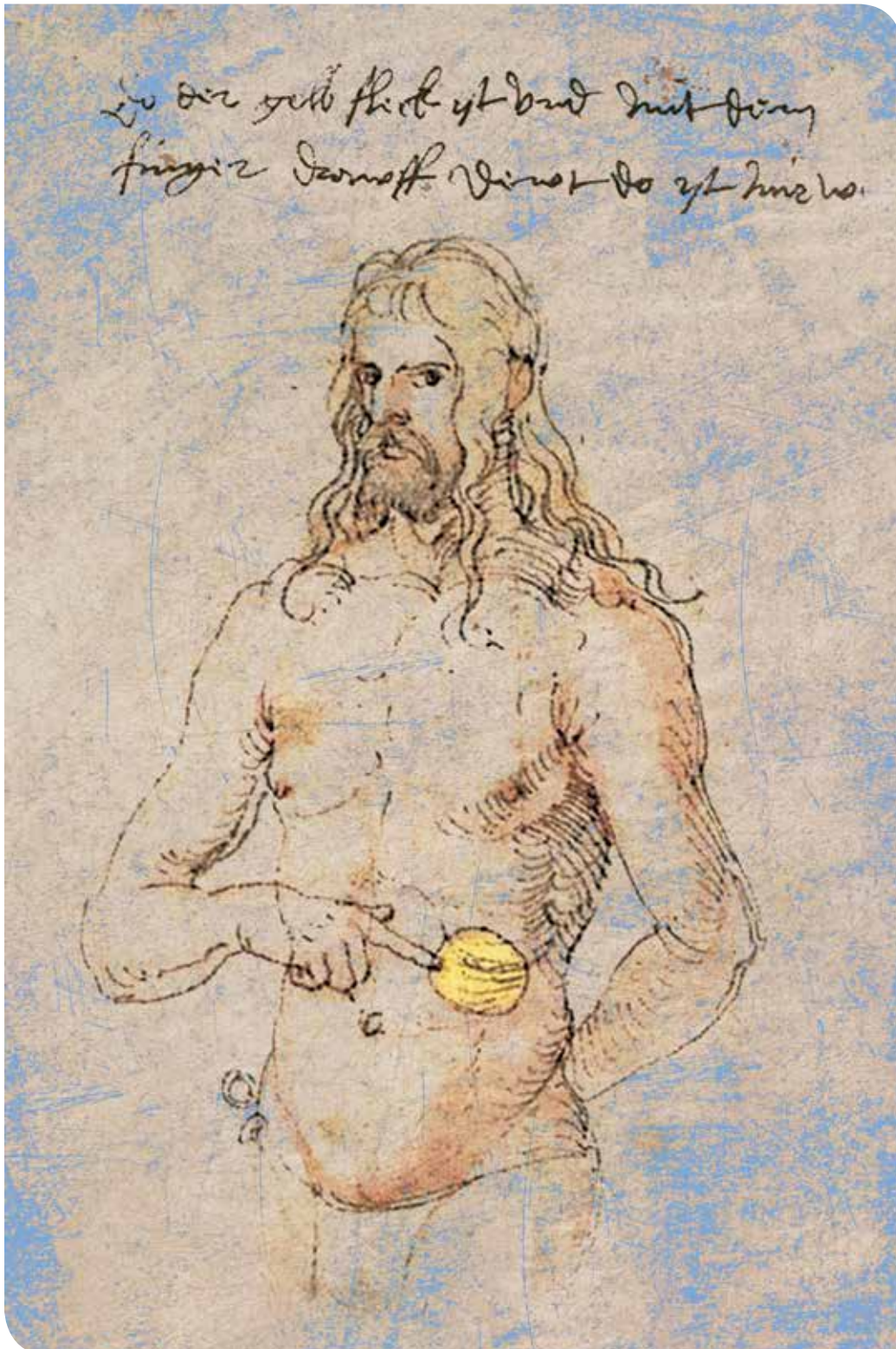


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

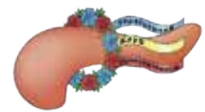
№2 (35)
АПРЕЛЬ 2017

visnyk.pancreatology.com.ua



"ДЮРЕР - БОЛЬНОЙ", 1510. КУНСТХАЛЛЕ, БРЕМЕН

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**СОВРЕМЕННЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА**

Я. С. Циммерман

**ПОШИРЕНІСТЬ
ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ У
ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ
ДІАГНОСТОВАНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів

**ВИПАДОК ЛІКУВАННЯ
ХВОРОГО НА
РЕЦИДИВНИЙ
ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИД-
ІНДУКОВАНИЙ
НЕКРОТИЧНИЙ
ПАНКРЕАТИТ**

Я. М. Сусак, О. А. Ткаченко,
О. М. Лобанова



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

СВЕРХВЫСОКОДИСПЕРСНО!

Белиссимо!

Біле Вугілля®

Высочайший уровень энтеросорбции благодаря СВЕРХвысокодисперсному диоксиду кремния

- **Избирательная сорбция**, подкреплённая технологически **увеличенной площадью** активной сорбции (**400 м²/г**)
- **Усиленная сорбция** патогенной микрофлоры в кишечнике (до 10¹⁰ микробных тел на 1 г диоксида кремния)
- **Без элиминации** из кишечника минеральных веществ, витаминов, аминокислот, простых сахаров
- **Комфортный** для пациентов режим дозирования и нейтральный вкус

БЕЗ риска запоров

ПОРОШОК для приготовления суспензии - для детей со 2го года жизни)

ПОРОШОК в САШЕ для приготовления суспензии - тем, кто не может принимать твердые лекарственные формы (дети старшего возраста и взрослые)



www.omnifarma.com.ua

Производитель: ООО "ОмниФарма Киев"
тел.: +38 044 577-38-38 (39, 40)

OMNIFARMA
натуральные средства
с доказанной эффективностью

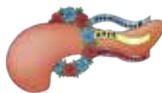
Информация для специалистов

ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №6 от 9.02.2017 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

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

Свидетельство о государственной регистрации

КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория
Медицинского Бизнеса»
Руководитель проекта: Труш Е. Н.
Периодичность: 4 раза в год
Тираж: 2000 экз.
Подписано в печать: 28.04.2017
№ заказа: 1579-024
Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

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

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

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

**Н. Б. Губергриц,
Лиман, Украина**

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

П. Г. Кондратенко, Лиман, Украина
С. В. Весёлый, Лиман, Украина

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Н. Агибалов, Запорожье, Украина

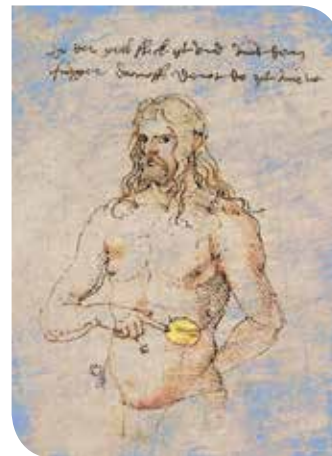
ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Л. С. Бабинец, Тернополь, Украина
Г. Д. Фадеенко, Харьков, Украина
И. В. Хомяк, Киев, Украина
Т. Н. Христинич, Черновцы, Украина
О. В. Швець, Киев, Украина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

В. В. Аржаев, Черкассы, Украина
Э. И. Архий, Ужгород, Украина
О. Я. Бабак, Харьков, Украина
О. А. Бондаренко, Львов, Украина
Л. В. Винокурова, Москва, Россия
А. Э. Дорофеев, Киев, Украина
Н. В. Драгомирецкая, Одесса, Украина
Л. В. Журавлёва, Харьков, Украина
М. М. Каримов, Ташкент, Узбекистан
А. П. Кошель, Томск, Россия
Е. Ю. Плотникова, Кемерово, Россия
О. П. Ревко, Чернигов, Украина
И. Н. Скрипник, Полтава, Украина
Г. М. Ходжиматов, Андижан, Узбекистан

НА ОБЛОЖКЕ



Титан западноевропейского Ренессанса, гений эпохи Возрождения Альбрехт Дюрер (1471 – 1528) был одной из ярчайших звёзд на небосклоне немецкой живописи. Известны 17 его автопортретов. Один из последних - автопортрет «Дюрер – больной» или «Автопортрет с жёлтым пятном». Этот автопортрет — не картина и не гравюра, а визуализация диагноза из письма, написанного Дюрером доктору, у которого он хотел получить консультацию. Вверху сделано пояснение: «Там, где жёлтое пятно, и куда указывает мой палец, там у меня болит». Есть вероятность, что речь шла о патологии тела и хвоста поджелудочной железы. Дюрер изображён, измученный неизвестным недугом. Уже больной, Дюрер погрузился в работу над своими книгами, которая полностью его поглотила. Изнурённый напряжённым трудом, совершенно не заботящийся о собственном теле, которое увядало, сохло, превращаясь практически в скелет, он работал всё более рьяно, только бы не думать о приближении смерти. Бесконечная усталость становилась всё более тягостной. По словам друга Виллибальда Пиркгеймера, Дюрер «высох, как связка соломы». Пиркгеймер также указывал, что «болезнь поражала один орган за другим». Вскоре Дюрер умер, оставив потомкам величайшее наследие своего времени.

Возможно, Дюрер страдал раком поджелудочной железы. Однако, есть предположения и о малярии, которой он заразился, путешествуя в Зеландии («жёлтое пятно» на автопортрете соответствует селезёнке?). За давностью лет и скудостью информации дифференциальная диагностика уже невозможна.

Идея обложки принадлежит директору Одесского музея Восточного и Западного искусства И.Б. Поронику.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА





ЛАБОРАТОРИЯ
МЕДИЦИНСКОГО
БИЗНЕСА

3 МЕСЯЧНЫЙ
КУРС
ОБУЧЕНИЯ

**КОММЕРЧЕСКИЙ
ДИРЕКТОР**
МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА

ПОЗВОНИ И ПОЛУЧИ
ПРОГРАММУ ОБУЧЕНИЯ

099 307 42 65



ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ОБЗОРЫ

Доказательная панкреатология 2016–2017 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Э. В. Бережная, В. С. Рахметова5

Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгінний, С. С. Чуклін11

Вегетативні дисфункції при хронічному панкреатиті і поєднаних захворюваннях органів травлення

Л. С. Бабінець, З. І. Сабат20

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Современные возможности фармакотерапии хронического панкреатита

Я. С. Циммерман26

Хронический билиарнозависимый панкреатит

Е. Ю. Еремина, О. А. Строкова32

Ошибки при лечении острого панкреатита и как их избежать

G. Beyer, P. Simon, J. Mayerle, M. Lerch38

Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией

Т. А. Руженцова45

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів49

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Випадок лікування хворого на рецидивний гіпертригліцерид-індукований некротичний панкреатит

Я. М. Сусак, О. А. Ткаченко, О. М. Лобанова53

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность

Е. Ю. Плотникова, Л. Г. Вологжанина, Е. Н. Баранова58

Н. Б. Губергриц

Президент Украинского Клуба Панкреатологов, член Совета Международной Ассоциации панкреатологов, член Совета Европейского Клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор журнала «Вестник Клуба Панкреатологов».

Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала отличается бóльшим, чем обычно, количеством обзоров и лекций, и меньшим количеством оригинальных исследований. Следует признать, что исследования патологии поджелудочной железы трудоёмки. Вероятно, поэтому сейчас, в довольно сложное время для науки, наступил некоторый спад. Тем более важна работа проф. Л. Д. Тодорико с соавт. о распространённости хронического панкреатита при туберкулёзе легких. Тема актуальная и интересная. Столь разные, на первый взгляд, заболевания имеют немало общих патогенетических звеньев.

В разделе «Обзоры» представлена статья, написанная мною и моими учениками, коллегами о последних доказательных исследованиях в панкреатологии. Этот обзор представляется нам принципиальным для информирования врачей о достижениях современной панкреатологии, в частности, о диагностике и лечении хронического панкреатита. Врачи должны использовать современные методы, доказавшие свою эффективность, а не оставаться «в плену» устаревших представлений.

Безусловный интерес и в научном, и в практическом смысле представляет статья проф. С. Н. Чуклина с соавт. о нарушениях системы гемостаза при остром панкреатите. Эти нарушения имеют сложный патогенез, понимание которого крайне важно для проведения правильного лечения.

Обзор проф. Л. С. Бабинца с соавт. посвящён вегетативным нарушениям у больных хроническим панкреатитом. Мы часто не придаём значения этим нарушениям, но они отягощают течение заболевания, способствуют удлинению периода обострения, снижению качества жизни пациентов. Учёт варианта вегетативной дисфункции в лечении очень важен.



Лекция проф. Я. С. Циммермана о фармакотерапии хронического панкреатита принципиально важна для врачей. В этой лекции Яков Саулович излагает как возможности лекарственной терапии, так и свой критический взгляд, основанный на многолетнем опыте. В статье G. Veyer et al. изложены самые частые ошибки, которые допускают врачи в лечении острого панкреатита. Статья основана на данных доказательных исследований. Статьи проф. Е. Ю. Ерёминой с соавт. и с.н.с. Т. А. Руженцовой посвящены особенностям течения и курации пациентов с вторичным хроническим панкреатитом, а также с панкреатитом, протекающим в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы.

Интересное и поучительное клиническое наблюдение представил проф. Я. М. Сусак с соавт. Мы зачастую забываем о редкой гипертриглицеридемической этиологии панкреатита. Между тем, такой вариант заболевания протекает тяжело, склонен к рецидивированию из-за сложности коррекции и устранения его причины.

В разделе «Не только панкреатология» опубликована очень важная для практики статья о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных. Проблема встречается часто, а лечение встречает серьёзные трудности.

Желаю всем членам Клуба всего самого доброго!

Доказательная панкреатология 2016–2017 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту)

**Н. Б. Губергриц^{1, 2}, Н. В. Беляева^{1, 2}, Г. М. Лукашевич¹,
П. Г. Фоменко¹, Э. В. Бережная², В. С. Рахметова³**

¹Донецкий национальный медицинский университет,
²Медицинский центр «Медикап» (г. Одесса), ³Националь-
ный научный медицинский центр (г. Астана, Республика
Казахстан)

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

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

Современная медицина, безусловно, должна основываться на результатах доказательных исследований. Это аксиома, которую нельзя и не нужно опровергать. Как бы ни сложны были диагностика и лечение, например в панкреатологии, путь к истине лежит через высокодоказательные исследования. С развитием панкреатологии возникают все новые и новые методы, которые требуют подтверждения эффективности и безопасности. Данным современных доказательных исследований в области патологии поджелудочной железы (ПЖ) и посвящен настоящий обзор.

Высший уровень доказательности — это метаанализ. Опубликованы результаты новых метаанализов в области панкреатологии: в 2015 г. — 81, в 2016 г. — 23, в 2017 г. (до апреля) — 14. Большая часть из них включает рандомизированные клинические исследования, сравнивающие оценку различных хирургических методов лечения (более 200 таких исследований) и посвященные раку ПЖ (более 300). В 2016 г. опубликованы первые мультидисциплинарные клинические рекомендации по панкреатической боли при хроническом панкреатите (ХП) [8], а в 2017 г. — первые унифицированные европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП [17].

Не имея возможности из-за ограниченного объема статьи подробно анализировать рекомендации по купированию боли, приведем лишь три положения из этого документа [8].

