдромным подходом. ХП — это патологический фиброзно-воспалительный синдром у лиц с генетическими внешними или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического процесса в ответ на повреждение паренхимы ПЖ или стресса [3]. Только динамическое наблюдение за больными позволяет определить факторы, темп прогрессирования, стадию, характер заболевания, от чего зависит интенсивность лечебных мероприятий.

## Нюансы диагностики

Прием алкоголя является наиболее частой причиной развития и рецидивов ХП. Несмотря на то, что заболевание развивается только у 15% пьющих, риск его развития возрастает по мере увеличения объема и длительности приема алкогольных напитков. У большинства начальные признаки ХП возникают через 10–15 лет употребления алкоголя в дозе 150 мл и более в сутки. Предрасполагающим фактором у данной категории лиц является прием пищи, богатой жирами, белком и бедной антиоксидантами и микроэлементами. Под влиянием алкоголя секретуруется панкреатический сок с избыточным

содержанием белка и низкой концентрацией в нем бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют внутрисекреторические протоки. Обструкция протоков способствует их разрывам, активации ферментов и аутолизу ткани ПЖ. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность антиоксидантной системы, в результате чего образуются свободные радикалы, ответственные за развитие некрозов и воспаления с последующим формированием фиброза и жирового перерождения ткани ПЖ, способствуя панкреатоксичности. В формировании фиброза принимают участие фибробласты и фиброциты, отвечающие за секрецию внеклеточного матрикса в интерстиции. При обострении воспалительного процесса панкреатические звездчатые клетки активируются и становятся основным компонентом, определяющим фиброзирование ПЖ. В активации звездчатых клеток принимает участие цитокиновый механизм (к примеру, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8). Надо отметить, что при ХП активация звездчатых клеток запускает формирование стресс-индуцированного механизма образования фиброзных волокон с ремоделированием белков цитоскелета. Важным является понимание, что панкреатические звездчатые клетки выполняют как функцию синтеза (поддерживая сохранение структуры ткани), так и деградацию внеклеточного матрикса (определяя характер прогрессирования фиброза при интенсивной активации). К настоящему времени описан ряд молекулярных сигнальных путей в активации панкреатических звездчатых клеток с участием регулирующей роли генов (к примеру, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном *SMAD* ( $TGF-\beta/SMAD$ )). Следовательно, большое значение имеют генетические исследования по выявлению панкреатит-ассоциированных генных мутаций, поскольку расшифровка позволит не только существенно изменить наши представления о проблеме заболевания,

но и определить новые направления в патогенетическом подходе к лечению панкреатитов [1].

В этиологии, патогенезе и клинике ХП определенное значение имеет повышение давления в главном панкреатическом протоке в результате его обструкции, стеноза фатерова сосочка или дуоденальной гипертензии. При панкреатической гипертензии нарушается целостность протоков, активируются интрапанкреатические протоки, повреждается паренхима и формируется воспалительный процесс выше места обструкции (обструктивный панкреатит). Ведущим фактором риска развития данной формы панкреатита является патология желчного пузыря и желчных путей [4]. При этом большое значение в развитии имеет внутрипанкреатическая активация ферментов сока ПЖ в результате регургитации в ее протоки желчи и содержимого двенадцатиперстной кишки, что чаще наблюдается при желчнокаменной болезни, билиарной и дуоденальной гипертензии. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в ПЖ.

Одним из независимых факторов развития ХП является курение табака, которое снижает секрецию бикарбонатов панкреатического сока и предрасполагает к формированию кальцинов в протоках, что является еще одним механизмом развития острого течения обструктивного ХП.

Более редкими причинами развития ХП считаются муковисцидоз (чаще у детей), гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, гидрохлоротиазид и др.), токсические вещества, метаболический ацидоз, белковая недостаточность, уремия, гормональные и микроциркуляторные расстройства, инфекции, травмы (в том числе и послеоперационные). Доказано, что многие экзогенные факторы, в том числе и некоторые лекарства, способны активизировать протеолитические ферменты в протоках ПЖ одновременно с повреждением ее ткани [8].

В клинической практике следует учитывать, что конечным патогенетическим механизмом развития ХП является аутолиз ткани ПЖ в результате активации собственных протеолитических ферментов (трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы, щелочной фосфатазы и фосфолипазы А) с развитием в ней отека, некроза, инфильтрации и фиброза [6]. Выход панкреатических ферментов в кровь приводит к деструктивным изменениям в органах и тканях (почках, легких, центральной нервной системе) и жировым некрозам, приводящим к летальности.

На сегодняшний день в гастроэнтерологии детально изучены структурно-функциональные изменения ПЖ как в норме, так и при различных патологических состояниях. Меньше внимания, на наш взгляд, уделяется возрастным изменениям, хотя возрастная деструкция органа начинается уже после 40 лет. Сначала преобладают изменения со стороны сосудов — гиперплазия внутренней эластической мембраны, периваскулярный фиброз, что способствует сужению или облитерации части сосудов. Развивается склероз

стенок протоков, их облитерация, пролиферация эпителия, кистозное перерождение и нарушение выделения секрета, уменьшается величина конечных секреторных отделов долек. В дальнейшем возникает атрофия ряда ацинарных клеток, их гибель и замещение соединительной тканью с развитием междолькового и внутридолькового фиброза. Увеличивается в объеме жировая ткань. В старческом возрасте паренхиматозные элементы остаются только в центральных отделах железы в виде разной величины очагов, расположенных около крупных выводных протоков. Соответственно общее количество ацинарной ткани снижается до 30–40% от начального объема. Исходя из приведенного, с возрастом развивается гипоферментный панкреатит: снижается секреция и активность липазы, трипсина, амилазы, содержание бикарбонатов и объем сока. К тому же уменьшается количество и активность  $\beta$ -клеток островкового аппарата ПЖ и число рецепторов к инсулину, развивается инсулинорезистентность с последующим нарушением углеводного, жирового и белкового обмена. Возрастные морфофункциональные изменения в структуре ПЖ определенным образом влияют на клиническое течение ХП. Отмечено, что у молодых людей (до 35 лет) заболевание протекает тяжелее, с более выраженным болевым синдромом, снижением массы тела, частым рецидивированием, развитием функциональных нарушений других органов пищеварения, а также внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ.

У пожилых снижается толерантность к пищевой нагрузке, возникают тяжесть, распирание, метеоризм, нарушение стула даже при скудном «диетическом» рационе. Значение в возникновении симптомов имеет также и объем потребляемой пищи — небольшой объем достаточен для насыщения (причиной могут быть нарушения не только секреторной, но и моторно-эвакуаторной функции желудка). У людей пожилого и старческого возраста течение заболевания характеризуется частыми явлениями желудочной и кишечной диспепсии, сочетанием с ИБС, гипертонической болезнью, патологией опорно-двигательного аппарата. Параллельно развивается ишемическая энтеропатия, характеризующаяся атрофией ворсинок, дистрофией слизистой оболочки тонкой кишки [9], что проявляется определенной стадией трофологического синдрома, внешнесекреторной недостаточностью ПЖ вплоть до развития синдрома мальдигестии и мальабсорбции.

В последние годы в клинику внутренних болезней введен термин «липидный дистресс-синдром», изменения при этом носят системный характер и сопровождаются повреждениями со стороны органов-мишеней. Он складывается из следующих заболеваний: ИБС, абдоминальный ишемический синдром, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестероз желчного пузыря, ЖКБ, жировой гепатоз, липогенный панкреатит. В развитии данного состояния приобретает значение формирование «липидной триады» (активация липаз, фосфолипаз, затем активация детергентного воздействия избытка жирных кислот и фосфолипидов на мембраны

и активация перекисного окисления липидов) [7]. Надо отметить, что частота стеатоза ПЖ у взрослого населения в общей популяции составляет до 35%. Факторами риска являются возраст, метаболический синдром, ожирение, гиподисфункция щитовидной железы, сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертриглицеридемия (генетически обусловленная или вторичная). Для стеатоза ПЖ характерно бессимптомное течение. Чаще всего диагноз устанавливается по данным ультразвукового исследования.