Вопрос 1: причины боли при ХП?

Боль при ХП может быть следствием механической причины (внутрипротоковый блок), воспаления, мальабсорбции или носить характер нейропатии в ПЖ и/или окружающих ее тканях.

Уровень доказательности: 2b.

Надежность рекомендации: В.

Уровень согласия экспертов: А 89%; В 9%; С 0%;
D 0%; Е 2%.

Вопрос 8: ранняя коррекция боли при неосложненном ХП должна быть консервативной?

Фармакотерапия является терапией первой линии при абдоминальной боли у пациента с ХП. При ранее неадекватно назначенном лечении необходима модификация схемы до оптимальной. При наличии вторичных психических расстройств необходима их специализированная коррекция.

Уровень доказательности: 1b.

Надежность рекомендации: В.

Уровень согласия экспертов: А 65%; В 18%; С 8%;
D 3%; Е 6%.

Вопрос 9: имеет ли значение модификация образа жизни (прекращение потребления алкоголя и курения) для уменьшения боли при ХП?

Прекращение приема алкоголя и курения может уменьшить выраженность боли.

Уровень доказательности: 2b.

Надежность рекомендации: С.

Уровень согласия экспертов: А 49%; В 27%; С 19%;
D 5%; Е 0%.

К сожалению, вопросы конкретного консервативного лечения боли в этих рекомендациях не рассматривались.

Унифицированные европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП являются результатом длительной (3 года) работы европейских экспертов, в т. ч. из Украины. В этом документе подробнейшим образом освещены все аспекты диагностики и лечения ХП [17].

На наш взгляд, самым важным для гастроэнтеролога является аспект заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Приводим соответствующие именно этому положения из объемного документа.

• Вопрос 4.2-1: каковы показания к заместительной ферментной терапии при ХП?

Положение 4.2-1: заместительная терапия показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции.

Уровень 1А, сильное согласие.

• Вопрос 4.2-2: каковы ферментные препараты выбора?

Положение 4.2-2: покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером

менее 2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм могут быть также эффективны, но научные доказательства их эффективности при ХП ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют.

Уровень 1В, сильное согласие.

Комментарии. Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивание с пищей; 2) эвакуация из желудка с пищей; 3) смешивание с дуоденальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке.

• Вопрос 4.2-3: как должны назначаться ферментные препараты?

Положение 4.2-3: ферментные препараты должны быть распределены между основными и промежуточными приемами пищи.

Уровень 1А, сильное согласие.

• Вопрос 4.2-4: какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ вследствие ХП?

Положение 4.2-4: минимальная доза липазы от 40 000 до 50 000 Ph. U. на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный прием пищи.

Уровень 1А, сильное согласие.

Безусловно, всеми необходимыми качествами и преимуществами обладает минимикросферический ферментный препарат креон, который уже несколько десятилетий сохраняет за собой право быть «золотым стандартом» заместительной ферментной терапии во всем мире.

Европейский клуб панкреатологов выпустил приложение, содержащее «Унифицированные европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП», которое доступно как для Android, так и для IOS (Apple).

Для того, чтобы загрузить это приложение в телефон, достаточно сделать три простых действия.

1. Зайти в App Store (Apple) или Google Play (Android).
2. Набрать в поиске «pancreatitis».
3. Выбрать бесплатное приложение UEG и загрузить его на свой телефон/планшет.

Доказательные исследования в области панкреатологии последних лет распределяются по следующим направлениям:

- протеомные исследования — поиск новых серологических маркеров панкреатитов и фиброза ПЖ;
- совершенствование методов визуализации ПЖ;
- экспериментальные исследования с изучением новых генетических факторов-предикторов заболеваний ПЖ, включая сахарный диабет, различных рисков развития ХП и ВНПЖ.

Изложим результаты заинтересовавших нас исследований.

Кросс-секционное мультицентровое исследование «Риск рецидивов острого панкреатита (ОП) и развития ХП после первой атаки ОП» [12]. В исследование были включены 669 пациентов из 15 центров (Нидерланды). Исследование проводилось в течение 2003–2007 гг., а средний период наблюдения составил 57 мес. Анализировались клинические симптомы, данные лучевых и лабораторных исследований, результаты гистологии ПЖ (не у всех больных) при амбулаторных обращениях и повторных госпитализациях. Особое внимание уделялось

абдоминальной боли, сахарному диабету, стеаторее, употреблению алкоголя и курению, приему лекарственных средств. Выполняли регрессионный анализ с оценкой риска по Kaplan — Meier. По результатам исследования, частота развития рецидивирующего ОП составила 17%, ХП — 7,6%. Независимыми факторами риска формирования рецидивирующего ОП и ХП после первого эпизода ОП явились курение и панкреонекроз. Совокупный риск рецидивирующего ОП за 5 лет: 40% для курильщиков, 18% для употребляющих алкоголь, 13% для некурящих. Частота причин рецидивирующего ОП и ХП после первой атаки ОП представлена на рис. 1.

По результатам ранее опубликованного метаанализа были получены риски развития ХП 10% и 36% у больных после перенесенного ОП и при рецидивирующем ОП соответственно [6].

На основании результатов исследований последних лет можно констатировать, что значительного «прорыва» в фармакотерапии ХП не получено. Лидирующим препаратом для лечения ВНПЖ является креон. Как было указано выше, проводятся протеомные исследования, в частности изучаются показатели Mac-2-связывающего протеина (Mac-2-binding protein — Mac-2bp). В ходе протеомных исследований при патологии других органов отмечено увеличение в сыворотке крови содержания патологического гликопротеина Mac-2bp (не определяется в норме) у пациентов с раком молочной железы и легких, вирусным гепатитом С и аутоиммунными заболеваниями печени (первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит) [2]. Как серологический диагностический биомаркер фиброза Mac-2bp впервые определен при неалкогольном стеатогепатите [9]. В настоящее время Mac-2bp рассматривается как потенциальный серологический маркер фиброза при HCV и HBV-инфекции, идиопатическом легочном фиброзе, гепатоцеллюлярной карциноме и раке ПЖ [14].

T. Maekawa et al. (2016) обследовали 59 здоровых волонтеров, 162 пациента с ХП и 94 пациента с раком ПЖ. Определяли уровень Mac-2bp в сыворотке крови. Мультивариативный анализ показал, что повышение содержания Mac-2bp в сыворотке крови является независимым маркером ХП (фиброза ПЖ). Сывороточные уровни Mac-2bp были достоверно выше при ХП по сравнению со здоровыми и пациентами с раком ПЖ (рис. 2), высоко коррелировали с уровнями аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансепаидазы, С-реактивного белка, но не амилазы, что предполагает продукцию Mac-2bp поврежденной печенью [14].

Продолжаются исследования по оценке диагностической информативности различных методов визуализации ПЖ. По данным ряда авторов, лидирует эндосонография (рис. 3) [16]. Информативность эндосонографии еще выше при использовании эластографии с оценкой количественных показателей. Например, коэффициент деформации ткани ПЖ при ХП в случае наличия ВНПЖ достоверно выше, чем при сохраненной функции ПЖ (рис. 4) [5].

Опубликован систематический обзор и метаанализ по оценке возможностей различных методов визуализации в диагностике ХП (табл. 1) [3]. В метаанализ вошли 43 исследования (3460 больных ХП). Чувствительность эндосонографии сравнима с чувствительностью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при значительно меньшем риске осложнений.

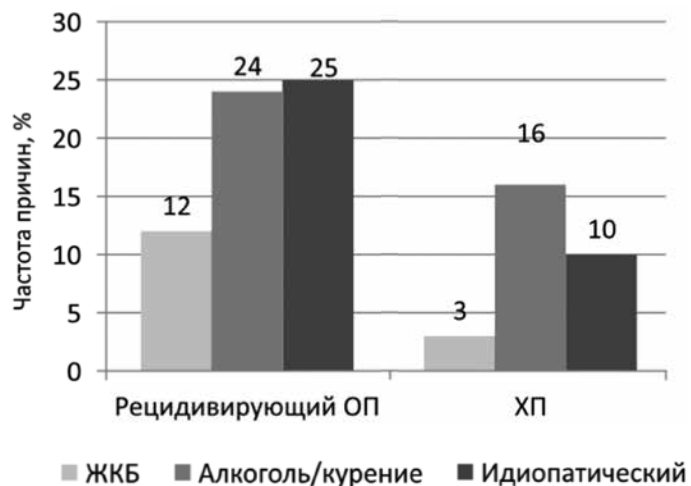


Рис. 1. Частота причин рецидивирующего ОП и ХП после первой атаки ОП (по А. U. Ahmed et al., 2016 [12]).

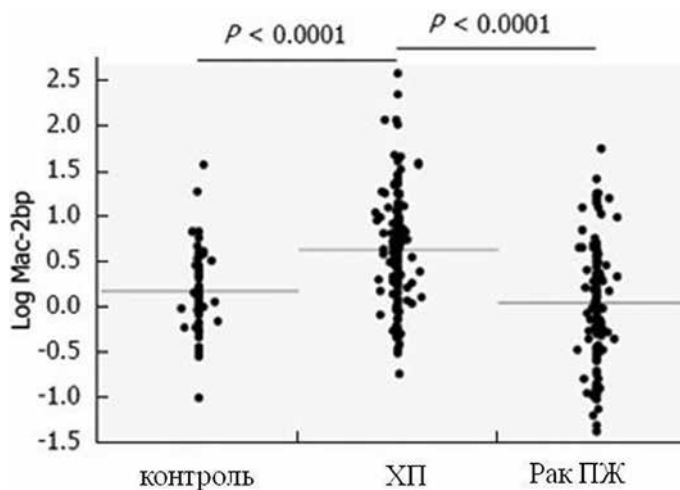


Рис. 2. Уровни Mac-2bp у обследованных больных и здоровых (по Т. Maekawa et al., 2016 [14]).

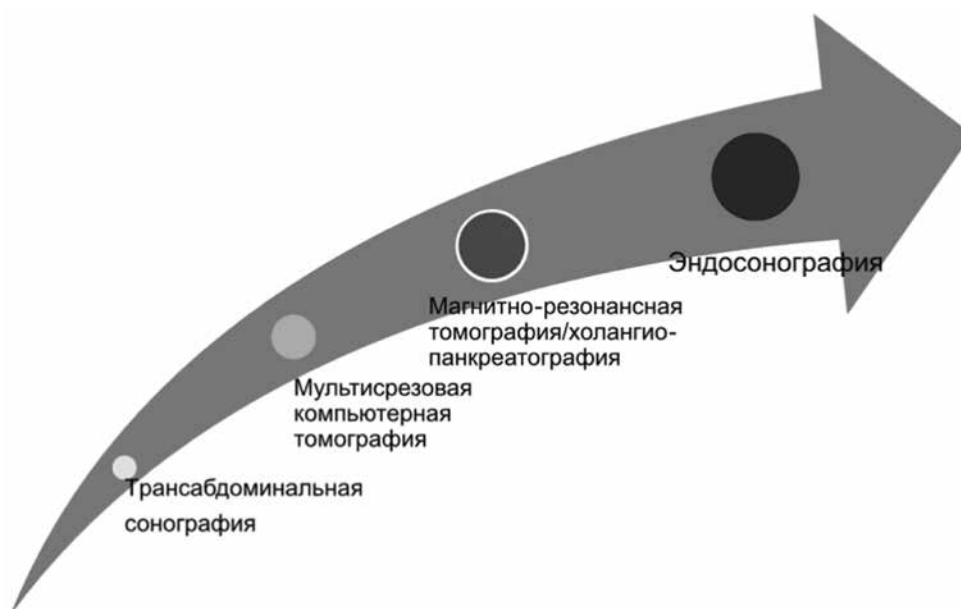


Рис. 3. Диагностическая информативность различных методов визуализации ПЖ (по С. W. Teshima et al., 2014 [16]).

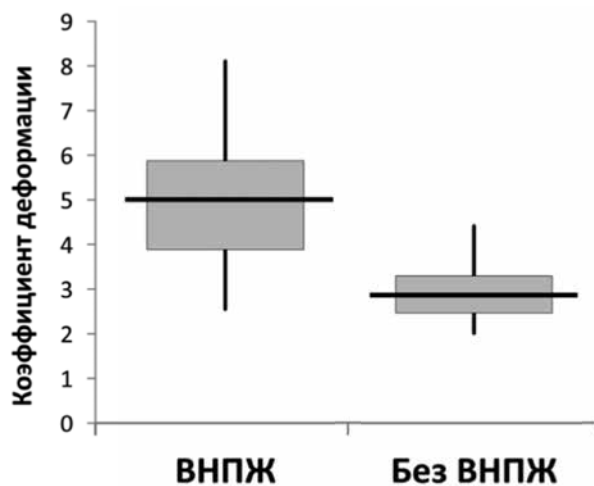


Рис. 4. Коэффициент деформации ткани ПЖ при эластографии у больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2015 [5]).

Таблица 1. Информативность различных методов визуализации при ХП (по Y. Issa et al., 2017 [3])

Исследования	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	82 (76–87)	94 (87–98)
Трансабдоминальная сонография	67 (53–78)*	98 (89–100)
Эндосонография	81 (70–89)	90 (82–95)
Магнитно-резонансная томография	78 (69–85)	96 (90–98)
Компьютерная томография	75 (66–83)	91 (81–96)

Примечания: * $p < 0,05$, ДИ — доверительный интервал.

Интересные данные получены в метаанализе оценки риска панкреатита в зависимости от дозы потребляемого алкоголя [13]. Проанализированы результаты 7 исследований, в которые вошли 3618 больных панкреатитами, в т. ч. 1128 случаев ХП. Дозозависимое отношение между средним объемом потребления алкоголя и риском ХП доказано

не было ($p = 0,091$). Получено, что воздержание от употребления алкоголя определяет снижение риска ХП у женщин (относительный риск (ОР) 0,76; 95% ДИ: 0,60–0,97), но не у мужчин (ОР 1,1; 95% ДИ: 0,69–1,74). Риск развития ХП был высоким только при употреблении чистого этанола более 100 г/сут (ОР 6,29; 95% ДИ: 3,04–13,02) (рис. 5).

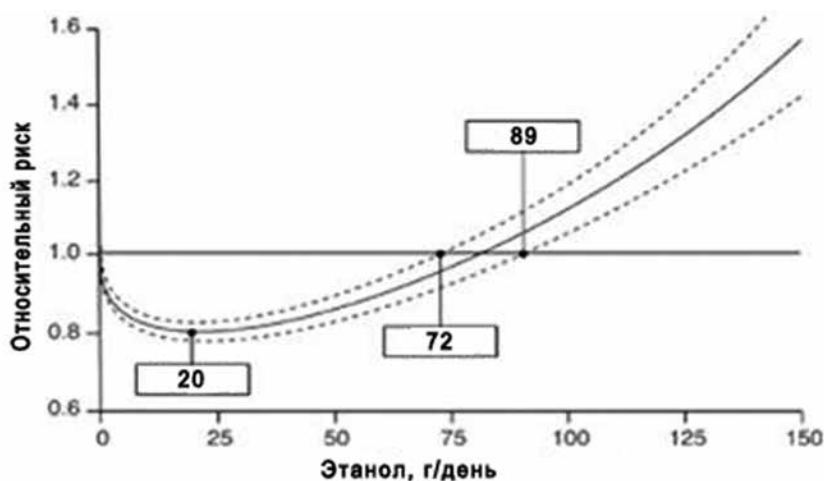


Рис. 5. Риск развития ХП в зависимости от дозы принимаемого этанола (по A. V. Samokhvalov et al., 2015 [13]).