Таким образом, возрастные инволюционные и биохимические изменения со стороны различных органов и систем способствуют полиморбидности течения и при отсутствии у врача соответствующих знаний могут ошибочно расцениваться как проявление той или иной патологии, в результате чего проводятся все новые и новые обследования, а в ряде случаев назначается неоправданное лечение.

Клиническая картина ХП состоит из трех основных синдромов: абдоминальная боль, нарушение процесса пищеварения и нарушение углеводного обмена. Болевой синдром является ведущим в клинике ХП, определяющим клиническую форму заболевания, качество жизни больного и тактику терапии. Причины и механизмы развития абдоминальной боли при ХП многообразны, что следует учитывать в дифференциальной диагностике и при подборе адекватной патогенетической и симптоматической терапии.

Наиболее частыми являются боли, обусловленные воспалительным процессом в ПЖ, которые связаны с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутрипроточного, внутритканевого давления, а также с поражением нервных окончаний. Боли постоянные, локализируются в центре эпигастриальной области, иррадиируют в спину, не зависят от приема пищи, спонтанно затихают или значительно уменьшаются через 5–7 дней после начала обострения, лучше купируются анальгетиками (спазмолитики менее эффективны). Если в патологический процесс вовлекается только паренхима ПЖ при сохранной проходимости протока и нервных окончаний, болевой синдром в течение длительного времени может отсутствовать.

Боли при наличии обструкции панкреатических протоков (камни, рубцы, белковые преципитаты), а также при развитии псевдокист и кист обусловлены повышением в них давления. Они, как правило, опоясывающие, приступообразные, возникают во время или сразу после приема пищи, нередко сопровождаются тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Эти боли уменьшаются после приема спазмолитиков и препаратов, снижающих панкреатическую секрецию.

Патогенетически боль обусловлена развитием панкреатического неврита, при котором в воспалительный и фибротический процесс вовлекаются внутрипанкреатические нервные образования и в зоне воспаления увеличивается количество сенсорных нервных окончаний. Боль носит интенсивный, постоянный характер, иррадиирует в спину, продолжается более недели, заставляет больного принимать вынужденное положение — сидя, обхватив

руками колени, с наклоном вперед, чтобы снизить давление на нервные окончания; уступает только мощной анальгезирующей терапии.

У некоторых пациентов болевой синдром может быть обусловлен повышением давления в гепатобилиарной системе в результате сдавливания общего желчного протока (отек и фиброз, киста или псевдокиста головки ПЖ) или стеноза большого дуоденального сосочка. Боль характеризуется локализацией в правом верхнем квадранте живота с иррадиацией в правую лопатку, усилением после еды. Иногда болевой синдром сочетается с симптомами рецидивирующего холангита (лихорадка, озноб, желтуха, лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

Причиной абдоминальной боли может явиться переход воспалительного процесса на ткань двенадцатиперстной кишки с развитием фиброза, дуоденального стеноза, связанного со сдавливанием двенадцатиперстной кишки увеличенной головкой или псевдокистой ПЖ. Боль усиливается после еды и/или проявляется симптомами частичной кишечной непроходимости.

У значительной части больных болевой синдром может быть связан с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, которая приводит к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке и в конечном счете к повышению давления в двенадцатиперстной кишке. Данные боли возникают сразу после еды, локализируются по ходу двенадцатиперстной кишки, уменьшаются после отрыжки, отхождения газов и рвоты, нередко сопровождаются горечью и неприятным привкусом во рту. Для дуоденальной гипертензии характерно наличие урчания и болезненности, а также появление тошноты при пальпации по ходу двенадцатиперстной кишки [5].

Мы привыкли считать, что под внешнесекреторной недостаточностью понимается в основном ферментная недостаточность, забывая о нарушениях бикарбонатного соотношения и объема сока. Тем не менее, исходя из современных позиций, длительное закисление желудочного содержимого и двенадцатиперстной кишки также вызывает нарушения эктобиологической деятельности ПЖ. Следует учитывать, что у больных ХП имеется определенный разброс значений интрагастрального рН (у 35,2% пациентов установлена гиперацидность, а у 46,2% — гипоацидность). Оказалось, что при гиперацидности интенсивность болевого синдрома достоверно выражена (в сравнении с другими группами больных). Болевой синдром приступообразный, с локализацией в эпигастрии или подреберьях, возникает чаще во второй половине дня или ночи, сочетается с хеликобактериозом (в молодом возрасте). При гипоацидности чаще доминирует диспепсический синдром, проявляющийся изжогой, тошнотой, гиперсаливацией.

Изучение суточных рН-грамм позволило выделить феномен спонтанного ночного ощелачивания у больных ХП, который при гиперацидном состоянии менее длительный по времени, но больший по глубине. Кроме того, существует феномен постпрандиального (после приема пищи) ощелачивания, дающий возможность установить, каков процесс

пищеварения у больного при ХП, особенно при внешнесекреторной недостаточности. При этом могут образоваться «ножницы» — когда выделение хлористоводородной кислоты в желудке повышается вследствие стимулирующего влияния пищи, а рН сока изменяется в сторону снижения (обусловленного буферными свойствами пищи), что позволяет дифференцированно подойти к назначению антисекреторной терапии.

Примечательно, что одной из причин болевого синдрома может быть наличие регионарного мезаденита (тупые, сверлящие боли слева выше пупка, часто возникающие или усиливающиеся во время ходьбы и при физических нагрузках, болезненность по ходу брыжейки тонкой кишки), сочетающегося с той или иной стадией дисбактериоза или степенью синдрома избыточного бактериального роста [11]. При синдроме избыточного бактериального роста вследствие цитотоксического воздействия энтеропатогенной кишечной палочки, бактероидов, энтерококков, фузобактерий повреждаются энтероциты, развивается продуктивное воспаление, атрофия слизистой оболочки и нарушение барьерной функции кишечной стенки, увеличивается ее проницаемость. При этом ферменты бактериальных агентов инактивируют и разрушают ферменты пищеварительных соков (в том числе и сока ПЖ). Нарушается ферментация нутриентов у больных ХП при одновременном напряжении внешнесекреторной функции ПЖ. Нарушается гидролиз и всасывание нутриентов, нарастают проявления брожения либо гниения, ухудшается всасывание воды и электролитов. Клинически у больных повышается интенсивность абдоминальной боли, нарастают признаки общей интоксикации, возможно образование абсцессов вплоть до развития хронического септического состояния.

Следовательно, внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке [10]. Экзокринная панкреатическая недостаточность может быть первичной, когда снижается продукция панкреатических ферментов, и вторичной, при которой продукция ферментов сохраняется, однако они или не поступают в кишечник, или не функционируют в нем. Данные механизмы необходимо учитывать при назначении ферментных препаратов с целью коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ, поскольку синдром избыточного бактериального роста значительно нивелирует эффект заместительной ферментной терапии.