Факторы риска сахарного диабета при ХП изучены в исследовании J. Pan et al. (2016) [10]. За период 2000–2013 гг. в Китае обследованы 2011 больных ХП (средняя продолжительность заболевания 22 года). У 564 пациентов за время наблюдения развился сахарный диабет. Кумулятивный

риск сахарного диабета для периода в 20 и 50 лет от начала манифестации ХП составил 45,8% (41,8%–50,0% при 95% ДИ) и 90,0% (75,4%–97,7% при 95% ДИ) соответственно. Факторы риска сахарного диабета у больных ХП представлены в таблице 2.

Таблица 2. Факторы риска сахарного диабета при ХП (по J. Pan et al., 2016 [10])

Факторы риска сахарного диабета при ХП	Риск	95% ДИ
Мужской пол	1,51	1,08–2,11
Злоупотребление алкоголем	2,00	1,43–2,79
Стеаторея	1,46	1,01–2,11
Стриктура холедоха	2,25	1,43–3,52
Дистальная резекция ПЖ	3,41	1,80–6,44

Ретроспективно-проспективное исследование B. R. Li et al. (2016) было посвящено анализу факторов риска стеатореи при ХП [11]. За период 2000–2013 гг. обследованы 2153 пациента с ХП. Средний период наблюдения за одним больным составил 9,3 года. У 291 пациента (14%) развилась стеаторея.

Полученные результаты представлены в таблицах 3 и 4. Факторами, повышающими риск стеатореи, являются мужской пол, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, резекция ПЖ, а также длительный анамнез ХП. Фактором, снижающим риск стеатореи, является подростковый возраст.

Таблица 3. Частота стеатореи при ХП в зависимости от длительности заболевания (по В. R. Li et al., 2016 [11])

Длительность анамнеза в качестве фактора риска	Риск [%]	95% ДИ
1 год	4,27	3,42–5,34
5 лет	12,53	10,74–14,59
10 лет	20,44	17,37–23,98
20 лет	30,82	20,20–45,21

Таблица 4. Факторы, повышающие и снижающие риск стеатореи при ХП (по В. R. Li et al., 2016 [11])

Факторы	n (%)	Мультивариативный анализ	
		Риск (95% ДИ)	p
Подростковый возраст	256 (13,75%)	0,433 (0,231–0,811)	0,009
Мужской пол	1286 (69,07%)	1,771 (1,195–2,623)	0,004
Злоупотребление алкоголем	341 (18,31%)	1,503 (1,053–2,145)	0,025
Сахарный диабет	273 (14,66%)	1,923 (1,364–2,713)	< 0,001
Резекция ПЖ	21 (1,13%)	2,901 (1,873–4,494)	< 0,001

При проведении систематического обзора и метаанализа (21 исследование, 2754 больных) сравнение результатов купирования абдоминальной боли при ХП хирургическими и эндоскопическими методами показало преимущества оперативного лечения [15].

Кохрейновский обзор по оценке эффективности прегабалина для купирования боли при ХП включал только одно рандомизированное клиническое исследование, которое удовлетворило критериям отбора (другие исследования оказались нерелевантными) [7]. Проанализированы результаты лечения 64 больных ХП, которые получали возрастающие дозы прегабалина (от 150 мг/сут до 600 мг/сут; n = 34) или плацебо (n = 30). Лечение продолжалось три недели. Авторы отметили множественные дефекты дизайна исследования, не позволяющие судить об эффективности определенно, несмотря на наличие краткосрочного положительного эффекта прегабалина. Сделан вывод о необходимости проведения более объемных и скорректированных по дизайну рандомизированных исследований с большим периодом наблюдения.

Значительный для практики метаанализ и систематический обзор был проведен по оценке эффективности заместительной ферментной терапии панкреатином при ХП [4]. Проанализированы результаты 17 рандомизированных исследований (511 больных ХП). Доказано достоверное увеличение коэффициента абсорбции жира при сравнении результатов до и после лечения панкреатином, панкреатином и плацебо. Эффективность лечения повышалась при назначении оптимальных доз (40 000–50 000 Ph. U. на основной прием пищи и 20 000–25 000 Ph. U. на промежуточный прием пищи). Причем дальнейшее повышение дозы достоверного роста коэффициента абсорбции жира не давало. Кроме того, эффективность заместительной ферментной терапии оказалась выше при применении кислотоустойчивых препаратов (с энтеросолюбильной оболочкой), при приеме препарата во время еды, а также при сопровождении ингибиторами протонной помпы.

Подводя итог, подчеркиваем, что разработка инновационных диагностических методов и генетический скрининг позволяют обеспечить раннюю диагностику ХП и снизить риск

функциональной недостаточности ПЖ. Совершенствование клинических рекомендаций на основании результатов доказательных исследований — самый правильный путь к улучшению диагностики и лечения в панкреатологии. Но это не исключает, а подразумевает учет практического опыта врача. Как говорил И. П. Павлов: «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов» [1].

Литература:

1. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / Авт. композиции Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
2. 90K (Mac-2bp) and galectins in tumor progression and metastasis / A. Grassadonia, N. Tinari, I. Iurisci [et al.] // *Glycoconj. J.* — 2004. — Vol. 19, No 7–9. — P. 551–556.
3. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. C. van Santvoort [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2017. — [Epub ahead of print].
4. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis / D. de la Iglesia-Garcia, W. Huang, P. Szatmary [et al.] // *Gut.* — 2016. — [Epub ahead of print].
5. EUS elastography to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Castineira Alvarino [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2015. — Vol. 81, No 1. — P. 136–142.
6. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis / S. J. Sankaran, A. Y. Xiao, L. M. Wu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 149, No 6. — P. 1490–1500.
7. Gurusamy K. S. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2016. — Vol. 2. — CD011522.
8. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis / M. A. Anderson, V. Akshintala,

K. M. Albers [et al.] // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16, No 1. — P. 83–94.

9. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glycobiomarkers / Y. Kamada, M. Ono, H. Hyogo [et al.] // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 62, No 5. — P. 1433–1443.

10. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients / J. Pan, L. Xin, D. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95, No 14. — e3251.

11. Risk factors for steatorrhea in chronic pancreatitis: a cohort of 2,153 patients / B. R. Li, J. Pan, T. T. Du [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 21381.

12. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / A. U. Ahmed, Y. Issa, J. C. Hagensars [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14, No 5. — P. 738–746.

13. Samokhvalov A. V. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses / A. V. Samokhvalov, J. Rehm, M. Roerecke // *EBioMedicine*. — 2015. — Vol. 2, No 12. — P. 1996–2002.

14. Serum Mac-2 binding protein is a novel biomarker for chronic pancreatitis / T. Maekawa, Y. Kamada, Y. Ebisutani [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, No 17. — P. 4403–4410.

15. Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Z. A. Jawad, C. Kyriakides, M. Pai [et al.] // *Asian J. Surg.* — 2016. — [Epub ahead of print].

16. Teshima C. W. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease // C. W. Teshima, G. S. Sandha // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 29. — P. 9976–9989.

17. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 153–199.

УДК 616.37–002.2+61:002](047)«2016/2017»

RU Доказательная панкреатология 2016–2017 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту)

Н. Б. Губергриц^{1, 2}, Н. В. Беляева^{1, 2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Э. В. Бережная², В. С. Рахметова³

¹Донецкий национальный медицинский университет, ²Медицинский центр «Медикап» (г. Одесса), ³Национальный научный медицинский центр (г. Астана, Республика Казахстан)

Ключевые слова: панкреатология, хронический панкреатит, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

В статье представлен обзор европейских рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита, купированию боли при хроническом панкреатите. Проанализированы результаты доказательных исследований,

касающихся факторов риска развития функциональной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом, оценки информативности различных методов визуализации, лечения панкреатической недостаточности, маркеров фиброза поджелудочной железы. Сделан вывод о необходимости дальнейшего проведения доказательных исследований.

УДК 616.37–002.2+61:002](047)«2016/2017»

UA Доказова панкреатологія 2016–2017 (огляд результатів досліджень з хронічного панкреатиту)

Н. Б. Губергриц^{1, 2}, Н. В. Беляєва^{1, 2}, Г. М. Лукашевич¹, П. Г. Фоменко¹, Е. В. Бережна², В. С. Рахметова³

¹Донецький національний медичний університет, ²Медичний центр «Медикап» (м. Одеса), ³Національний науковий медичний центр (м. Астана, Республіка Казахстан)

Ключові слова: панкреатологія, хронічний панкреатит, дослідження, стеаторея, цукровий діабет, панкреатин

У статті наведено огляд європейських рекомендацій із діагностики та лікування хронічного панкреатиту, купірування болю при хронічному панкреатиті. Проаналізовано результати доказових досліджень, що стосуються факторів ризику розвитку функціональної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит, оцінки інформативності різних методів візуалізації, лікування панкреатичної недостатності, маркерів фіброзу підшлункової залози. Зроблено висновок про необхідність подальшого проведення доказових досліджень.

EN Evidence-based pancreatology 2016–2017 (review of results of research on chronic pancreatitis)

N. B. Gubergrits^{1, 2}, N. V. Byelyayeva^{1, 2}, G. M. Lukashevich¹, P. G. Fomenko¹, E. V. Berezhnaya², V. S. Rakhmetova³

¹Donetsk National Medical University, ²Medical Centre “Medicap” (Odessa), ³National Scientific Medical Centre (Astana, The Republic of Kazakhstan)

Key words: pancreatology, chronic pancreatitis, research, steatorrhea, diabetes mellitus, pancreatin

The article reviews the European recommendations on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis, pain relief upon chronic pancreatitis. The results of evidence-based studies on risk factors of functional pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis, assessments of the informative value of various imaging methods, treatment of pancreatic insufficiency, markers of pancreatic fibrosis are analyzed. A conclusion is drawn on the need for further conduction of evidence-based research.

Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін

Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, тромбоцити, коагуляція, фібриноліз, антикоагулянти

Гострий панкреатит (ГП) характеризується спектром симптомів — від місцевого запального процесу до тяжкої форми (гострий некротичний панкреатит), яка пов'язана із системною запальною відповіддю і високою смертністю. Розвиток гострого некротичного панкреатиту, зазвичай, пов'язаний з некрозом ацинусів підшлункової залози. Апоптоз ацинарних клітин, вивільнення цитокінів, активація коагуляції, ішемія і некроз тканин є ключовими факторами в погіршенні стану, а також у розвитку відповідних екстрапанкреатичних ускладнень [8].

ГП індукує сильну запальну відповідь в експериментальних моделях на тваринах і в людини, і це не залежить від ініціюючого фактора пошкодження ацинарних клітин [47]. Патофізіологічні механізми розвитку цього захворювання включають у себе передчасну активацію трипсиногену з подальшою активацією коагуляції і запальних каскадних систем, що призводить до пошкодження ацинарних клітин підшлункової залози й витоку активованих ферментів і прозапальних сполук у перипанкреатичні тканини [19]. Виділення прозапальних медіаторів у загальний кровотік викликає синдром системної запальної відповіді [47]. Основними медіаторами запалення при ГП є фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ) 1, 6 і 8, хемокіни та фактор активації тромбоцитів (ФАТ) [61].

Медіатори запалення, своєю чергою, можуть впливати на гемостаз. Шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. Наприклад, прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 β) діють аутокринно і паракринно, активуючи нейтрофіли та моноцити. Дані цитокіни також активують ендотеліальні клітини, підвищуючи синтез молекул адгезії, зокрема Р- і Е-селектину, та хемокінів. Це приводить до рекрутмента лейкоцитів до місця пошкодження. Активовані моноцити й ендотеліальні клітини експресують тканинний фактор (ТФ), який ініціює каскад коагуляції та може також експресуватися клітинами пошкодженої підшлункової залози. Комплекс ТФ/фактор VІІа активує фактор X в Xа (або фактор XI у XIа), комплекс фактор Xа/фактор Va перетворює протромбін у тромбін. Тромбін не тільки утворює згусток фібрину, але також є потужним стимулятором рецептора 1, активованого протеазою. Активація цього рецептора викликає прозапальні реакції, зокрема секрецію цитокінів та факторів росту, і підвищує

синтез молекул адгезії. Хоча згортання крові пов'язане із запаленням при запальних процесах, протеази, які походять від клітин запального інфільтрату, активуються, беруть участь у шляхах коагуляції і фібринолізу [42].

Ступінь системних порушень гемостазу при ГП варіює від субклінічної активації коагуляції, яка може бути виявлена тільки за допомогою чутливих маркерів активації факторів згортання, до блискавичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами і профузними кровотечами з різних ділянок. Синдром поліорганної дисфункції і ДВЗ — серйозні ускладнення і головні чинники, які сприяють високій смертності при ГП [75]. Ці ускладнення є результатом мікроциркуляторних порушень і мікросудинного тромбозу, що зумовлені пошкодженнями ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією [72]. Ультраструктурні зміни в підшлунковій залозі при ГП у людини включають інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами стромы і паренхіми, внутрішньо- та позасудинне накопичення тромбоцитів і мікротромби в кровеносних судинах [21].

При ГП порушення у системі згортання/фібринолізу тісно пов'язані з тяжкістю даного захворювання і дисфункцією органів. Співвідношення коагуляції і фібринолізу при ГП залежить від складних взаємодій активаторів та інгібіторів у процесі згортання і фібринолізу, а також від реакцій інших протеолітичних механізмів, що взаємодіють з ними. На практиці ці складні взаємодії призводять до переважання того чи іншого процесу на різних етапах розвитку ГП, і який з них буде превалювати — передбачити важко.

Зміни в гемостазі при панкреатиті можуть мати прогностичне значення, і дані досліджень на тваринах припускають, що гальмування гемостазу може впливати на тяжкість захворювання [58].

Запалення може ініціювати коагуляцію в декількох точках у первинних і вторинних системах гемостазу. Прозапальні цитокіни — основні медіатори імунної системи, і серед них ІЛ-6 може стимулювати продукування тромбоцитів [110]. Тромбоцити, які продукуються у відповідь на запалення, є більш тромбогенними, з підвищеною чутливістю до агоністів тромбоцитів [32]. Інфекційні агенти і численні медіатори запалення можуть бути активаторами тромбоцитів, зокрема бактеріальний ендотоксин, тромбоксан A₂, ФАТ і катепсин G (фермент, який вивільняється нейтрофілами). Активування тромбоцитів, яке викликає запалення, може додатково посилювати запальну реакцію двома способами. По-перше, активовані тромбоцити агрегуються, щоб забезпечити негативно заряджену фосфоліпідну поверхню, яка необхідна для вторинного гемостазу. Кінцевий результат вторинного гемостазу —

утворення тромбіну. Тромбін традиційно розглядають як каталізатор для конверсії фібриногену в фібрин, проте сам по собі він є сильним агоністом тромбоцитів і медіатором запалення [53]. Тромбін модулює запальну систему за допомогою зв'язування зі специфічною групою рецепторів клітинної поверхні, відомих як протеазактивовані рецептори [91]. По-друге, активовані тромбоцити взаємодіють з ендотеліальними клітинами, стимулюючи адгезію і рекрутмент запальних лейкоцитів. Активовані тромбоцити можуть синтезувати ІІ-1 β , який підвищує адгезивні властивості ендотеліальних клітин [100].