При снижении объема продуцируемых ферментов более чем на 90% возникают клинические признаки экзокринной недостаточности ПЖ: диарея, стеаторея, снижение массы тела. Панкреатическая недостаточность легкой и средней степени тяжести, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. При выраженной панкреатической недостаточности возникает диарея — от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный с жирным блеском. Однако если больной уменьшает прием жирной пищи или в терапии использует панкреатические

ферменты, то стеаторея уменьшается и даже может исчезнуть. Значительно реже у больных ХП наблюдается водянистая диарея, возникновение которой обусловлено несколькими механизмами. Главным можно считать нарушение секреции бикарбонатов, что влечет за собой снижение интрадуоденального рН (согласно данным рН-метрии), преципитацию и деконъюгацию желчных кислот, нарушение всасывания жирных кислот и микробное гидроксидирование последних, что способствует развитию секреторной диареи за счет активации цАМФ энтероцитов. Определенную роль играет нарушение гидролиза углеводов в результате дефицита амилазы, что создает соответствующие условия для бактериального расщепления углеводов с образованием осмотически активных компонентов и развитием осмотической диареи, которая может быть обусловлена также сопутствующими заболеваниями. Следует подчеркнуть, что для повышения эффективности заместительной ферментной терапии необходимо включать соответствующий комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию моторики, микрофлоры и рН тонкой кишки, а также проходимости панкреатобилиарных путей.

У многих больных при снижении внешнесекреторной функции ПЖ отмечается снижение массы тела, что может быть связано не только с ферментной недостаточностью железа, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике (синдром мальассимиляции), но и с ограничением объема принимаемой пищи из-за болевого синдрома.

У части больных ХП возникает дефицит витамина В<sub>12</sub> в результате нарушения отщепления последнего от внутреннего фактора панкреатическими протеазами. Однако клинические признаки недостаточности витамина В<sub>12</sub> встречаются редко, так как назначение ферментных препаратов и продуктов, богатых этим витамином, очень быстро компенсирует данные нарушения. Дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) наблюдается редко и преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей. Клинические проявления гиповитаминозов полиморфны: у больных появляется склонность к кровоточивости, снижение адаптации зрения к темноте, остеопорозы и др.

При хроническом алкогольном панкреатите имеются особенности болевого синдрома, о которых следует помнить. Выделяют два типа боли (тип А и тип В). Тип А соответствует коротким (рецидивирующим) панкреатическим атакам продолжительностью менее 7 дней, с длительными периодами между ними (несколько месяцев и более). Боль интенсивная (что требует госпитализации) и характеризуется чаще всего атакой острого панкреатита. Тип В характеризуется длительными периодами болевого синдрома (более 2 месяцев) или монотонностью, боль постепенно нарастает, периодически возникает необходимость в госпитализации. Причиной таких болей могут быть псевдокисты ПЖ, холестаза и гипертензия протока ПЖ.

Расстройства углеводного обмена при ХП выявляются примерно у 1/3 больных, и только у половины из

них наблюдаются клинические признаки СД. Считается, что в основе развития данных нарушений лежит поражение всех клеток островкового аппарата ПЖ, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Кроме этого, при ХП необходимо помнить, что наличие ацинарно-островково-ацинарной оси позволяет гормонам ПЖ влиять на внешнесекреторную функцию ПЖ за счет мембранных контактов (паракринный путь воздействия) и наличия специальных сигнальных путей между панкреатическими клетками. Не исключаются и локальные воздействия конечных продуктов метаболизма эндо- и экзокринной паренхимы. Ацинарно-островково-ацинарная ось обеспечивает утилизацию глюкозы с помощью инсулинозависимого механизма (в мышечной и жировой ткани) и амилазозависимого механизма (в кишечнике с участием микробиоты). При этом считается, что амилаза ограничивает секрецию инсулина, направляя глюкозу из крови в кишечник, а кишечная амилаза снижает абсорбцию глюкозы, уменьшая высвобождение инсулина. Следовательно, панкреатические ферменты, используя ацинарно-островково-ацинарную ось, способны контролировать продукцию и выделение инсулина в ответ на изменение уровня гликемии при панкреатитах. Важно помнить, что осуществляется данный механизм с помощью рецепторов, находящихся на апикальной и базолатеральной поверхности энтероцитов. К тому же рядом авторов продемонстрировано, что высокая активность эндогенной амилазы в крови ассоциирована с улучшением гомеостаза глюкозы, а низкая ее концентрация ассоциирована с риском формирования инсулинорезистентности, метаболических нарушений [15].

У больных ХП, кроме паракринных эффектов гормонов и активных пептидов ПЖ, возможными механизмами влияния на обмен веществ можно считать влияние гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников, половых гормонов. Это объясняет особенности течения «панкреатогенного» СД: склонность к гипогликемии, редкая потребность в инсулине, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других осложнений.

Следовательно, рассматривая вопросы формирования тех или иных синдромов при ХП, мы должны оценить, каким образом изменяется связь между экзокринной и эндокринной частями ПЖ, существующая в норме; каким образом центральные и периферические органы внутренней секреции реагируют на течение ХП, количественно и качественно изменяя свою обычную секрецию; как при данном заболевании организм адаптируется к условиям изменчивости внутренней и внешней среды; какую роль играют эндокринные органы в возникновении, прогрессировании и рецидивировании ХП; какое место занимает ПЖ в цепи эндокринной регуляции при ХП в каждой конкретной ситуации. Такая оценка позволит правильно назначить лечение и проводить реабилитацию пациентов.

Кроме перечисленных болевого, диспепсического синдромов, синдрома внешнесекреторной

недостаточности, эндокринных нарушений (касающихся в основном углеводного обмена), ХП может сопровождаться аллергическим синдромом. Патогенез заключается в уменьшении степени ферментативной обработки химуса в результате гельминтозной интоксикации и медикаментозных вмешательств, наличия синдрома избыточного бактериального роста, толстокишечного дисбиоза. Аллергия усугубляет течение заболевания, провоцирует острые атаки [2].

Следует помнить и о синдроме воспалительной и ферментной интоксикации, который наблюдается при гиперферментных панкреатитах и дисбиозе (как тонко-, так и толстокишечном), который характеризуется общей слабостью, гипотензией, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом и повышением СОЭ (что может свидетельствовать о выраженном интоксикационном синдроме). Параллельно очень часто может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, проявляющийся нарушением сердечного ритма, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, а также геморрагическим синдромом.

### **Особенности фармакотерапии: выбор ингибитора протонной помпы**

Подбирая медикаментозную терапию больным ХП, помимо купирования болевого синдрома и назначения заместительной ферментной терапии необходимо обратить внимание на особенности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Согласно рекомендациям НаPanEU (2017), включение ИПП в схему лечения больных ХП оправдано при недостаточном клиническом ответе на терапию инициальными стандартными дозами ферментных препаратов для ингибирования секреции соляной кислоты [14]. В таком случае, помимо 2–3-кратного увеличения дозировки ферментных препаратов, европейские эксперты рекомендуют прибегнуть к назначению ИПП [14]. Кислотосупрессия позволяет улучшить самочувствие и нормализовать переваривание жиров при ХП. Несмотря на предусмотренную возможность применения ИПП, эксперты НаPanEU не сформулировали четких рекомендаций в отношении выбора конкретного представителя этой группы, предоставив практическим врачам самостоятельно определиться с подбором оптимального кислотосупрессивного средства.

Многие зарубежные и отечественные ученые особо выделяют один ИПП, характеризующийся достаточно высокой биодоступностью, эффективностью и безопасностью — пантопразол. К преимуществам этого ИПП относят целый ряд фармакологических особенностей:

- отсутствие зависимости между сывороточной концентрацией и принятой дозой препарата;
- быстрая активация пролекарства в кислой среде с последующим замедлением этого процесса при достижении pH 5,1;
- минимальная афинность к системе цитохрома P450 [16];
- образование прочной связи с K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-АТФазой и длительное ингибирование желудочной секреции по сравнению с другими ИПП [20].

Наиболее значимыми клиническими преимуществами пантопразола являются достаточная кислотосупрессия, снижение вероятности гастродуоденальных кровотечений (отношение шансов (ОШ) 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,94;  $p=0,03$ ) [18], минимальный риск лекарственных взаимодействий, высокая специфичность действия.

Пантопризол известен как максимально безопасный препарат из группы ИПП: он не влияет на уровень магния в сыворотке крови и моче [23], что делает возможным назначение этого ИПП у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД, а также хроническим алкогольным панкреатитом, для которого характерна гипомagneмия [12], тогда как восстановление сывороточной концентрации магния способствует быстрому купированию клинических проявлений панкреатита [21]. Кроме того, по данным широкомасштабного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ( $n=71\,742$ ), длительный прием пантопризола (более 90 дней) не сопровождается развитием гипонатриемии (скорректированное ОШ (сОШ) 0,81; 95% ДИ 0,62–1,05) по сравнению с омепразолом (сОШ 1,04; 95% ДИ 0,97–1,11), рабепразолом (сОШ 3,34; 95% ДИ 0,84–11,43), эзомепразолом (сОШ 1,12; 95% ДИ 0,94–1,33) [13]. Дополнительным преимуществом пантопризола, имеющим особую значимость при ХП, может стать наличие у этого препарата противовоспалительных свойств: согласно результатам экспериментального исследования, введение пантопризола ассоциируется с достоверным снижением уровня экспрессии провоспалительных факторов, ингибированием активности RHOA/ROCK-сигнального пути и активности клеточного апоптоза, а также уменьшением выраженности патологических изменений в легких и почках крыс, больных сепсисом [24].

В последнее время многие исследователи указывают на возможность развития разнообразных побочных действий на фоне терапии ИПП, в том числе инфекции *Clostridium difficile* [19], рака различной локализации [22]. Однако авторы одного недавно опубликованного крупномасштабного РКИ убедительно опровергли эти утверждения в отношении пантопризола [17]. В рамках данного трайла стабильных пациентов с сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями периферических сосудов подвергали двойной рандомизации: первоначально участников рандомизировали для приема пантопризола (40 мг/сут,  $n=8791$ ) или плацебо ( $n=8807$ ), а затем для комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой, монотерапии ривароксабаном или ацетилсалициловой кислотой. В ходе трайла исследователи каждые 6 месяцев на протяжении в среднем 3,01 года анализировали случаи развития пневмонии, инфекции *S. difficile* и других кишечных инфекций, возникновения переломов, атрофии желудка, хронической болезни почек, СД, хронического обструктивного заболевания легких, деменции, сердечно-сосудистой

патологии, рака, а также оценивали частоту госпитализации, уровень смертности от всех причин. Ученые констатировали отсутствие достоверных межгрупповых отличий между сформированными группами, за исключением кишечных инфекций, которые развивались несколько чаще на фоне приема пантопризола по сравнению с плацебо (1,4% vs 1,0%; соответственно; ОШ 1,33; 95% ДИ 1,01–1,75). Основываясь на полученных данных, исследователи резюмировали, что непрерывный 3-летний прием пантопризола не ассоциирован с развитием какого-либо из вышеперечисленных побочных действий, за исключением незначительного повышения риска кишечных инфекций [17]. Все представленные данные определяют целесообразность назначения пантопризола больным ХП при наличии показаний для проведения дополнительной кислотосупрессивной терапии.

Среди множества генерических пантопризолов, представленных на фармацевтическом рынке Украины, особо выделяется Улсепан (компания World Medicine). Улсепан отличают высокое европейское качество, наличие нескольких лекарственных форм, экономическая доступность. Кишечно-растворимые таблетки и флаконы Улсепана содержат одинаковую дозу пантопризола — 40 мг. Улсепану присущи мощное антисекреторное действие, хорошая переносимость, сочетаемость со многими лекарственными средствами, высокий профиль безопасности, что позволяет его широко применять в гастро- и панкреатологии у больных с различной сопутствующей патологией. Высокая приверженность пациентов к терапии Улсепаном обусловлена удобством его применения (однократно в течение суток), маленьким размером таблеток и возможностью сочетанного приема с другими лекарственными средствами.

### **Прогноз: что следует учитывать?**

И наконец, в прогнозе и лечении больных ХП большое значение имеет синдром сдавливания соседних с ПЖ органов, который чаще всего клинически проявляется при отеке головки, кистах и раке ПЖ. В таких случаях возникают желтуха, дуоденостаз или кишечная непроходимость. Редко развивается спленомегалия (при тромбозе или сдавливании селезеночной вены) и синдром подпеченочной портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и панкреатический асцит).

ХП — непростое заболевание, проблемами диагностики и лечения которого на протяжении многих лет занимаются различные специалисты: ученые, ведущие эксперты-панкреатологи, гастроэнтерологи и врачи общей практики. Несмотря на это, рассмотрение нюансов диагностического поиска и ведения больных ХП остается актуальным и в настоящее время. Назначая медикаментозную терапию пациентам с ХП, следует учитывать наличие показаний к применению ИПП. Оптимальным кислотосупрессивным препаратом для больных этой патологией может быть пантопризол (Улсепан).

**Литература:**

1. Вьон Т. И., Пасиешвили Л. М. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 52–59.
2. Гонцарюк Д. О., Федів О. І. Гастроентерологія: питання етіології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики хронічного панкреатиту. Чернівці, 2020. 142 с.
3. Гонцарюк Д. О., Ферфецька К. В., Кузик Ф. В., Піц Л. О. Алергічні прояви при хронічному панкреатиті. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 2. С. 75–80.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., Ярошенко Л. А., Юрьева А. В., Рахметова В. С. Новости европейской панкреатологии (по материалам Европейского Клуба Панкреатологов). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 6–16.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В., Супрун А. А. Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности ПЖ). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 4–14.
6. Крилова О. О. Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 32–38.
7. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилова А. А. Диагностика стеатоза ПЖ у лиц с ожирением. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 30–33.
8. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості. *Здоров'я України*. 2018. № 47. С. 48–51.
9. Христин Т. Н., Гонцарюк Д. А. Дисбиоз как синдром: возможности коррекции. *Участковый врач*. 2018. № 10. С. 30–33.
10. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 20–27.
11. Циммерман Я. С. Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 44–53.
12. Agus Z. S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016. Vol. 25, No 4. P. 301–307.
13. Falhammar H., Lindh J. D., Calissendorff J., Skov J., Nathanson D., Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur. J. Intern. Med*. 2019. Vol. 59. P. 65–69.
14. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. 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.
15. Mandel A. L., Breslin P. A. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J. Nutr*. 2012. Vol. 142. P. 853–858.
16. Mathews S., Reid A., Tian C., Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2010. Vol. 3. P. 11–16.
17. Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J. et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157, No 2. P. 403–412. e5.
18. Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J. et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157, No 3. P. 682–691. e2.
19. Park Y. H., Seong J. M., Cho S. et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of Clostridium difficile infection: a hospital cohort study. *J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 54, No 12. P. 1052–1060.
20. Sachs G., Shin J. M., Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion [published correction appears in *Curr Gastroenterol Rep*. 2011. Vol. 13, No 1. P. 110]. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2010. Vol. 12, No 6. P. 437–447.
21. Schick V., Scheiber J. A., Mooren F. et al. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut*. 2014. Vol. 63, No 9. P. 1469–1480.
22. Tvingsholm S. A., Dehlendorff C., Østerlind K., Friis S., Jäätelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int. J. Cancer*. 2018. Vol. 143, No 6. P. 1315–1326.
23. Uyar S., Dolu S., Yolcular B. et al. Short-term effect of high-dose pantoprazol on serum and urinary magnesium levels. *Clin. Lab*. 2018. Vol. 64, No 3. P. 263–268.
24. Yan X. X., Zheng A. D., Zhang Z., Pan G. C., Zhou W. Protective effect of pantoprazole against sepsis-induced acute lung and kidney injury in rats. *Am. J. Transl. Res*. 2019. Vol. 11, No 8. P. 5197–5211.