Адгезія тромбоцитів на ділянках пошкодження судини є багатоступеневим процесом, що включає взаємодії між різними рецепторами тромбоцитів і субендотеліальними лігандами адгезії [90]. Початкове прикріплення тромбоцитів до субендотеліального колагену опосередковується фактором Willebrand — великим мультимерним білком, що секретується клітинами ендотелію та активованими тромбоцитами [71]. Рівень фактора Willebrand значно підвищується після індукції тяжкого ГП в щурів [107].

Прикріплені тромбоцити активуються і змінюють форму, стаючи сферичними й екстружуючи довгі філоподії, які підвищують взаємодії тромбоцит-тромбоцит. Активовані тромбоцити виділяють АДФ зі своїх щільних гранул та синтезують і виділяють тромбоксан А₂ [51]. Вивільнені АДФ і тромбоксан А₂ зв'язуються з різними рецепторами на прилеглих тромбоцитах та активують їх, тим самим залучаючи додаткові тромбоцити в місця пошкодження. Активовані тромбоцити також секретують вміст своїх α -гранул (наприклад, фактор Willebrand, тромбоцитарний фактор росту, коагуляційні кофактори V і VIII) [80]. Нарешті, активовані тромбоцити сприяють згортанню крові за допомогою експресії фосфатидилсерину, негативно зарядженого фосfolіпиду, який зазвичай міститься на внутрішній стороні клітинної мембрани тромбоцитів [34]. Зосередження факторів згортання на активованій поверхні тромбоцитів приводить до вибухової генерації тромбіну.

Докази підвищення активації тромбоцитів, пов'язаної з панкреатитом, було продемонстровано в експериментальних моделях на тваринах. Введення кролям асцитичної рідини від пацієнтів з хронічним панкреатитом викликало агрегацію та активацію тромбоцитів [77]. При ГП тромбоцити були активовані, а їхні індекси (середній об'єм тромбоцитів, відношення великих тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів) підвищені між початком і ремісією ГП [12]. Середній об'єм тромбоцитів збільшений при ГП [11]. Водночас інші автори вказують на зниження цього показника [62]. У хворих на ГП при госпіталізації спостерігали посилену активацію тромбоцитів, що знайшло відображення в збільшенні кількості великих тромбоцитів, концентрації маркерів дегрануляції (тромбоцитарний фактор 4 і β -тромбоглобулін), експресії глікопротеїну P_b/P_{3a} [78].

Підвищена реакція тромбоцитів характерна для хворих на легкий ГП, тоді як зменшення кількості тромбоцитів (у зв'язку зі збільшенням споживання тромбоцитів) спостерігають при тяжкому ГП. Низький рівень тромбоцитів у плазмі крові хворих на ГП також пов'язаний з поганим клінічним результатом [16]. Зміни агрегаційної активності тромбоцитів при тяжкому перебігу ГП пов'язані з розвитком ниркової, печінкової недостатності та тромбоцитопатією [2].

Одночасно з активацією тромбоцитів коагуляція відбувається в три етапи, що перекриваються: ініціювання, посилення і поширення [46]. ТФ є «іскрою», яка ініціює згортання крові. За нормальних умов він не експресується клітинами, які перебувають у прямому контакті з кров'ю [23]. Після пошкодження ендотелію стінки ТФ, однак, потрапляє в кров, де може вільно зв'язуватися з фактором VIIa плазми, утворюючи комплекс ТФ/фактор VII [60]. ТФ також експресується макрофагами і моноцитами після стимуляції медіаторами запалення [63].

Численні медіатори і продукти запалення мають прокоагуляційний ефект на вторинний гемостаз, зокрема ФНП- α та інші прозапальні цитокіни, ліпопротеїни, С-реактивний білок, бактеріальні ендотоксини, так само як активація комплементу [56]. Ці медіатори ініціюють згортання шляхом підвищення експресії ТФ на ендотеліальних клітинах, циркулюючих моноцитах і макрофагах [41]. Індукція ТФ сприяє коагуляції через зовнішній шлях; коагуляція прогресує через спільний шлях коагуляції (конверсія фактора X у фактор Xa), що приводить до утворення тромбіну [42, 106]. Згортки розвиваються після формування тромбіну. Запалення також опосередковує згортання за допомогою механізму, який не залежить від шляху ТФ: моноцити, активовані запаленням, можуть безпосередньо активувати фактор X, щоб каталізувати перетворення протромбіну в тромбін [68].

ТФ утворює комплекс із невеликою кількістю циркулюючого активованого фактора VII (VIIa) і діє як кофактор для підвищення здатності фактора VIIa перетворити фактор X у Xa та фактор IX у IXa на поверхні клітини [60]. Фактор Xa активує фактор V, і вони разом перетворюють невелику кількість протромбіну в тромбін [96]. Це відомо як етап ініціювання процесу згортання. Під час фази ампліфікації невелика кількість тромбіну генерує ініціювання позитивного зворотного зв'язку через подальше активування фактора V і, таким чином, збільшує утворення тромбіну [69]. Масштабна генерація тромбіну починається з утворення комплексу тенасе (tenase complex, складається з факторів VIIIa та IXa) та комплексу протромбінази (складається з факторів Va та Xa) на аніонній поверхні активованих ендотеліальних клітин або тромбоцитів [46]. Це викликає тромбіновий вибух, який додатково генерує фібрин з фібриногену. Швидке утворення тромбіну також активує фактор XIII і тромбінактивованій інгібітор фібринолізу (ТАІФ). Фактор XIIIa тоді в стані зшивати нитки фібрину для підтримки і стабілізації сітчастої структури фібрину, тоді як ТАІФ захищає сформований тромб від плазмінопосередкованого фібринолізу [95].

Рівень ТФ у плазмі крові хворих на ГП є більшим, ніж у здорових людей, хоча немає статистично значущої різниці в рівні ТФ залежно від тяжкості цього захворювання [36]. Концентрація ТФ в плазмі крові при алкогольному тяжкому ГП із панкреонекрозом значно вища, ніж при алкогольному тяжкому ГП без панкреонекрозу або при неалкогольному тяжкому ГП із панкреонекрозом. Ці результати підтверджують, що збільшення концентрації ТФ в плазмі крові може бути пов'язане з розвитком панкреонекрозу при алкогольному тяжкому ГП. Водночас E. Andersson et al. [101] вказують на те, що ТФ може бути раннім маркером тяжкого ГП.

Високий рівень інгібітора ТФ у хворих на тяжкий ГП поєднується з порушенням утворення тромбіну й асоціюється з розвитком органної дисфункції і ризиком смерті [99].

Іншими вимірами згортання крові є протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), які контролюють зовнішній та внутрішній шляхи згортання відповідно. Клінічні дослідження показали підвищений ПЧ у пацієнтів з ГП [29]. Однак не було жодного повідомлення про істотне відхилення в АЧТЧ або в рівнях F1+2 у хворих на ГП [99]. Проте в іншому дослідженні ПЧ і АЧТЧ були подовжені при ГП та був знижений рівень фібриногену [4].

Незважаючи на те, що ці виміри підтверджують ранні порушення гемостазу при ГП, їх корисність у прогнозуванні перебігу захворювання обмежена. Клінічні дослідження, під час яких вимірюють інші параметри (особливо D-димер і антитромбін III — АТ III), показали кращу специфічність і чутливість у прогнозуванні перебігу, ніж ПЧ або АЧТЧ.

ГП також характеризується порушеннями фібринолізу. З одного боку, є умови для активації фібринолізу по внутрішньому шляху у вигляді активування фактора XII (фактора Hageman) у зоні контакту крові з пошкодженим ендотелієм. До того ж, за умов ендотоксемії значно активується синтез ендотелієм тканинного активатора плазміногену (ТАП), що приводить до вираженої активації фібринолізу. З іншого боку, медіатори запалення (ІЛ-1 і ФНП- α) різко збільшують активність інгібітора активатора плазміногену, тим самим пригнічуючи фібринолітичний потенціал крові.

При ГП відбувається виражена коагулопатія, головним чином за рахунок зниження загальної кількості тромбоцитів та концентрації фібриногену в плазмі крові, особливо в результаті активації фібринолізу [3]. Проте було показано, що у хворих на тяжкий ГП стан гіперкоагуляції пов'язаний зі зростанням продукції фібрину при незмінному фібринолізі [105].

Спочатку в ході запалення фібриноліз підвищується за рахунок збільшення вивільнення активаторів плазміногену з епітеліальних та ендотеліальних клітин, моноцитів і нейтрофілів [52]. ТАП перетворює плазміноген у плазмін, який відповідає за розчинення внутрішньосудинних згортків фібрину [70]. У позаклітинному матриксі урокіназний активатор плазміногену (УАП) і його рецептор також діють, щоб ініціювати фібриноліз через активацію плазміногену в плазмін [67]. Запалення потім знижує фібринолітичну систему через значно підвищене продукування інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (ІАП-1), який діє як сильний інгібітор ТАП і УАП. Регуляція ІАП-1 опосередковується запальними цитокінами (зокрема, ФНП- α) і С-реактивним білком [93]. Фібриноліз також пригнічений шляхом генерації зимогену ТАІФ. Активація ТАІФ залежить від генерації великої кількості тромбіну і здатності тромбіну до комплексування з тромбомодуліном. Активування ТАІФ пригнічує фібриноліз шляхом непрямого зменшення активації плазміногену, що призводить до зниження генерації плазміну [93].

Фібринолітична система протидіє відкладенню фібрину, запобігаючи, таким чином, надмірному накопиченню фібрину в місцях судинного пошкодження і відновлення кровотоку. Плазмін — фермент, який розчиняє згустки фібрину, формується з плазміногену за присутності ТАП або УАП. Плазмін розщеплює фібрин, що приводить до продукування продуктів розпаду фібрину (зокрема, D-димеру) [9].

Встановлено, що рівні показників ДВЗ (низький рівень тромбоцитів і АТ III, високий рівень D-димеру) та комплексу тромбін/АТ III при надходженні пов'язані з підвищеною тяжкістю і поганим прогнозом ГП [16]. Чотириразове збільшення рівня D-димеру було маркером ускладненого ГП [24]. Хворі на тяжкий ГП, які померли, мали значно вищі рівні D-димеру та ІАП-1, ніж ті, що вижили [33]. Високі концентрації D-димеру й ІАП-1 у пацієнтів з ГП свідчать про гіперкоагуляцію та мікросудинну коагулопатію, які можуть призвести до утворення мікротромбів і сприяти посиленню поліорганної недостатності.

Деякі дослідники підтверджують, що рівні D-димеру й АТ III можна використовувати як показники тяжкості перебігу ГП і його наслідків [28, 79].

У хворих на тяжкий ГП відзначено активацію внутрішньосудинного згортання крові [1]. У гемостазіограмі було зменшено час згортання крові, збільшено протромбіновий індекс і концентрацію фібриногену в крові, укорочено активований парціальний тромбіновий час і одночасно збільшено кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів.

ТАІФ є карбоксипептидазою 58-кДа, яка синтезується в печінці й циркулює в плазмі крові у вигляді зимогену, активується здебільшого комплексом тромбін/тромбомодулін і перетворюється в активований фермент (ТАІФ) [22]. ТАІФ діє як інгібітор активатора плазміногену тканинного типу залежного фібринолізу [74]. Це зменшує утворення плазміну шляхом розщеплення залишків лізину з поверхні фібрину (і може бути мостом між коагуляцією та фібринолізом) [18]. Крім супресії фібринолізу, ТАІФ може також брати участь у запальних процесах [7]. Роль ТАІФ як природної протизапальної молекули вивчають із зазначенням його здатності пригнічувати активовані фактори комплексу — С3а і С5а, а також прозапальні медіатори — брадикінін та розщеплений тромбіном остеопонтин [55]. З огляду на унікальну біохімічну активність ТАІФ, він може брати участь у запаленні при ГП.

ТАІФ підвищується при ГП [73]. Оцінка його рівня в пацієнтів з ГП у поєднанні з іншими маркерами запалення може надати додаткову інформацію для оцінки тяжкості цього захворювання.

Підвищеному згортанню крові при ГП може сприяти і дефіцит природних антикоагулянтів.

Відомі три основні ендогенні антикоагулянти: інгібітор шляху ТФ (ШТФ), АТ III і протеїн С (ПС) [54]. Запальні стани викликають зменшення експресії і функцій АТ III й активованого ПС (аПС), тоді як концентрація ШТФ послідовно не змінюється [108]. У хворих на тяжкий ГП було відзначено низькі рівні тромбоцитів, АТ III і ПС [99].

АТ III, плазмовий інгібітор серинової протеази (serpin), синтезується і виділяється печінкою, має широку пригнічувальну активність для ферментів у каскаді коагуляції, особливо тромбіну і фактора Ха [64]. Пригнічення ферменту АТ III є повільним, але прискорюється приблизно в 1000 разів за присутності негативно заряджених полісахаридів, таких як фармакологічний гепарин, а також гепарансульфат, який виявлено на поверхні ендотеліальних клітин [25]. Стимулювальний ефект гепарину та гепарансульфату опосередковується унікальною пентасахаридною послідовністю, що зв'язує АТ III з високою афінністю. Зв'язування цієї пентасахаридної послідовності викликає конформаційні зміни в АТ III, що полегшує його

взаємодію з фактором Ха, але не з тромбіном. Щоб прискорити інгібування тромбіну АТ III, гепарин повинен зв'язуватися одночасно з АТ III і тромбіном, це процес, який з'єднує фермент та інгібітор разом у потрібний комплекс [25]. АТ III також має протизапальні властивості за рахунок індукції вивільнення простагліцину з ендотеліальних клітин, пригнічення взаємодії лейкоцит-ендотелій (наприклад, ролінгу й адгезії), інгібування прокоагулянтних клітинних сигнальних шляхів, а також зміни експресії клітинних рецепторів, які модулюють вивільнення лізосомальних протеїназ інтерлейкінів і розчинних міжклітинних молекул адгезії [42].

При запальних пошкодженнях АТ III споживається та інактивується шляхом протеолізу; при тяжких станах його функціональна активність зменшується до 50% від нормального [39]. Ендогенні гепариноподібні ендотеліальні глікозаміноглікани, які підвищують активність АТ III, зменшують вивільнення продуктів нейтрофілів і запальних цитокінів [39], що призводять до подальшого зниження активності АТ III.

У хворих на ГП низький рівень АТ III (< 69%) виявляли при госпіталізації, що було пов'язано з поганим прогнозом [16].