# Улсепан

Pantoprazole  
ліофілізат | таблетки

2  
форми



## ІПП з доведеною переносимістю, безпечністю та ефективністю<sup>1</sup>

- Пантопразол має менший потенціал міжлікарських взаємодій серед ІПП<sup>1</sup>
- Пантопразол має найбільшу рН-селективність серед ІПП, що забезпечує більшу безпечність та меншу кількість побічних реакцій<sup>2</sup>
- Пантопразол забезпечує найбільш тривалий кислотознижуючий ефект серед ІПП<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Пантопразол – інгібітор протонної помпи з доведеною переносимістю, безпечністю та ефективністю. Палій І.Г. // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №1. – С. 97-102. <sup>2</sup>Губергриц Н.Б., Бондаренко О.А. Оптимізація лічення хронічного панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью. // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №2. – С. 55-67.

**УЛСЕПАН ліофілізат для розчину для ін'єкцій.** Склад: pantoprazole; 1 флакон містить пантопразолу 40 мг. Допоміжні речовини: натрію гідроксид. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера-Елісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до пантопразолу, похідних бензimidазолу або до будь-якого компонента препарату. **Діти.** Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку травного тракту. Часті: поліпіи з фундальних залоз (доброякісні). Нечасто: діарея, нудота, блювання, здуття живота, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт. **Зазальні розлади.** Часті: тромбоцитопенія у місці введення. Нечасто: астенія, втома, нездужання. **Упаковка.** 1 флакон з ліофілізатом для розчину для ін'єкцій у контурній чарунковій упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілч Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИНІАЛ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. РП UA/16671/01/01. Наказ МОЗ України від 26.04.2018 р. №799.

**УЛСЕПАН таблетки.** Склад: діюча речовина: pantoprazole; 1 таблетка кишковорозчинна містить 40 мг пантопразолу (у формі натрію пантопразолу сесквігідрату). **Показання.** Дорослі та діти віком від 12 років. Рефлюкс-езофагіт. Дорослі. Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з *Helicobacter pylori*-асоційованими виразками шлунка та дванадцятипалої кишки у комбінації з відповідними антибіотиками. Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Синдром Золлінгера-Елісона та інші патологічні гіперсекреторні стани. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу та будь-якого компонента препарату. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – діарея і головний біль (приблизно у 1% пацієнтів) та інші. **Діти.** Таблетки не слід застосовувати дітям віком до 12 років. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 7 таблеток у блістері. По 2 або 4 блістери у картонній паці. **Виробник.** «Біофарма Ілч Сан. ве ТДж. А.Ш.», Туреччина. УОРЛД МЕДИЦИНІАЛ САН. ВЕ ТДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИНІАЛ ІМПЕД», Велика Британія. РП UA/12747/01/01. Наказ МОЗ України №83 від 17.01.2018 зі змінами. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

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

www.worldmedicine.ua

УДК 616.37-002.2-037-07-08  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.07

## RU Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе

**Т. Н. Христич**

Черновицкий национальный университет им. Юрия Федьковича, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, диагностика, фармакотерапия, ингибиторы протонной помпы, Улсепан, прогноз, осложнения

Целью обзора литературы было акцентировать внимание врачей на необходимости учитывать не только общеизвестные этиологические факторы, но и патогенетические, имеющие влияние на прогрессирование, хронизацию процесса, лечение, профилактику и прогноз. Подробно обсуждается значение алкоголя, механизма обструкции протоков поджелудочной железы в возникновении абдоминальной боли при хроническом панкреатите, развитии и прогрессировании внешнесекреторной недостаточности железы. Рассматриваются вопросы формирования хронического панкреатита у лиц пожилого возраста, при коморбидности с другими заболеваниями внутренних органов, при недостаточности определенных витаминов. Указывается на необходимость помнить, что внешнесекреторная недостаточность может ассоциироваться с прогрессированием фиброза железы, метаболическими нарушениями, пищевой непереносимостью, аллергическим синдромом, провоцирующим острые атаки. Автор обращает внимание на то, что не следует забывать о синдроме воспалительной ферментной интоксикации и о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при остром характере процесса. Учет вышеперечисленного поможет правильно оценить клинику и назначить оптимальное лечение, а также вовремя предупредить развитие осложнений.

УДК 616.37-002.2-037-07-08  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.07

## UA Хронічний панкреатит: що важливо брати до уваги у діагностичному моменті, при лікуванні та прогнозі

**Т. М. Христич**

Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, діагностика, фармакотерапія, інгібітори протонної помпи, Улсепан, прогноз, ускладнення

Метою огляду літератури було звернути увагу лікарів не тільки на загальновідомі етіологічні фактори, але й па-

тогенетичні, які впливають на прогресування, хронізацію процесу, лікування, профілактику та прогноз. Детально обговорюється значення алкоголю, механізму обструкції проток підшлункової залози у виникненні абдоминального болю при хронічному панкреатиті, розвитку та прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності залози. Розглядаються питання формування хронічного панкреатиту в осіб похилого віку, при коморбидності з іншими захворюваннями внутрішніх органів, при недостатності певних вітамінів. Указується на необхідність пам'ятати, що зовнішньосекреторна недостатність може асоціюватися з прогресуванням фіброзу залози, метаболічними порушеннями, харчовою непереносимістю, алергічним синдромом, який провокує гострі атаки. Автор звертає увагу на те, що не слід забувати про синдром запальної ферментної інтоксикації та про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при гострому характері процесу. Вищезазначене допоможе правильно оцінити клініку та призначити оптимальне лікування, а також вчасно попередити розвиток ускладнень.

## EN Chronic pancreatitis: what should be considered in diagnosis, treatment, and prognosis

**T. N. Khristich**

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, diagnosis, pharmacotherapy, proton pump inhibitors, Ulsepan, prognosis, complications

The aim of the literature review is to draw attention of doctors to the need of considering not only well-known etiological factors, but also pathogenetic ones that have an impact on the progression, chronicity of the process, treatment, prevention, and prognosis.

The role of alcohol, mechanism of obstruction of the pancreatic ducts in the occurrence of abdominal pain in chronic pancreatitis, and the development and progression of exocrine pancreatic insufficiency are discussed in detail. The issues of the onset of chronic pancreatitis in elder age, comorbidity with other diseases of the internal organs, with a lack of certain vitamins are considered. It is necessary to remember that exocrine insufficiency can be associated with the progression of glandular fibrosis, metabolic disorders, food intolerance, allergic syndrome, which provoke acute attacks. The author draws attention to the fact that the syndrome of inflammatory, enzymatic intoxication and the syndrome of disseminated intravascular coagulation should not be missed out in the acute nature of the process. Above-listed recommendations will help to correctly evaluate the clinical picture and prescribe the proper treatment, as well as to prevent the development of complications in time.

# Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку

**Т. М. Пасієшвілі**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, білок Клото, патогенез

Роботами низки дослідників було встановлено, що вже у підлітковому віці відзначається формування ряду хронічних неспецифічних захворювань внутрішніх органів, причому досить часто вони поєднуються між собою, що вимагає додаткових зусиль при їх діагностиці та лікуванні [19]. Серед таких нозологічних форм особливу увагу привертають хвороби травного тракту, що протікають на тлі автоімунного запалення. Такій коморбідності в осіб молодого віку сприяє кілька чинників. Так, автоімунні захворювання, що мають генетичну зумовленість, найчастіше проявляються на тлі ендокринних зрушень у період становлення статевої сфери. Такі передумови доволі часто спостерігаються серед особливого контингенту молоді — студентів. Особливість їх спілкування характеризується підвищеним контактом у великих колективах, як в аудиторіях, так і гуртожитках, що сприяє частому виникненню і швидкому поширенню вірусних захворювань, які змінюють імунний гомеостаз, тобто сприяють формуванню несприятливого імунного фону [2, 7, 8].

Поширення захворювань травного тракту в студентському середовищі пов'язують з їжею «на бігу», нерегулярністю харчування, вживанням їжі, що не відповідає поняттю «корисна, доброякісна». Це, насамперед, продукти з фаст-фудів і кіосків, для яких характерна велика кількість жиру, барвників і ароматизаторів, переважання хлібо-булочних виробів, відсутність овочів і фруктів, використання газованих напоїв невідомого складу і якості [3, 17, 18].

До того ж, п'яти- або шестирічний за період навчання у вузі хронічний хвилеподібний стрес (заліки, сесії), сприяє розвитку функціональних змін у травному тракті, які в міру збереження зазначених поведінкових особливостей переходять у хронічні захворювання [5, 15].

Серед таких нозологічних форм особливе місце посідає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), поширеність якої в світі коливається

у межах 8–25% залежно від континенту, раси і статі, проте наголошується на постійне збільшення кількості таких пацієнтів. Так, останніми 20 роками поширеність ГЕРХ збільшилася не менше ніж у 3 рази, продовжуючи стрімко зростати з частотою приблизно 5% на рік [1, 6].

Одним із несприятливих фонів для ГЕРХ можуть бути автоімунні захворювання, серед яких у осіб молодого віку доволі часто діагностують хвороби щитоподібної залози, а саме автоімунний тиреоїдит (АІТ), розповсюдженість якого у світі становить близько 5% [13].

З огляду на перераховані вище фактори, що сприяють формуванню хвороб внутрішніх органів у специфічному студентському середовищі, а також високу поширеність ГЕРХ та АІТ, можна припустити їх часте поєднання, що є підставою до вивчення окремих патогенетичних ланок їх спільного перебігу.

Упродовж останніх років у патогенезі ряду захворювань внутрішніх органів розглядається роль білка (гормону) Клото (англ. Klotho), який був відкритий професором Макото Куро-о (Makoto Kuro-o) у 1997 р. і за своїми властивостями в організмі віднесений до антивікових білків. Його назва була обумовлена асоціацією з міфічним сказанням про роль богині Клото, дочки бога Зевса, у визначенні тривалості життя людини [12]. Спостереження за мишами, позбавленими цього гену, показали, що тварини-мутанти демонструють нормальний розвиток лише до третього-четвертого тижня життя, після чого починають швидко старіти: у них розвивається остеопороз, емфізема легенів, з'являються склеротичні зміни судин — весь «букет» вікових захворювань. Тоді як трансгенні миші, які відрізняються надмірною експресією цього гена, жили на 20–30% довше [12]. Тобто гормон Клото являє собою антивіковий білок, що кодується геном з множинними плейотропними ефектами [16]. Однак є припущення, що означений білок може брати участь у формуванні багатьох інших

патогенетичних ланок при захворюваннях внутрішніх органів. Тобто визначена антивікова властивість білка Клото не є єдиною його дією, а його синтез може впливати на інші зміни в організмі.

**Мета роботи:** встановити вміст і роль білка Клото в патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що протікає на тлі автоімунного запалення в осіб молодого віку.

**Матеріали та методи.** У роботі взяли участь 120 пацієнтів з ГЕРХ і АІТ (основна група) і 45 осіб, хворих на ізольовану ГЕРХ (група порівняння). Групи пацієнтів були репрезентативні за віком ( $21,9 \pm 2,7$  і  $22,1 \pm 3,2$  року відповідно), статтю (77,5% і 75,6% відповідно становили жінки), формою ГЕРХ та тривалістю захворювання (до трьох років) і були студентами вищих навчальних закладів міста. Контрольні показники проведених досліджень були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб — студентів, які за всіма параметрами відповідали групам хворих.

Обстеження пацієнтів включало збір скарг, оцінку анамнезу хвороби і життя, об'єктивне обстеження та лабораторно-інструментальні методи діагностики.

Візуальні зміни в слизовій оболонці стравоходу, які були отримані при проведенні езофагогастро-дуоденоскопії (ЕФГДС) (система «Fugipon»), дозволили виявити згідно з рекомендаціями Лос-Анджелеської класифікації дві форми захворювання — ерозивну і неерозивну. Отримання матеріалу для біопсії зі слизової оболонки стравоходу дало можливість провести гістоморфологічне дослідження, яке підтвердило наявність запальної реакції.

При встановленні діагнозу ГЕРХ використовували рекомендації Монреальського консенсусу (2006), «Протоколи ведення хворих ...» з даної нозологічної форми та МКХ-10 — К-21 відповідно.

До другої групи співставлення увійшли 42 хворі на ізольований АІТ, що дозволило відстежити роль білка Клото при даній нозологічній формі. За віком, статтю та тривалістю захворювання пацієнти означеної групи були тотожними двом попереднім, що дозволило співставити результати.

Діагноз АІТ встановлювали на підставі скарг хворих, результатів пальпаторного дослідження щитоподібної залози, даних ультразвукового дослідження залози за стандартною методикою. Одночасно оцінювали показники тестів на антитіла до тиреопероксидази і тиреоглобуліну; функцію залози встановлювали за результатами вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну. Діагноз підтверджували при порівнянні з «Протоколом ведення хворих ...» і МКХ-10 — Е-06.3.

У дослідженні дотримувалися лікувально-діагностичних стандартів, що надають етичної складової, клінічних досліджень (GCP, 1997). Тобто до початку роботи пацієнти були проінформовані про суть дослідження, його цілі і можливі результати. Від кожного пацієнта було отримано письмову згоду на участь в дослідженні, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавством України з охорони здоров'я, Гельсінською декларацією 2000 року і Директивою Європейського

товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях.

Пацієнти з цукровим діабетом, хворобами серцево-судинної системи, нирок, онкологічними захворюваннями, психічними захворюваннями, вагітні та неповнолітні не включалися в дослідження.

Білок Клото досліджували у сироватці крові хворих імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Elabscience (ELISA, США) на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) відповідно доданої до набору інструкції.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм загального призначення STATISTICA. Використовували методи непараметричної статистики: критерій Краскела — Уолліса, медіанний тест, критерій Манна — Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** Основним клінічним проявом ГЕРХ у хворих обох груп була печія, яка частіше виникала протягом дня (70,8% основна група і 68,9% група порівняння). Появу нічних нападів печії реєстрували у 65% і 31,1% випадків відповідно. Рідше хворі з ГЕРХ відзначали дискомфорт в епігастрії (22,5% і 13,3% відповідно), відрижку (52,5% і 13,3%), відчуття швидкого насичення після прийому їжі (34,2% і 24,4%) і метеоризм (39,2% проти 31,1% відповідно). Такі симптоми захворювання, як дисфагія, нудота, блювота, кашель і осиплість голосу, реєстрували значно рідше.

Проведена ЕФГДС дозволила візуально у 34 хворих основної групи (28,3%) і 11 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (24,4%) діагностувати ерозивну форму хвороби з наявністю множинних ерозій (від 2–3 до 8–10), здебільшого розташованих у середніх і нижніх відділах стравоходу. При гістологічному вивченні біоптатів слизової оболонки встановлені запальні зміни в слизовому і підслизовому шарах з інфільтрацією їх лейкоцитами і макрофагами, рідше — лімфоцитами, а також залученням до процесу судинної системи. Зазначені скарги хворих і результати ЕФГДС з гістологічним вивченням біоптатів дозволили підтвердити діагноз ГЕРХ, визначивши її форму (ерозивна, неерозивна).