Другим природним антикоагулянтом є ПС, вітамін К-залежний глікопротеїн, який синтезується в печінці. Шлях ПС забезпечує антикоагулянтну відповідь «на місці» й «на вимогу», коли генерується тромбін [40, 43]. Пошкодження судин ініціює каскад коагуляції, що в кінцевому результаті призводить до утворення тромбіну і формування тромбів. Надлишок тромбіну потім зв'язується з тромбомодуліном — рецептором, який міститься на поверхні ендотеліальних клітин судин. Зв'язування тромбіну з тромбомодуліном має вирішальне значення для активування ефективного ПС [50], тому що ця взаємодія викликає значну зміну специфічності в тромбіні, який підвищує швидкість його розщеплення ПС у ~1000 разів. Перетворення ПС у аПС збільшується приблизно в 20 разів *in vivo* рецептором ПС ендотеліальних клітин (EPCR — endothelial cell protein C receptor) [66]. EPCR зв'язує циркулюючий ПС і представляє його в комплекс тромбін/тромбомодулін. Активованій ПС у поєднанні з його кофактором протеїном S псує кофактори згортання Va і VIIIa на поверхні негативно заряджених фосfolіпідів (наприклад, активованих тромбоцитів) [84].

Запалення пригнічує шлях ПС, перш за все за рахунок пригнічення тромбомодуліну і транскрипції рецепторів ендотеліальних клітин до ПС, що призводить до зниження здатності генерувати аПС [39, 83]. Еластаза нейтрофілів розщеплює тромбомодулін з ендотеліальних клітин, тим самим значно зменшуючи активність тромбомодуліну. Іншими причинами зниження концентрації ПС при тяжкому запаленні є збільшення споживання і послаблена здатність синтезувати білок у зв'язку з печінковою дисфункцією [39].

Істотні зміни рівня ПС було виявлено при експериментальному ГП та ГП у людей [17]. У кроликів швидко зниження рівня ПС відмічено після індукції гострого некротичного панкреатиту [82]. Послідовне визначення ПС у хворих на ГП показало різницю між хворими, які вижили, і померлими пацієнтами. У хворих, які вижили, спостерігали прогресивну нормалізацію рівня ПС у плазмі крові, тоді як у померлих він не підвищувався [33]. Зниження

рівня ПС може відображати збільшення його споживання, судинний витік або порушення синтезу ПС у печінці [57]. Активування, але недостатнє генерування аПС може бути пов'язане з розвитком поліорганної недостатності при тяжкому ГП [103].

Третій природний антикоагулянт — ШТФ, інгібітор серинових протеаз Kunitz-типу, який продукується моноцитами, макрофагами, печінкою, а також ендотеліальними клітинами [59]. Він зберігається здебільшого в трьох різних ділянках тіла: крові, цитоплазмі тромбоцитів та зв'язаний з ендотелієм [31]. ШТФ утворює четвертинний комплекс із ТФ, фактором VIIa і фактором Ха, запобігаючи тим самим подальшому продукуванню факторів Ха і IXa за допомогою комплексу ТФ/VIIa та блокування додаткової генерації тромбіну фактором Ха [37].

Протизапальні ефекти ШТФ включають зниження активності лейкоцитів і експресії ФНП- α [86].

T. Yasuda та ін. [75] дослідили рівень ШТФ хворих на ГП. У плазмі крові пацієнтів з ГП він був значно вищим, ніж у здорових добровольців, і концентрація ШТФ при тяжкому ГП була більшою, ніж при легкому. Збільшення ШТФ, мабуть, позитивно корелює з тяжкістю, ступенем некрозу, а також частотою органної дисфункції.

Модуляція гемостазу може бути привабливою стратегією для лікування ГП. Експериментальні моделі на тваринах включали введення активованого ПС, щоб поліпшити мікроциркуляцію (знижити мікротромбоутворення) і зменшити запалення. Інші стратегії спрямовані на прокоагулянтні фактори, такі, як ФАТ, тромбоцити і фактор VIIa.

Рекомбінантний людський аПС (drotrecogin альфа активований; Xigris[®]) є першим біологічним агентом для поліпшення виживання хворих на тяжкий сепсис, пов'язаний із ГП [35, 45]. Дослідження захисних властивостей *in vivo* і *in vitro* показали, що аПС виявляє не тільки антикоагулянтну, але і цитопротекторну дію на сигнальні молекули, які беруть участь у запаленні, апоптозі й судинній проникності [48]. Захисний ефект аПС при тяжкому сепсисі, ймовірно, відображає його здатність модулювати складні зміни, пов'язані з патофізіологічними механізмами сепсису.

Важливість ПС в антикоагуляційних механізмах при ГП уперше вивчали на моделі кроля. Індукція тяжкого ГП спричинила помітне зниження аПС [82]. P. Chen та ін. [5] з'ясували ефекти аПС на механізми коагуляції при ГП. При ГП у щурів, викликаному таурохолатом натрію, попереднє введення 50 мг/кг аПС привело до значного зменшення в сироватці крові ФНП- α , ІЛ-8, панкреатичної матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), ферменту, який руйнує широкий діапазон компонентів позаклітинного матриксу (зокрема, колаген, фібронектин, желатин). Крім того, введення аПС щурам спричинило значне зростання EPCR і тромбомодуліну в підшлунковій залозі, рецепторів, важливих для активування ПС. Було показано, що ендотоксини підвищують шеддінг мембрани EPCR для продукування розчинного EPCR за допомогою ММП-9 [38], яка реагує на збільшення запальних цитокінів [109]. Передбачається, що лікування аПС пригнічує експресію ММП-9, тим самим зменшуючи шеддінг EPCR для підвищення експресії EPCR ендотеліальних клітин у підшлунковій залозі. Застосування активованого ПС в експерименті при ГП знижувало рівень ІЛ-8 і підвищувало експресію тромбомодуліну [6]. Активованій ПС володіє антикоагуляційними та протизапальними властивостями

залежно від його зв'язку з рецепторами на ендотеліальних клітинах. Якщо аПС відділяється від рецепторів, він може утворювати комплекс із кофактором білка S для протеолітичної інактивації кофакторів Va і VIIa, щоб надавати ефект антикоагулянта [42]. Коли аПС залишається зв'язаним з рецептором, генеруються внутрішньоклітинні сигнали, які інгібують апоптоз, знижують експресію ядерного фактора κВ, молекул адгезії та індукованого ТФ [42]. Ці клітинні відповіді слугують для безпосереднього зменшення запального процесу.

Позитивні терапевтичні ефекти аПС при ГП продемонстровано в різних моделях [5, 30, 94], проте інші дослідники не відзначили позитивного ефекту аПС на виживання [104]. Таким чином, дослідження з перевірки терапевтичних ефектів лікування аПС у тваринних моделях ГП дали різні результати.

Застосування активованого ПС у клініці при ГП було неефективним [15]. Проте, враховуючи, що у цьому рандомізованому клінічному дослідженні тільки 16 хворих отримували аПС, потрібна подальша оцінка ефективності препарату [65].

Модуляцію ФАТ також було вивчено при ГП в експерименті [97]. ФАТ являє собою рецепторозв'язувальний ліпід і вазодилататор, який активує базофіли, ендотеліальні клітини, тромбоцити і нейтрофіли. Пригнічення ФАТ відбувається за допомогою антагоніста або ферменту, який прискорює його деградацію (acetylhydrolase), знижує запалення, зменшує рівень прозапальних цитокінів [76], активування ферментів підшлункової залози [87], а також покращує виживання [27], гемодинаміку [88]. Проте у клініці застосування антагоністів ФАТ не мало позитивного ефекту [44].

Також було вивчено терапевтичний ефект зниження прозапальної активності тромбоцитів при збереженні їх гемостатичних властивостей. Запальну роль тромбоцитів продемонстровано в дослідженні, де введення супернатанту тромбоцитів мишам з недостатністю тромбоцитів відновлювало нормальний рекрутмент лейкоцитів [98]. У церулеїновій моделі ГП виснаження тромбоцитів через антитіла (анти-GP1ba) зменшувало багато маркерів тяжкого ГП, включаючи рівень амілази, некроз ацинарних клітин, інтерстиціальні крововиливи у підшлунковій залозі, запальну інфільтрацію нейтрофілами, мієлопероксидазу підшлункової залози, запальний протеїн-2 макрофагів підшлункової залози (MIP-2), циркулюючі лейкоцити і нейтрофіли [89]. Це дослідження, поряд з іншими, показало, що тромбоцити мають прозапальну дію, викликаючи синтез хемокіну MIP-2 у клітинах підшлункової залози (макрофагах і ацинарних клітинах) [85, 92], головного сигналу для інфільтрації нейтрофілів і хемотаксису [20, 26]. Тому орієнтація на запальну природу тромбоцитів може мати терапевтичний потенціал у зниженні пошкодження підшлункової залози і тяжкості ГП [89].

Ефект інгібування фактора VIIa при експериментальному ГП було досліджено за умов інфузії тауродооксихолату [102]. Введення інгібітора фактора VII і N-ацетилцистеїну за 90 хв до індукції ГП викликало значне зниження рівня мієлопероксидази у віддалених органах, таких, як легені та клубова кишка, і зменшувало в плазмі крові рівні IL-6 і MIP-2 [102]. Це дослідження підтверджує, що коагулянтні медіатори можуть бути потенційною терапевтичною мішенню для зменшення тяжкості ГП.

Водночас вказано, що застосування рекомбінантного фактора VIIa значно покращує зовнішню коагуляцію в пацієнтів з тяжким ГП і знижує ризик кровотеч при некр-секвестректомії [10]. Проте фактор VIIa не поліпшує внутрішньої коагуляції і не зменшує смертності.

При таурохолатіндукованому експериментальному панкреатиті в щурів високі дози АТ III покращували виживання [81]. При церулеїніндукованому ГП у щурів АТ III уповільнював вивільнення HMGB1 (high mobility group box 1 protein), а також інших прозапальних цитокінів і NO [14]. Коли АТ III зв'язується з ендогенними глікозаміногліканами ендотеліальних клітин, йому притаманні протизапальні ефекти, такі, як підвищене утворення простагліцину, зниження активування ядерного фактора κВ, а також зниження активування лейкоцитів та адгезії до ендотеліальних клітин [42]. Ця протизапальна дія зникає, коли АТ III зв'язується з екзогенним гепарином [49]. Проте аналіз рандомізованих досліджень не підтвердив ефективності АТ III у зменшенні загальної смертності хворих у критичному стані [13].

Наведені результати досліджень вказують на те, що порушення в коагуляції є характерною ознакою при ГП і пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати експериментальних досліджень на тваринах і в клініці підтверджують, що модуляція гемостазу може забезпечити терапевтичну мішень для лікування ГП. Пригнічення каскаду згортання може запобігти внутрішньосудинному згортанню крові й запаленню в підшлунковій залозі та віддалених органах, тим самим попереджуючи виникнення системних ускладнень у пацієнтів з ГП.

Література:

1. Джарар Р. М. Коррекция системы гемостаза в лече-нии ранней стадии острого панкреатита / Р. М. Джарар, Е. А. Корымасов, Ю. В. Горбунов // Новости хирургии. — 2011. — Т. 19, № 2. — С. 43–49.
2. Значимость тромбоцитарных нарушений в прогнозе исхода острого панкреатита / Б. Б. Бромберг, Н. А. Майстренко, Ю. Н. Шанин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2013. — № 12. — С. 4–10.
3. Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и ее коррекция / С. В. Авакимян, Г. К. Карипиди, В. А. Авакимян [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. — 2013. — № 7. — С. 38–40.
4. Abdalla S. E. Coagulation profile (PT, APTT, fibrinogen level and platelets count) in Sudanese patients with acute pancreatitis / S. E. Abdalla, H. T. Adam, E. A. Abdelgadir // Merit. Res. J. Microbiol. Biol. Sci. — 2013. — Vol. 2. — P. 1–4.
5. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases / P. Chen, Y. Zhang, M. Qiao, Y. J. Yuan // Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 887–896.
6. Activated protein C improves the severity of severe acute pancreatitis via upregulating the expressions of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin // C. Ping, Z. Yongping, Q. Minmin [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55. — P. 1599–1609.
7. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in

- inflammatory bowel diseases: TAFIa level in patients with IBD / D. Owczarek, A. Undas, J. H. Foley [et al.] // *Crohn's Colitis*. — 2011. — Vol. 6. — P. 13–20.
8. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C. W. Imrie, P. A. Banks // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1127–1151.
9. Adams R. L. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants / R. L. Adams, R. J. Bird // *Nephrology (Carlton)*. — 2009. — Vol. 14. — P. 462–470.
10. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis / J. Lu, L. M. Liao, Y. X. Geng [et al.] // *Thromb. Res.* — 2014. — Vol. 133. — P. 574–578.
11. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis / E. Akbal, S. Demirci, E. Koçak [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2013. — Vol. 24. — P. 243–246.
12. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis / K. Mimidis, V. Papadopoulos, J. Kotsianidis [et al.] // *Pancreatol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 22–27.
13. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / A. Afshari, J. Wetterslev, J. Brok, A. Moller // *BMJ*. — 2007. — Vol. 335. — P. 1248–1251.
14. Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats / S. Hagiwara, H. Iwasaka, C. Shingu [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 746–751.
15. APCAP-activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial / V. Pettilä, L. Kyhälä, M. L. Kylänpää [et al.] // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — P. 139.
16. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis / K. Maeda, M. Hirota, A. Ichihara [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32. — P. 87–92.
17. Babu B. I. Functional protein C levels during the early phase of clinical acute pancreatitis / B. I. Babu, K. Siriwardena // *Pancreas*. — 2010. — Vol. 39. — P. 1077–1081.
18. Bajzar L. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent / L. Bajzar, M. E. Nesheim, P. B. Tracy // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — P. 2093–2100.
19. Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS / M. Bhatia // *Front. Biosci.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2042–2050.
20. Bhatia M. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury / M. Bhatia, A. Hegde // *Regul. Pept.* — 2007. — Vol. 138. — P. 40–48.
21. Bockman D. E. Ultrastructure of human acute pancreatitis / D. E. Bockman, M. Büchler, H. G. Beger // *Int. J. Pancreatol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 141–153.
22. Bouma B. N. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U) / B. N. Bouma, C. Meijers // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1566–1574.
23. Butenas S. Active tissue factor in blood? / S. Butenas, K. G. Mann // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1155–1156.
24. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer / T. Salomone, P. Tosi, G. Palareti [et al.] // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 26. — P. 111–116.
25. Conversion of antithrombin from an inhibitor of thrombin to a substrate with reduced heparin affinity and enhanced conformational stability by binding of a tetradecapeptide corresponding to the P1 to P14 region of the putative reactive bond loop of the inhibitor / I. Bjork, K. Ylinenjarvi, S. T. Olson, P. E. Bock // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 1976–1982.
26. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice / X. Li, D. Klintman, Q. Liu [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol. 75. — P. 443–452.
27. Dabrowski A. The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on acute experimental pancreatitis with reference to multiorgan oxidative stress / A. Dabrowski, A. Gabryelewicz, L. Chyczewski // *Int. J. Pancreatol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 173–180.
28. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2012. — Vol. 19. — P. 259–265.
29. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure / D. Radenkovic, D. Bajec, N. Ivancevic [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 655–660.
30. Decreased inflammation and improved survival with recombinant human activated protein C treatment in experimental acute pancreatitis / G. Alsfasser, A. L. Warshaw, S. Thayer [et al.] // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 670–676.
31. Del Giudice L. A. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states / L. A. Del Giudice, G. A. White // *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. — 2009. — Vol. 19. — P. 23–29.
32. de Stoppelaar S. F. The role of platelets in sepsis / S. F. de Stoppelaar, C. van Veer, T. van der Poll // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 112. — P. 666–677.
33. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis / D. Radenkovic, D. Bajec, A. Karamarkovic [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — P. 152–156.
34. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets / N. J. Mattheij, K. Gilio, R. van Kruchten [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 13325–13336.
35. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 699–709.
36. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis / H. Sawa, T. Ueda, Y. Takeyama [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 575–581.
37. Ellery P. E. Tissue factor pathway inhibitor: then and now / P. E. Ellery, M. J. Adams // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2014. — Vol. 40. — P. 881–886.
38. Endotoxin and thrombin elevate rodent endothelial cell protein C receptor mRNA levels and increase receptor shedding in vivo / J. M. Gu, Y. Katsuura, G. L. Ferrell