Автоімунний тиреоїдит був встановлений на підставі скарг хворих, результатів пальпаторного, лабораторного та інструментального методів дослідження. При цьому визначали підвищення вмісту антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну (у 3,6 та 4,5 разу відповідно), характерні зміни при ультразвуковому дослідженні щитоподібної залози (помірне збільшення органу, ущільнення капсули залози). При дослідженні синтезу тиреоїдних гормонів не було виявлено їх відхилення від норми, що дозволило говорити про еутиреоїдний стан органу.

При дослідженні вмісту білка Клото було встановлено, що у хворих на ізольовану ГЕРХ в цілому по групі даний показник достовірно перевищував контрольні величини ( $U=279,5$ ,  $p<0,01$ ). При коморбідності ГЕРХ та АІТ підвищення досліджуваної величини зберігалось та було статистично значущим як по відношенню до норми ( $U=320,5$ ,  $p<0,01$ ), так і до груп з ізольованими ГЕРХ ( $U=1570$ ,  $p<0,01$ ) та АІТ ( $U=1171$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 1).

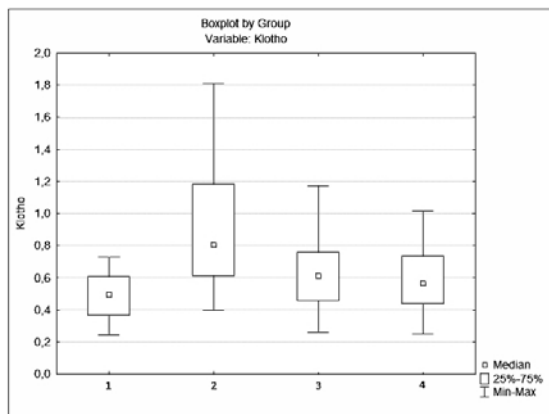
**Таблиця 1**

Вміст білка Клото в сироватці крові обстежених хворих

	<b>Клото, нг/мл</b>	<b>Порівняння з кон- трольною групою</b>
ГЕРХ+АІТ	0,885 (0,611; 1,184)	(U = 320,5, p<0,01)
ГЕРХ	0,638 (0,4612; 0,763)	(U = 279,5, p<0,05)
АІТ	0,5675 (0,4398; 0,7324)	(U = 307, p>0,05)
Контрольна група	0,4866 (0,3679; 0,6098)	

При наявності ізольованого АІТ вміст білка Клото мав тенденцію до збільшення, але його значення по відношенню до норми не було вірогідним (рис. 1).

Вивчено вміст білка Клото з урахуванням форми захворювання при ГЕРХ. Наявність ерозій у слизовій оболонці стравоходу у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ не супроводжувалася змінами в зазначеному показнику в порівнянні з пацієнтами з неерозивною формою захворювання і становила 0,6397 (0,4198; 0,7792) нг/мл і 0,6373 (0,5234; 0,7625) нг/мл відповідно. Також дані величини не мали достовірних відмінностей у групі з поєднаною патологією: при ерозивній формі ГЕРХ синтез білка Клото становив 0,8779 (0,5291; 1,2522) нг/мл та при неерозивній 0,8875 (0,6215; 1,1635) нг/мл. За таких умов рівень білка Клото не корелював з кількістю ерозій у слизовій оболонці і їх розташуванням.



**Рис. 1.** Графічне зображення вмісту білка Клото в групах, що були обстежені. 1 — здорові люди; 2 — основна група; 3 — пацієнти з ізольованою ГЕРХ; 4 — пацієнти з АІТ.

Синтез білка Клото також не залежав від тривалості захворювання і частоти його загострень та наявності шкідливих звичок (куріння). Дану обставину, мабуть, можна пояснити молодим віком пацієнтів, коротким анамнезом захворювань і невеликою кратністю періодів загострення (від «вперше виявлених» до 2–3 загострень за період хвороби, який

не перевищує три роки). Отже перебіг ГЕРХ і її поєднання з АІТ у осіб молодого віку супроводжувалося збільшенням вмісту білка Клото в сироватці крові.

Як було встановлено, білок Клото відноситься до антивікових гормонів. Причому такий його феномен пов'язують з підвищенням опору клітин до «окиснювального стресу». В основі порушення антиоксидантного захисту лежить процес надмірного накопичення в організмі вільних радикалів. Дані зміни призводять до ушкодження таких важливих біологічних макромолекул, як ДНК, ліпіди і білки, тобто до порушення нормального функціонування клітин і, тим самим, старіння організму [11]. Білок Клото підвищує здатність клітин до самостійної детоксифікації за рахунок підвищення синтезу марганецьсупероксиддисмутази — важливого антиоксиданту, кількість якого в організмі, як відомо, зменшується з віком. Цей фермент, який зазвичай знаходять в мітохондріях клітин, виконує свою захисну функцію за рахунок гідролізу шкідливих супероксидів і перетворення їх в менш небезпечний пероксид водню [4, 10]. В такому випадку можна думати, що підвищення вмісту білка Клото є компенсаторним механізмом, що забезпечує потенціювання синтезу марганецьсупероксиддисмутази — мітохондріального внутрішньоклітинного білка другої фази детоксикації ксенобіотиків, що представляє ферментативну внутрішньоклітинну антиоксидазу і контролює локальний рівень системи антиоксидантного захисту [9, 14]. Тобто підвищення вмісту білка Клото в сироватці крові хворих на ГЕРХ та АІТ не є результатом його антивікової дії. У такому разі збільшення синтезу білка Клото зумовлює активацію другої більш специфічної фази антиоксидантного захисту, тим самим — контроль за надходженням токсичних речовин. У хворих на ізольований АІТ вміст білка Клото не мав вірогідного значення, що можна пояснити відсутністю активного запального процесу у щитоподібній залозі, а тенденцію до підвищення — наявністю латентного його перебігу.

Тобто вивчення динаміки показника даного білка в сироватці крові хворих на ГЕРХ та АІТ можна використовувати як контроль за станом антиоксидантної системи, можливого формування ускладнень та ефективності лікувальних заходів. Висловлене припущення вимагає подальшого вивчення.

**Висновки.** Перебіг ГЕРХ та його поєднання з АІТ у осіб молодого віку супроводжується підвищенням вмісту білка Клото, що забезпечує контроль за станом другої фази системи антиоксидантного захисту.

У хворих на ізольований АІТ вміст білка Клото мав лише тенденцію до підвищення, що, ймовірно, було наслідком латентного процесу у щитоподібній залозі.

Підвищений вміст білка Клото в осіб молодого віку з ГЕРХ та АІТ можна використовувати як показник оцінки ефективності терапії та прогнозування перебігу захворювань.