- [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 1687–1693.
39. Esmon C. T. Coagulation inhibitors and inflammation / C. T. Esmon // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33 (Pt 2). — P. 401–405.
 40. Esmon C. T. The endothelial cell protein C receptor / C. T. Esmon // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 83. — P. 639–643.
 41. Esmon C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* — 2004. — Vol. 114. — P. 321–327.
 42. Esmon C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 131. — P. 417–430.
 43. Esmon C. T. The protein C pathway / C. T. Esmon // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 44–48.
 44. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis / S. Sherman, W. M. Alazmi, G. A. Lehman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69, 3 Pt 1. — P. 462–472.
 45. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis / G. R. Bernard, B. D. Margolis, H. M. Shanies [et al.] // *Chest*. — 2004. — Vol. 125. — P. 2206–2216.
 46. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2013. — Vol. 109. — P. 569–579.
 47. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock*. — 2005. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 45–51.
 48. Griffin J. H. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways / J. H. Griffin, B. V. Zlokovic, L. O. Mosnier // *Int. J. Hematol.* — 2012. — Vol. 95. — P. 333–345.
 49. Hooper K. An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis / K. Hooper, S. Bateman // *J. Vet Emerg. Crit. Care*. — 2005. — Vol. 15. — P. 83–91.
 50. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation / T. Ikezoe // *J. Intensive Care*. — 2015. — Vol. 3. — 8 p.
 51. Importance of platelet aggregation in patients with end-stage renal disease / Z. Martinović, N. Basić-Jukić, D. B. Pavlović, P. Kes // *Acta Clin. Croat.* — 2013. — Vol. 52. — P. 472–477.
 52. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi, T. T. Keller, E. van Gorp [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60. — P. 26–39.
 53. Jurk K. Analysis of platelet function and dysfunction / K. Jurk // *Hamostaseologie*. — 2015. — Vol. 35. — P. 60–72.
 54. Kubier A. Endogenous anticoagulants / A. Kubier, M. O'Brien // *Top. Companion Anim. Med.* — 2012. — Vol. 27. — P. 81–87.
 55. Leung L. L. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI) / L. L. Leung, T. Nishimura, T. Myles // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 632. — P. 61–69.
 56. Levi M. Coagulation in patients with severe sepsis / M. Levi, Tv. Poll // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2015. — Vol. 41. — P. 9–15.
 57. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 586–592.
 58. Lisman T. Activation and regulation of hemostasis in acute liver failure and acute pancreatitis / T. Lisman, R. J. Porte // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2010. — Vol. 36. — P. 437–443.
 59. Lwaleed B. A. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease / B. A. Lwaleed, P. S. Bass // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208. — P. 327–339.
 60. Madsen J. J. Tissue factor activates allosteric networks in factor VIIa through structural and dynamic changes / J. J. Madsen, E. Persson, O. H. Olsen // *J. Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 13. — P. 262–267.
 61. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2002. — Vol. 9. — P. 401–410.
 62. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis / Y. Beyazit, A. Sayilir, S. Torun [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36. — P. 162–168.
 63. Mechanism of tissue factor production by monocytes stimulated with neutrophil elastase / J. Kawata, M. Aoki, Y. Ishimaru [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* — 2015. — Vol. 54. — P. 206–209.
 64. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis / G. Lippi, E. J. Falavero, M. Franchini, C. Guidi // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2009. — Vol. 35. — P. 9–22.
 65. Miranda C. J. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: systematic review of current evidence / C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 119–123.
 66. Mohan Rao L. V. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor / L. V. Mohan Rao, C. T. Esmon, U. R. Pendurthi // *Blood*. — 2014. — Vol. 124. — P. 1553–1562.
 67. Mondino A. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology / A. Mondino, F. Blasi // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 450–455.
 68. Monocytes regulate systemic coagulation and inflammation in abdominal sepsis / Y. Wang, O. Ö. Braun, S. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2015. — Vol. 308. — P. 540–547.
 69. Monroe D. M. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets / M. Monroe, M. Hoffman, H. R. Roberts // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1996. — Vol. 7. — P. 459–464.
 70. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis / M. Nesheim // *Chest*. — 2003. — Vol. 124, Suppl. 3. — P. 33–39.
 71. Of von Willebrand factor and platelets / Bryckaert, J. P. Rosa, C. V. Denis, P. J. Lenting // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2015. — Vol. 72. — P. 307–326.
 72. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications / T. Foitzik, G. Eibl, B. Hotz [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 130–138.
 73. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of inflammation and disease severity in acute

- pancreatitis / A. Sayilir, Y. Beyazita, Y. Yesil [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 36. — P. 498–504.
74. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in diabetic foot ulcers / M. Erdogan, S. Solmaz, A. Canataroglu [et al.] // Endocrine. — 2010. — Vol. 37. — P. 449–454.
75. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis / T. Yasuda, T. Ueda, K. Kamei [et al.] // J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44. — P. 1071–1079.
76. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis / J. S. Lane, K. E. Todd, B. Gloor [et al.] // J. Surg. Res. — 2001. — Vol. 99. — P. 365–370.
77. Platelet activation by human pancreatic fluid / R. A. Prinz, J. Fareed, A. Rock [et al.] // J. Surg. Res. — 1984. — Vol. 37. — P. 314–319.
78. Platelet activation in acute pancreatitis / J. Osada, U. Wereszczynska-Siemiatkowska, A. Dabrowski, M. I. Dabrowska // Pancreas. — 2012. — Vol. 8. — P. 1319–1324.
79. Prognostic significance of D-dimer, natural anti-coagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis / S. S. Badhal, S. Sharma, A. Saraya, A. K. Mukhopadhyay // Trop. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 33. — P. 193–199.
80. Protease-activated receptor (PAR) 1 and PAR4 differentially regulate factor V expression from human platelets / M. Duvernay, S. Young, D. Gailani [et al.] // Mol. Pharmacol. — 2013. — Vol. 83. — P. 781–792.
81. Protective effect of antithrombin III in acute experimental pancreatitis in rats / W. K. Bleeker, J. Agterberg, G. Rigtter [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 280–285.
82. Protein C activation during the initial phase of experimental acute pancreatitis in the rabbit / L. H. Ottesen, E. M. Bladbjerg, M. Osman [et al.] // Dig. Surg. — 1999. — Vol. 16. — P. 486–495.
83. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective / S. C. Christiaans, B. M. Wagener, C. T. Esmon, J. F. Pittet // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2013. — Vol. 305. — P. 455–466.
84. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C / S. Somajo, R. L. Koshiar, E. Norström, B. Dahlbäck // Thromb. Res. — 2014. — Vol. 134. — P. 144–152.
85. Ramnath R. D. Substance P treatment stimulates chemokine synthesis in pancreatic acinar cells via the activation of NF-kappaB / R. D. Ramnath, M. Bhatia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 1113–1119.
86. Recombinant tissue factor pathway inhibitor reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation / P. Enkhbaatar, K. Okajima, K. Murakami [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 1752–1759.
87. Role of endogenous platelet-activating factor in caerulein-induced acute pancreatitis in rats: protective effects of a PAF-antagonist / K. Fujimura, Y. Kubota, M. Ogura [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — Vol. 7. — P. 199–202.
88. Role of platelet-activating factor in hemodynamic derangements in an acute rodent pancreatic model / G. Ais, A. Lopez-Farre, D. Gomez-Garre [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 181–187.
89. Role of platelets in experimental acute pancreatitis / A. Abdulla, D. Awla, H. Hartman [et al.] // Br. J. Surg. — 2011. — Vol. 98. — P. 93–103.
90. Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function / S. Sorrentino, J. D. Studt, O. Medalia, K. Tanuj Sapra // Eur. J. Cell Biol. — 2015. — Vol. 94. — P. 129–138.
91. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease / M. Schuliga // Mediators Inflamm. — 2015. — 2015, ID 437695. — 9 p.
92. Sun J. Blockade of neurokinin-1 receptor attenuates CC and CXC chemokine production in experimental acute pancreatitis and associated lung injury / J. Sun, M. Bhatia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2007. — Vol. 292. — P. 143–153.
93. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis / S. Zeerleder, V. Schroeder, C. E. Hack [et al.] // Thromb. Res. — 2006. — Vol. 118. — P. 205–212.
94. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis / L. Yamanel, M. R. Mas, B. Comert [et al.] // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9. — P. 184–190.
95. The in vitro effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot formation and susceptibility to tissue plasminogen activator induced fibrinolysis in hemodilution model / B. Shenkman, T. Livnat, A. Lubetsky [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2012. — Vol. 23. — P. 370–378.
96. The linker connecting the two kringles plays a key role in prothrombin activation / N. Pozzi, Z. Chen, L. A. Pelc [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2014. — 111. — P. 7630–7635.
97. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists / C. Chen, S. H. Xia, H. Chen, X. H. Li // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 4735–4738.
98. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation / R. Tamagawa-Mineoka, N. Katoh, E. Ueda [et al.] // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170. — P. 2019–2029.
99. Thrombin generation in vitro and in vivo, and disturbed tissue factor regulation in patients with acute pancreatitis / O. K. Lindström, E. M. Tukiainen, M. L. Kylänpää [et al.] // Pancreatol. — 2011. — Vol. 11. — P. 557–566.
100. Thrombin-induced interleukin 1beta synthesis in platelet suspensions: impact of contaminating leukocytes / D. Pillitteri, S. Bassus, K. Boller [et al.] // Platelets. — 2007. — Vol. 18. — P. 119–127.
101. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis / E. Andersson, J. Axelsson, G. Eckerwall [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 6128–6134.
102. Treatment with anti-factor VIIa in acute pancreatitis in rats: blocking both coagulation and inflammation? / E. Andersson, J. Axelsson, L. C. Pedersen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 765–770.
103. Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis / O. Lindstrom,

- L. Kylanpaa, P. Mentula [et al.] // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10. — P. 16.
104. Use of activated protein C has no avail in the early phase of acute pancreatitis / S. Akay, O. Ozutemiz, C. Yenisey [et al.] // HPB. — 2008. — Vol. 10. — P. 459–463.
105. Utility of clot formation and lysis assay to monitor global coagulation state of patients with severe acute pancreatitis / R. Zhu, S. Wei, C. Wu [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57. — P. 1399–1403.
106. Vadivel K. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation / K. Vadivel, S. P. Bajaj // Front. Biosci. (Landmark Ed). — 2012. — Vol. 17. — P. 2476–2494.
107. Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis / N. Ge, Q. Xia, Z. Yang [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. — 2015. — ID 235017. — 6 p.
108. Webster N. R. Inflammation and the coagulation system / N. R. Webster // Br. J. Anesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 216–220.
109. Wright K. M. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis / K. M. Wright, J. S. Friedland // Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 75. — P. 1086–1092.
110. Yan S. L. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6 / S. L. Yan, J. Russell, D. N. Granger // Inflamm. Bowel Dis. — 2014. — Vol. 20. — P. 353–362.

УДК 616.37–002–036.11–07:616.151.5–07

UA **Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції**

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін

Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, тромбоцити, коагуляція, фібриноліз, антикоагулянти

В огляді літератури наведено експериментальні та клінічні дані про зміни в системі гемостазу при гострому панкреатиті. Розглянуто причини гемостазіологічних порушень, визначено можливі шляхи корекції. Порушення в коагуляції є характерною ознакою при гострому панкреатиті й пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати експериментальних досліджень на тваринах і клінічні дані підтверджують, що модуляція гемостазу може забезпечити терапевтичну мішень для лікування цієї патології. Пригнічення каскаду згортання може запобігти внутрішньосудинному згортанню крові й запаленню в підшлунковій залозі та віддалених органах, тим самим попереджуючи системні ускладнення у хворих на гострий панкреатит.

УДК 616.37–002–036.11–07:616.151.5–07

RU **Нарушения в гемостазе у больных острым панкреатитом и пути коррекции**

С. Н. Чуклин, Б. Я. Пидгирный, С. С. Чуклин

Львовская областная клиническая больница

Ключевые слова: острый панкреатит, тромбоциты, коагуляция, фибринолиз, антикоагулянты

В обзоре литературы представлены экспериментальные и клинические данные об изменениях в системе гемостаза при остром панкреатите. Рассмотрены причины гемостазиологических нарушений, определены возможные пути коррекции. Нарушения в коагуляции являются характерным признаком при остром панкреатите и связаны с тяжестью заболевания. Результаты экспериментальных исследований на животных и клинические данные подтверждают, что модуляция гемостаза может обеспечить терапевтическую мишень для лечения этой патологии. Угнетение каскада свертывания может предотвратить внутрисосудистое свертывание крови и воспаление в поджелудочной железе и отдаленных органах, тем самым предупреждая системные осложнения у больных острым панкреатитом.

EN **Hemostasis disturbances in patients with acute pancreatitis and the ways of their correction**

S. M. Chuklin, B. Y. Pidhirnyi, S. S. Chuklin

Lviv Regional Clinical Hospital

Key words: acute pancreatitis, platelets, coagulation, fibrinolysis, anticoagulants

The literature review imposed the experimental and clinical data on the changes in the hemostatic system at acute pancreatitis. The reasons of hemostatic disorders and possible ways of its correction were identified. Disturbance in the coagulation is a feature at acute pancreatitis and is associated with disease severity. The results of experimental studies in animals and clinical studies suggest that modulation of hemostasis can provide a therapeutic target for the treatment of this disease. Inhibition of the coagulation cascade can prevent intravascular coagulation and inflammation in the pancreas and distant organs, thereby preventing systemic complications in patients with acute pancreatitis.

Вегетативні дисфункції при хронічному панкреатиті і поєднаних захворюваннях органів травлення

Л. С. Бабінець, З. І. Сабат

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

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, вегетативні розлади, гомеостаз, стрес

Вступ. Вегетативні дисфункції (ВД) та інші психосоматичні розлади (ПСР) є причиною скарг 36–71% хворих, що звертаються до лікарів у зв'язку з порушеннями органів травлення, серед яких до 25% страждають на хронічний панкреатит (ХП) [23].

Мета дослідження: на основі вивчення літературних джерел оцінити роль ВД та інших ПСР у виникненні та перебігу панкреатиту і поєднаних шлунково-кишкових станів.