**Література:**

1. Евсютина Ю. В., Трухманов А. С. Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015. № 2. С. 4–9.
2. Пасієшвілі Т. М. Студентський соціум як підґрунття для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019. № 2. С. 154–158.
3. Abraham S., Noriega Brooke R., Shin J. Y. College students eating habits and knowledge of nutritional requirements. *J. Nutr. Hum. Health.* 2018. Vol. 2, No 1. P. 13–17.
4. Candas D., Li J. J. MnSOD in oxidative stress response-potential regulation via mitochondrial protein influx. *Antioxid Redox Signal.* 2014. Vol. 20, No 10. P. 1599–1617.
5. DaSilva A. W., Huckins J. F., Wang R., Wang W., Wagner D. D., Campbell A. T. Correlates of stress in the college environment uncovered by the application of penalized generalized estimating equations to mobile sensing data. *JMIR mHealth and uHealth.* 2019. Vol. 7, No 3. P. e12084.
6. El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C., Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014. Vol. 63, No 6. P. 871–880.
7. Grant R., Becnel J. N., Giano Z. D., Williams A. L., Martinez D. A latent profile analysis of young adult lifestyle behaviors. *Am. J. Health Behav.* 2019. Vol. 43, No 6. P. 1148–1161.
8. Hanaa Ghaleb Al-Amari, Nedaa Al-Khamees. The Perception of College Students about a Healthy Lifestyle and its Effect on their Health. *J. Nutr. Food Sci.* 2015. Vol. 5, No 6. P. 437–440.
9. Herholz M., Cepeda E., Baumann L. et al. KLF-1 orchestrates a xenobiotic detoxification program essential for longevity of mitochondrial mutants. *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. P. 3323.
10. Holley A. K., Dhar S. K., Xu Y., St Clair D. K. Manganese superoxide dismutase: beyond life and death. *Amino Acids.* 2012. Vol. 42, No 1. P. 139–158.
11. Kimura T., Shiizaki K., Akimoto T. et al. The impact of preserved Klotho gene expression on antioxidative stress activity in healthy kidney. *Am J. Physiol Renal Physiol.* 2018. Vol. 315, No 2. P. 345–352.
12. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997. Vol. 390, No 6655. P. 45–51.
13. Lee H. J., Li C. W., Hammerstad S. S., Stefan M., Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015. Vol. 64. P. 82–90.
14. Lim Sun, Jin Long, Luo Kang, Jin Jian, Shin Yoo, Hong Sung, Yang Chul. Klotho enhances FoxO3-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress. *Cell Death and Disease.* 2017. Vol. 8. P. e2972.
15. Song E. M., Jung H. K., Jung J. M. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Digestive diseases and sciences.* 2013. Vol. 58, No 2. P. 471–477.
16. Vo H. T., Laszczyk A. M., King G. D. Klotho, the Key to Healthy Brain Aging? *Brain Plast.* 2018. Vol. 3, No 2. P. 183–194.
17. Wansink B., Cao Y., Saini P., Shimizu M., Just D. R. College cafeteria snack food purchases become less healthy with each passing week of the semester. *Public Health Nutr.* 2013. Vol. 16, No 7. P. 1291–1295.
18. Yahia N., Wang D., Rapley M., Dey R. Assessment of weight status, dietary habits and beliefs, physical activity, and nutritional knowledge among university students. *Perspectives in Public Health.* 2016. Vol. 136. P. 231–244.
19. Zhao B., Jiang X., Cao J., Huang K. Biostatistical analysis on chronic disease risk. *Anim. Husb. Dairy Vet. Sci.* 2019. Vol. 3. P. 13–15.

УДК: [616.329/.33-008.17+616.441-002]-053.81-092-078  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.08

**UA Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку**

**Т. М. Пасієшвілі**

Харківський національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, білок Клото, патогенез

**Мета роботи:** встановити вміст і роль білка Клото в патогенезі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що перебігає на тлі автоімунного запалення в осіб молодого віку.

**Матеріали та методи.** До роботи було залучено три групи хворих: з поєднаним перебігом ГЕРХ та автоімунного тиреоїдиту (АІТ) (120 осіб), ізольованими ГЕРХ (45) та АІТ (42), віком від 18 до 25 років, аналогічної статі та тривалості захворювання. У сироватці крові означених хворих проведено визначення вмісту білка Клото методом ІФА, реактиви Elabscience (ELISA, США).

**Результати.** Встановлено при наявності ГЕРХ та особливо при її поєднанні з АІТ достовірно підвищення вмісту білка Клото по відношенню до контролю, вміст якого не корелював з морфологічною формою хвороби та тривалістю захворювання. У хворих на ізольований АІТ даний показник не мав вірогідного значення.

**Висновки.** Перебіг ГЕРХ та його поєднання з АІТ у осіб молодого віку супроводжуються підвищенням вмісту білка Клото, як результат наявності активного запального процесу у слизовій оболонці стравоходу та його стимулюючої дії на процеси антиоксидантного захисту.

УДК: [616.329/.33-008.17+616.441-002]-053.81-092-078  
doi: 10.33149/vkr.2020.04.08

**RU Белок Клото как медиатор антиоксидантной защиты при коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста**

**Т. М. Пасиешвили**

Харьковский национальный медицинский университет,  
Украина

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, белок Клото, патогенез

**Цель работы:** установить содержание и роль белка Клото в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), протекающей на фоне аутоиммунного воспаления у лиц молодого возраста.

**Материалы и методы.** К работе были привлечены три группы пациентов: с сочетанным течением ГЭРБ и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (120 человек), изолированными ГЭРБ (45) и АИТ (42), в возрасте от 18 до 25 лет, аналогичного пола и продолжительности заболевания. В сыворотке крови указанных больных проведено определение содержания белка Клото методом ИФА, реактивы Elabscience (ELISA, США).

**Результаты.** Установлено при наличии ГЭРБ и особенно при ее сочетании с АИТ достоверное повышение содержания белка Клото по отношению к контролю, содержание которого не коррелировало с морфологической формой болезни и продолжительностью заболевания. У пациентов с изолированным АИТ данный показатель не имел достоверного отличия.

**Выводы.** Течение ГЭРБ и ее сочетание с АИТ у лиц молодого возраста сопровождаются повышением содержания белка Клото, как результат наличия активного воспалительного процесса в слизистой оболочке пи-

щевода и его стимулирующего действия на процессы антиоксидантной защиты.

**EN Klotho protein as a mediator of antioxidant defense in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis**

**T. M. Pasiieshvili**

Kharkov National Medical University, Ukraine

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, Klotho protein, pathogenesis

**Aim:** to establish the content and role of Klotho protein in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease, which occurs against the background of autoimmune inflammation in young people.

**Materials and methods.** Three groups of patients were involved in the study: with the gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT) (120 persons), isolated GERD (45) and AIT (42) aged 18 to 25 years, of the same sex and duration of the disease. The content of Klotho protein was determined in the serum by ELISA, Elabscience reagents (ELISA, USA).

**Results.** Significant increase in Klotho protein was detected in patients with GERD and especially in its combination with AIT relative to the control. Content of Klotho protein did not correlate with the morphological form of the disease and its duration. In patients with isolated AIT, Klotho protein level did not have a significant difference with control group.

**Conclusion.** The GERD and its combination with AIT in young people are accompanied by an increase in Klotho protein content, as a result of the presence of an active inflammatory process in the esophagus mucosa and its stimulating effect on antioxidant defense processes.



# 54<sup>TH</sup> MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

**KYIV, UKRAINE,  
22-25 JUNE  
2022**



# ЗДОРОВІ КЛІТИНИ – ТРИВАЛЕ ЖИТТЯ

# УЛЬТРА ЛЕЦИТИН

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

1000 мг

Олія насіння сафлору красильного

200 мг

Містить  
натуральний  
вітамін Е

Збагачений  
сафлоровою  
олією

Ефективне  
дозування –  
1000 мг  
есенціальних  
фосфоліпідів

Потенційований  
клінічний ефект



✓  
✓  
✓  
✓

Поліпшує ліпідний обмін, знижує  
рівень холестерину

Запобігає утворенню каменів у  
жовчному міхурі

Відновлює бар'єрну функцію печінки

Чинить протизапальний ефект

Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції щодо застосування. Без ГМО. Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників та для поширення на заходах з медичної тематики. Вироблено для: «ЮАМЕД ЮА», Торміняє тн 7-54, Кесклинн, Таллінн, Харьюмаа, 10145. Виробник: «Санте Натюрель (А.Г.) 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.І., 2008).

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

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