Основна частина. Проблема співвідношення «психічного» і «соматичного» з давніх часів є однією з ключових у медичній науці. Функціонування системи органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) тісно пов'язане з психічним станом людини. Ще лікарі стародавньої Індії вважали, що негативні емоції — це перші шаблі до початку будь-якої хвороби. Давньогрецькі вчені розглядали людину як єдине ціле і велике значення надавали характеру і темпераменту людини. Гіппократ так висловив ці погляди: «Важливіше знати, яка людина хвора, ніж знати, на що хвора людина». У здорової людини існує певна психовегетативна організація, що лежить в основі формування різних форм адаптації людини. При цьому «психічне» впливає на фонові вегетативні показники та їх зміни під впливом значимих стимулів (розумова діяльність, стрес) [2, 11]. У структурі вегетативної нервової системи (ВНС) розрізняють сегментарний і надсегментарний відділи. До першого належать вегетативні центри стовбура головного і спинного мозку, розташовані чотирма окремими групами: мезенцефалічний (парасимпатичний); бульбарний (парасимпатичний); тораколюмбальний (симпатичний) — ядра бокових рогів C_{VIII} – L_{III} ; сакральний (парасимпатичний). Вищим вегетативним центром вважається гіпоталамус, котрий включає ядра, утворені нервовими клітинами, що не володіють секреторною функцією (нервово-провідникові клітини), і ядра, які складаються із нейросекреторних клітин, котрі продукують рилізінг-фактори. Фізіологічна роль гіпоталамуса полягає в підтриманні на оптимальному рівні обміну речовин, енергії, регуляції температурного балансу,

діяльності всіх внутрішніх органів, зокрема серцево-судинної системи, залоз внутрішньої секреції, а також регуляції сну і бадьорості. Гіпоталамус знаходиться під регулювальним впливом кори головного мозку і, в той же час, кірковий вплив на внутрішні органи здійснюється через гіпоталамус. Клітини гіпоталамуса виконують функцію рецепторів, котрі сприймають зміни гомеостазу і володіють здатністю трансформувати гуморальні зміни внутрішнього середовища в нервовий процес. Низхідний вплив гіпоталамуса забезпечує регулювання функцій, головним чином, через ВНС і гормони гіпофізу.

Раніше вважали, що симпатична і парасимпатична нервова система функціонують за принципом ваг, тобто є антагоністами. В дійсності посилення функціонування одного відділу в нормальних фізіологічних умовах приводить до компенсаторного напруження і в апаратах іншого відділу, що повертає функціональну систему до нормальних гомеостатичних показників. При порушенні рівноваги виникає ВД з переважаючим впливом тої чи іншої системи. Функціональна перевага одного відділу може бути пов'язана як з посиленням тонування нервових центрів і периферичних утворень цієї системи, так і з пониженим тонуванням іншої. Гомеостаз, зокрема вегетативний, не означає абсолютної сталості, а тільки встановлює межі, в котрих котивання можливі без порушення функцій.

При патології відбувається порушення взаємодії психовегетативних процесів, що призводить до втрати пристосувального характеру реакцій організму на зміни умов зовнішнього і внутрішнього середовища. Для визначення цього явища запропоновано поняття «психовегетативний синдром», тобто стан розладжених психічних і фізичних (у першу чергу, вегетативних) функцій. Це ніби ще не хвороба, а «потенціал хвороби» [14]. Психофізіологічні реакції можуть завершитися нормалізацією порушених функцій, але принципово можливий також інший шлях, коли тривалість стресової ситуації у сполученні з певною генетичною схильністю призводить до формування ПСР.

Доведено, що тривала активація ВНС на тлі хронічного стресу призводить до порушення кислотоутворення і дезорганізації моторної функції ШКТ внаслідок порушення синтезу регуляторних нейрогормонів. Афективні порушення тривожно-депресивного характеру внаслідок їх поєднання з вегетативними і нейроендокринними реакціями зумовлюють порушення вегето-вісцеральної шлунково-кишкової регуляції, одночасно знижуючи поріг інтрацептивної перцепції та посилюючи суб'єктивні відчуття.

ВД виражається в змінах вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності, що своєю чергою

викликає порушення обміну речовин (гіперхолестеринемію, диспротеїнемію, гіпер- і гіпоглікемію), зрушення згортальної системи крові і фібринолізу. У результаті ВД порушується іннервація внутрішніх органів, що зумовлює появу дискінезії ШКТ, порушення серцевого ритму і провідності, судинних дистоній. При пошкодженні і подразненні структур ВНС в різних органах виникають стереотипні морфологічні зміни (спазм судин, дистрофія), пов'язані з виділенням медіаторів (норадреналін, адреналін, серотонін), гормонів кори наднирників, біологічно активних речовин. Ці гуморальні зміни своєю чергою посилюють вегетативний дисбаланс.

Стрес — це загальна захисна реакція організму на будь-який сильний подразник, своєрідний адаптивний синдром. Захисний характер стресу відносний: він викликає пошкодження ряду органів і систем, зокрема слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, серця, нирок, печінки, підшлункової залози (ПЗ) тощо різного ступеня вираженості. Відомо, що формування гастродуоденальних виразок, які часто є стартом формування ХП, пов'язано переважно з ішемією слизової оболонки і, як наслідок, з пригніченням репаративних процесів при переважанні агресивних факторів (соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот, лізолецитину). Стресовими факторами можуть виступати різні за силою і тривалістю емоційна чи фізична травма, психічна чи фізична перевтома, оперативні втручання, сепсис, опіки, тяжкі соматичні захворювання тощо. В патогенезі стресових виразок беруть участь не тільки порушення мікроциркуляції, посилення секреторної і моторної функції шлунка, але й збільшення синтезу кортикостероїдів, нейрогуморальні зрушення, зниження резистентності гастродуоденальної слизової оболонки [17].

Гістологічно виявляють спазм дрібних артерій, розволокнення стінок судин, злущення епітелію, інвагінацію артерій, чергування спастичних і атонічних фрагментів у мікросудинах, геморагічну інфільтрацію параульцерозних тканин [7].

На тлі складної ситуації в країні, котра для багатьох є стресовою, почастишали випадки стресового панкреатиту, про яких раніше читали лише в літературі. Перш за все необхідно нагадати, що першою фазою зовнішньої секреції ПЗ є мозкова фаза. Для неї характерний складно-рефлекторний механізм, який реалізується через центральну нервову систему (ЦНС) шляхом умовних і безумовних рефлексів. На мозкову фазу панкреатичної секреції впливає емоційний стан, біль та інші чинники [9].

На думку проф. Г. Ф. Коротько, патогенез стресового панкреатиту великою мірою залежить від виду стресу та стресора. Основним механізмом є недостатність гемоперфузії тканин ПЗ через зрушення системного і місцевого кровообігу органу (вазоконстрикція, інвагінація артеріол, порушення мікроциркуляції, тромбогенез, геморагічна інфільтрація тканин ПЗ), її ішемізації [7]. В цих умовах порушується бар'єрна здатність стінки проток залози, їх структури, активація протеаз та інгібіція антипротеолітичної активності, наростає «ухиляння» гідролаз в перипротоковий простір, лімфо- і кровотік. Важливими факторами підвищення інтрадуктального тиску, який призводить до такого порушення транспорту секрету, виступають збільшена в'язкість екзосекрету і перепони його відтоку із протокової системи ПЗ дилатованих дуктальних клапанів. Остання причина є універсальною

в патогенезі гострого панкреатиту. Важливе значення має також зрушення механізмів багаторівневої саморегуляції функцій при стресах, зокрема функцій ПЗ, яке характерне для ефекту екстремальних впливів [9].

Практично немає таких патологічних станів, у розвитку і плінні яких не відіграють важливу роль вегетативні розлади. В одних випадках вони є істотним чинником патогенезу, в інших — виникають вторинно, у відповідь на ушкодження різних систем організму [20]. Виходячи з цих положень, запропоновано таку формулу психічного та соматичного співвідношення: психічні стресори (катастрофи, хронічні соціальні проблеми, значимі життєві події) — тривога — емоційна напруга — порушення вегетативно-гуморального регулювання — ПСР [13].

Широке розповсюдження хронічних захворювань органів травлення у структурі захворюваності внутрішніх органів обумовлює високу актуальність даної проблеми. Залучення сегментарних і надсегментарних вегетативних структур до патологічного процесу значно ускладнює перебіг захворювання, у зв'язку з чим вегетотропна корекція має важливе значення для підвищення ефективності лікування хронічної гастроентеральної патології взагалі і ХП зокрема [5, 10, 15, 21]. При захворюваннях ШКТ вторинні психопатологічні прояви відсутні лише у 10,3% хворих. Окремі фрагментарні астеничні порушення відмічаються у 22,1% хворих, а у 67,3% — більш складні психопатологічні стани [6, 18, 19]. Клінічна картина визначається особливостями гастроентерологічної симптоматики, схильністю до багаторічного торпідного перебігу з тенденцією до втягнення у патологічний процес всієї травної системи.

В етіології та патогенезі ПСР відіграють роль психогенні та біологічні аспекти, що важливо враховувати при оцінці клінічного стану пацієнта та формуванні лікувального комплексу. Серед психогенних факторів: психотравми (службового, сімейного, інтимного характеру), пов'язані з розвитком захворювання, незадовільні умови життя в дитинстві; особливості особистості.

Характеристики осіб, які схильні до розвитку ПСР: а) сенситивність; б) тривожна недовірливість; в) емоційна лабільність; г) демонстративність; д) субдепресивні ознаки; е) ригідність. Основні риси особистості формуються у дитинстві як сплав спадково-конституційних особливостей та рис, зумовлених факторами зовнішнього середовища, умовами життя та вихованням.

Основні критерії діагностики ПСР: психотравмуюча ситуація, особливості будови особистості, наявність психічного конфлікту, клінічні прояви захворювання.

Біологічні аспекти патогенезу ПСР наступні:

а) спадковий анамнез (у 35–50% хворих з ПСР ті чи інші відхилення психіки або психічні захворювання відмічаються у близьких родичів);

б) функціонально-анатомічні особливості мозку хворих на ПСР (найбільш значними структурами мозку, які втягнені у патогенез невротичних симптомів, є наступні: 1) структури лімбіко-ретикулярного комплексу; 2) блакитна пляма; 3) ядро шва; 4) гіпоталамус; 5) септум; 6) гіпокамп і парагіпокампальна ділянка; 7) мигдалик; 8) поясна закрутка; 9) лобна та скронева кора);

в) особливості функціонування ВНС (ВНС є кінцевою реалізуючою ланкою соматичних периферичних проявів емоційних реакцій. Залишається актуальною теорія

Дж. Ланге про первинно-надмірні вегетативні реакції та тривожно-фобічні синдроми, що виникають вторинно).

Добре відомо, що тривожність пов'язана з трьома основними трансмітерами: серотоніном, норадреналіном та γ -аміноасляною кислотою (ГАМК). В експериментах показано, що в механізмах тривоги суттєву роль відіграють порушення норадреналінергічних систем мозку. Цю концепцію підтверджує ефективність інгібіторів зворотного захвату норадреналіну (лерівон та ін.) у лікуванні тривоги. ГАМК є найбільш поширеним гальмівним медіатором у ЦНС. Існує припущення, що при ПСР виникає аномалія ГАМК-бензодіазепінових рецепторів або недостатність їх ендогенних лігандів, що зумовлює патологічну тривожність як рису особистості та легкість її провокування. Це підтверджується даними про ефективність у терапії тривоги агоністів бензодіазепінових рецепторів — транквілізаторів бензодіазепінового ряду і особливо високопотенційованих бензодіазепінів (клоназепам, алпразолам). Підтвердженням патогенетичної ролі серотонінових рецепторів та метаболітів серотоніну є ефективність антидепресантів, які специфічно впливають на обмін серотоніну в мозку, так званих селективних інгібіторів (золот, феварин, ципралекс) або стимуляторів зворотного захвату серотоніну (коаксил).

Пріоритетні піонерські дослідження, які провели у Санкт-Петербурзькому психоневрологічному інституті імені В. М. Бехтерева фахівці під керівництвом І. П. Лапіна, починаючи з кінця 1960-х років, показали важливу роль основних метаболітів серотоніну — нейрокінуренінів — у розвитку стресу, тривоги, депресії, алкоголізму, епілепсії [12]. Виявилось, що причиною депресії можуть бути дефекти функціонування серотонінергічної системи мозку. Серотонін на рівні ЦНС бере участь у регуляції прийому їжі, апетиту, сну, пам'яті, температури тіла, настрою, поведінки, агресивних і мотиваційних реакцій, функції серцево-судинної та ендокринної системи. Крім того, він має периферичну дію, яка проявляється стимулюванням перистальтики та скороченням гладеньких м'язів, підвищенням агрегації тромбоцитів. Основний ефект антидепресантів полягає у збільшенні вмісту серотоніну в структурах головного мозку. Так, у 1990-х рр. з'явилися нові антидепресанти, дія яких селективно спрямована на рецептори серотоніну.

Система адаптації працює за схемою: гіпоталамус — передня доля гіпофізу — кора надниркових залоз, що посилює виділення і секрецію глюкокортикоїдів. Це призводить до підвищення концентрації нейрокінуренінів унаслідок гормональної продукції в печінці ферменту триптофанпіролази та в мозку — індоламін-2,3-діоксигенази. Своєю чергою, нейрокінуреніни (L-кінуренін, 3-оксикінуренін, хінолінова кислота, нікотинамід та ін.) через систему адаптації знов підвищують активність цих обох ферментів. Таким чином, формується «хвибне» коло, яке підтримує підвищений рівень нейрокінуренінів довгий час. Підвищення рівню нейрокінуренінів є досить тривалим, що відрізняє його від порушення рівню індоалкіламінів, які є відносно короткоіснуючими (хвилини, години) та циркулюють здебільшого в початковій фазі стресу. Підвищення ж рівня нейрокінуренінів залишається на багато годин та діб, визначає головним чином наслідки стресу, його відтерміновані ефекти, наприклад, невротичні, депресивні, психологічні та нейродегенеративні порушення у ранньому та далекому онтогенезі.

L-кінуренін є попередником усіх інших нейрокінуренінів, тому від його кількості залежать рівні усіх похідних L-кінуреніна, які відіграють провідну роль у генезі депресії, алкоголізму, епілепсії, алергічних захворювань, ПСР та низки онкологічних хвороб [12]. Таким чином, стає зрозумілим доцільність тривалого призначення антидепресантів селективної спрямованості на рецептори серотоніну (золот, феварин), яке може в окремих випадках досягати шести місяців та більше.

Однак, незважаючи на порівняну безпечність селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну, складність у підборі дози, небажані побічні ефекти (зокрема нудота, порушення сну, сексуальні дисфункції) [3, 22], наявність резистентності до них у багатьох пацієнтів обмежує їхні можливості в терапевтичній практиці. У зв'язку з цим виправданий інтерес фармакологів і клініцистів до пошуку та впровадження в практику альтернативних антидепресантів, які не поступаються за ефективністю згаданим групам засобів, але перевершують їх за критерієм безпеки і в низці випадків за широтою терапевтичного застосування. Варті уваги спроби створення нових антидепресантів із рослинної сировини, тобто фітопрепаратів.

Найбільш розповсюдженим варіантом ПСР є гастралгія. Віль може мати різноманітний характер. Відзначається обов'язкова тісна залежність між емоційною напругою, перевтомою і появою шлункових симптомів (відчуття важкості і розпирання в епігастральній ділянці, біль та ін.), відсутністю зв'язку між скаргами та характером харчування, порушенням дієти [1, 6, 23].

Проявами невротичної симптоматики можуть бути нудота і блювання. Можливі варіанти психогенного блювання, що відрізняються за механізмами його розвитку. Вегетативні компоненти такого блювання (блідість шкірних покривів, піт, саливація та інші) зазвичай відсутні або виражені слабо [4, 23, 24].

У деяких хворих можуть настати утруднення і болі при ковтанні (дисфагія). Хворі відчувають утруднення при ковтанні на різних рівнях стравоходу, причому рідку їжу пацієнтам споживати тяжче, ніж тверду. В основі цього симптому лежить езофагоспазм, який часто виникає вперше після сильного психічного потрясіння під час їди і потім повторюється майже при кожному споживанні їжі. Спазми стравоходу бувають не пов'язані з їдою, виявляються болем або відчуттям стиснення за грудиною, що іноді вимагає диференційної діагностики зі стенокардією. При езофагоспазмі є виражені афективні порушення, постійна тривога і жах перед споживанням їжі. У частини хворих формується тяжкий астено-іпохондричний синдром і канцерофобія [6, 23].

Класичним невротичним синдромом є *globus histericus*, що найчастіше трапляється у жінок молодого віку. При цьому в горлі відчувається стороннє тіло (грудка), тиск у ділянці ший, що звичайно слабшає під час їжі. Вважають, що це пов'язано з невротичними чутливими і руховими порушеннями функції стравоходу [6, 23].

Частими і клінічно різноманітними є невротичні розлади кишечника, що описуються у літературі як синдром подразненого кишечника [18, 23]. Неврогенні кишкові болі, різноманітні за характером, звичайно підсилюються на тлі емоційної напруги і стресових ситуацій. Інколи виникають кишкові кризи, що виявляються гострим болем у животі, метеоризмом, голосним гурчанням, позивами на

відходження газів і дефекацію [18, 23]. Пацієнти з синдромом подразненого кишечника фіксують увагу на частоті, кількості і якості випорожнень кишечника, що сприяє формуванню важкого іпохондричного синдрому. Імперативні позиви на дефекацію у таких пацієнтів нерідко виникають у найбільш невідповідній ситуації, що негативно позначається на психологічному стані хворих. Часто пронос виникає вночі або ранком, що призводить до розладів сну і збільшує астенію.

У пацієнтів з гастроентерологічною патологією сама наявність захворювання впливає на самопочуття, настрої, активність хворих, а також появу в них симптомів тривоги. Одним із частих клінічних симптомів у пацієнтів з патологією ШКТ є депресія. Традиційно вважається, що депресія маніфестує стійким зниженням настрою, загальмованістю. Додаткові симптоми у діагностиці депресії: зниження самооцінки та почуття впевненості у собі; самозвинувачення без причини або непояснене почуття провини; похмура та песимістичне бачення майбутнього; думки про смерть або самогубство чи суїцидальна поведінка; розлади сну будь-якого типу; зміни апетиту (зниження або підвищення) з відповідними змінами маси тіла. Треба наголосити, що про депресію можна говорити, якщо відповідна симптоматика триває не менше двох тижнів.

Соматичні депресії виникають у гастроентерологічній практиці при багатьох захворюваннях. Наприклад, є низка наукових досліджень, які підтверджують наявність депресійних реакцій у 90% хворих на ХП [6, 23, 24]. При ХП виникають депресійні реакції легкого і середнього ступеня тяжкості. Динамічне спостереження за станом хворих показує, що депресійні реакції легкого ступеня зменшуються відповідно до поліпшення соматичного стану хворих і практично не потребують призначення спеціального лікування. При депресійних реакціях помірного ступеня встановлено уповільнення терапевтичного ефекту від призначеного лікування, збереження зниженого настрою навіть при стабілізації соматичного стану [6, 23, 24]. Водночас, прояви депресії та вегетативних порушень доволі часто мають самостійний характер і не завжди пов'язані із самим захворюванням. Але в будь-якому випадку депресія посилює симптоматику, погіршує перебіг захворювання і значно ускладнює її лікування. Це призводить до збільшення частоти звернень за медичною допомогою, негативно відображається на клінічній картині, різко знижує ефект терапії, збільшує кількість додаткових досліджень, внаслідок чого виникає так званий «синдром товстої історії хвороби».

У той же час відомо, що крім поведінкових механізмів, що пояснюють вплив, наприклад, депресії на соматичне захворювання, мають значення і метаболічні порушення. В даний час встановлено, що у депресивних хворих виявляються прокоагуляційні тенденції, діабетоподібні реакції, підвищення факторів неспецифічного запалення [25–27]. Є повідомлення про те, що у близько 80% пацієнтів, які страждають на депресію, виявляють низьку активність амілази ПЗ [24].

Згідно з даними дослідження, проведеного в клініко-гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, в групі хворих на амілазну недостатність було встановлено порівняно з хворими без амілазної недостатності вірогідно нижчі бали ($p < 0,05$) оцінки активності

($4,3 \pm 0,1$ проти $4,7 \pm 0,1$) і вірогідно вищі бали ($p < 0,05$) оцінки рівня вегетативних порушень та тривоги (відповідно $30,8 \pm 0,8$; $8,1 \pm 0,2$ проти $27,1 \pm 1,3$; $6,9 \pm 0,5$); встановлено можливість впливу амілазної недостатності на активність ($\chi^2 = 7,2$) та вегетативні порушення ($\chi^2 = 6,68$); ступінь амілазної недостатності не залежить від віку хворих ($r = -0,05$); ступінь амілазної недостатності не впливає на рівень оцінки хворими самопочуття ($r = 0,2$), активності ($r = 0,07$), настрою ($r = 0,2$), вегетативних порушень ($r = 0,05$), симптомів тривоги ($r = 0,08$) та депресії ($r = 0,09$). Тому при наявності амілазної недостатності, незалежно від її ступеня, необхідно проводити відповідну корекцію [16].

У більшості публікацій наведено дані про переважання ваготонії у хворих гастроентерологічного профілю, однак згідно з даними досліджень Українського науково-дослідного інституту медичної реабілітації та курортології м. Одеси вивчення вихідного стану вегетативного тону (за даними клінічних проб) довело значне переважання симпатикотонії у хворих на хронічну патологію органів травлення, зокрема ХП. Самі науковці розбіжність даних пояснюють тим, що у більшості досліджень аналіз вегетативних проявів проводився без урахування хронізації гастроентерологічного процесу, та майже в усіх публікаціях не враховується первинний чи вторинний характер вегетативних відхилень. Втім, отримані дані про переважання симпатикотонії у хворих на хронічну патологію органів травлення можуть бути пов'язані з хронічним характером основного патологічного стану. На думку дослідників, при розвитку хронізації патологічного процесу системи травлення у ВНС задіюються компенсаторні механізми — тобто початкове переважання істотної ваготонії компенсується збільшенням активності симпатичного відділу ВНС. Отже, наприкінці настає момент напруження компенсаторних механізмів, коли адаптаційна система регулювання працює з перевантаженням, що викликає вже переважання симпатичної ланки ВНС. Той факт, що це переважання виявлялося при різній тривалості основного патологічного процесу, дозволяє припустити, що компенсаторні механізми регуляції вегетативного тону виснажуються досить швидко (вже на першому році хронічного захворювання органів травлення). Про це також може свідчити і той факт, що навіть у пацієнтів з давністю захворювання до року з вихідною ейтонією функціональні навантаження (кліноортостатична проба) виявляли виснаження компенсаторних механізмів регуляції вегетативного тону (проявлялася асимпатикотонічна реактивність) [8].

Висновок. Питання стану ВНС при захворюваннях ШКТ, зокрема при ХП, залишається недостатньо вивченим, що зумовлює потребу в подальшому дослідженні.

Література:

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях / Ю. А. Александровский // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 1. — С. 16–22.
2. Березин Ф. Б. Эмоциональный стресс и психические расстройства. Подходы к терапии / Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников // *Materia Medica*. — 1996. — № 1 (9). — С. 29–56.

3. Бурчинский С. Г. Проблемы фармакотерапии невротических и соматизированных депрессий: критерии выбора антидепрессанта / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. — 2005. — № 6. — С. 15.
4. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн. — М. : Медицина, 1991. — С. 655.
5. Волкова Т. А. Влияние типа вегетативного реагирования на характер гастродуоденальной патологии / Т. А. Волкова, Д. И. Захарченко // Вопросы педиатрии. — Ярославль, 1995. — 74 с.
6. Діагностика та лікування маскованої депресії в практиці гастроентеролога / М. Б. Щербиніна, І. Я. Будзак, О. Й. Мамчур, Т. Й. Шустерман // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 5. — С.10–14.
7. Катастрофы спланхического кровотока (новые аспекты в изучении хронических заболеваний органов пищеварения) / Под ред. Л. А. Фаустова. — М. : Медицина, 2005. — 192 с.
8. Клінічні прояви супутніх вегетативних дисфункцій при хронічних захворюваннях органів травлення / І. В. Галіна, Н. В. Драгомирецька, В. С. Бусова, Т. І. Малихіна // Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія. — 2005. — № 3. — С. 6–8.
9. Коротько Г. Ф. Возвратное торможение панкреатической секреции / Г. Ф. Коротько // Вестн. клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 5–13.
10. Крючкова О. Н. Особенности этиологии и патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков / О. Н. Крючкова // Врачебное дело. — 1997. — № 3. — С. 64–66.
11. Кутько И. И. Лечение соматизированной депрессии / И. И. Кутько, В. В. Павленко // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — № 2. — С. 17–18.
12. Лапин И. П. Нейрокинуренины: стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия / И. П. Лапин // Междунар. мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 81–86.
13. Любан-Плоцца Б. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике / Б. Любан-Плоцца, В. Пельдингер, Ф. Крегер. — СПб., 2000.
14. Марута Н. А. Невротическая болезнь / Н. А. Марута // Международный медицинский журнал. — 1997. — Т. 3, № 3. — С. 16–19.
15. Матвієнко М. В. Особливості впливу вегетативної нервової системи на міоелектричну активність шлунка та дванадцятипалої кишки / М. В. Матвієнко, О. Б. Мурзін, А. І. Руденко // Фізіол. журн. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 198.
16. Миршук Н. М. Вплив амілазної недостатності на психічний стан хворих на патологію травного каналу / Н. М. Миршук // Практична медицина. — 2008. — № 3. — С. 81–87.
17. Некоторые аспекты стрессового панкреатита / Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков // Сучасна гастроентерологія. — 2015. — № 1. — С. 81–84.
18. Палій І. Г. Можливості корекції вегетативної дисфункції у хворих із синдромом роз'ятреного кишечника / І. Г. Палій, Н. А. Півторак // Вісник ВДМУ. — 2003. — № 2. — С. 731–732.
19. Пиляга Г. Я. Психические расстройства в общетерапевтической практике / Г. Я. Пиляга // Doctor. — 2002. — № 6. — С. 17–21.
20. Пшук Н. Г. Соматизированные депрессии в общесоматической практике : автореф. дис. докт. мед. наук / Н. Г. Пшук. — Харьков, 1996. — 42 с.
21. Скопцова О. Б. Состояние вегетативной нервной системы у детей с хроническим колитом / О. Б. Скопцова // Неотложные состояния: клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. — Челябинск, 1991. — С. 102–103.
22. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. — М. : МИА, 2007. — 425 с.
23. Фирсова Л. Д. Психосоматические аспекты гастроэнтерологических заболеваний / Л. Д. Фирсова // Мед. газета. — 2005. — № 75. — С. 18–21.
24. Швець Н. І. Соматизовані та соматичні депресії в практиці лікаря-інтерніста / Н. І. Швець, І. І. Мельник, Т. М. Бенца // Мистецтво лікування. — 2006. — № 6. — С. 67–73.
25. Depression and 1-year prognosis in unstable angina / F. Lesperance, N. Frasure Smith, M. Juneau, P. Theroux // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1354–1360.
26. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction / R. M. Carney, J. A. Blumenthal, P. K. Stein [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 2024–2028.
27. Musselman D. L. Exaggerated platelet reactivity in major depression / D. L. Musselman, A. Tomer, A. K. Manatunga // Am. J. Psych. — 1996. — Vol. 153. — P. 1313–1317.

УДК 616.89:616.37-002:616.34

UA **Вегетативні дисфункції при хронічному панкреатиті і поєднаних захворюваннях органів травлення**

Л. С. Бабінець, З. І. Сабат

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

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, вегетативні розлади, гомеостаз, стрес

У статті проаналізовано літературні джерела щодо ролі вегетативних дисфункцій та інших психосоматичних розладів у виникненні та перебігу панкреатиту і поєднаних шлунково-кишкових станів. Досліджується вплив відхилення балансу регуляції вегетативною нервовою системою на появу гемодинамічних, морфологічних, метаболічних, енергетичних порушень при вказаних вище патологічних станах. Розглянуто патогенетичні аспекти лікування вегетативних розладів.

УДК 616.89:616.37-002:616.34

RU **Вегетативные дисфункции при хроническом панкреатите и сочетанных заболеваниях органов пищеварения**

Л. С. Бабинец, З. И. Сабат

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

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, вегетативные расстройства, гомеостаз, стресс

В статье проанализированы литературные источники о роли вегетативных дисфункций и других психосоматических расстройств в возникновении и течении панкреатита и сочетанных желудочно-кишечных состояний. Исследуется влияние отклонения баланса регуляции вегетативной нервной системой на появление гемодинамических, морфологических, метаболических, энергетических нарушений при указанных выше патологических состояниях. Рассмотрены патогенетические аспекты лечения вегетативных расстройств.

EN **Autonomic dysfunction in chronic pancreatitis and associated diseases of the digestive system**

L. S. Babinets, Z. I. Sabat

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

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, autonomic disorders, homeostasis, stress

The article analyzes the literature on the role of autonomic dysfunction and other psychosomatic disorders in causing and progression of pancreatitis and associated gastrointestinal states. The influence of deviations of autonomic nervous system balance regulation on the emergence of hemodynamic, morphological, metabolic, energy disorders in aforementioned pathological conditions is studied. Pathogenic aspects of treatment of autonomic disorders are considered.

Современные возможности фармакотерапии хронического панкреатита

Я. С. Циммерман

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

Поджелудочная железа красива и спокойна, как спящая черная пантера... Но разбудите ее, и она покажет вам свой коварный нрав.

А. И. Абрикосов (1875–1955)

Ключевые слова: хронический панкреатит, этиология и патогенез, клиника, диагностика, лечение

Дефиниция. Хронический панкреатит — ХП (pancreatitis chronica) — это многофакторная группа заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), преимущественно воспалительной природы, характеризующаяся фазово-прогрессирующим течением с эпизодами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль, с очаговыми, сегментарными и/или диффузными повреждениями (некрозами) ее паренхимы (ацинарных и островковых клеток) с последующей их заменой соединительной (фиброзной) тканью, изменениями в протоковой системе поджелудочной железы, образованием кист, псевдокист, кальцификатов и конкрементов и развитием в течение ряда лет прогрессирующей экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [8, 11].

Распространенность. Частоту ХП установить трудно, так как в начальных стадиях он может протекать малосимптомно или даже латентно. По различным данным, его частота варьирует в пределах 0,2–0,68% (45,5 на 100 тыс. популяции среди мужчин и 12,4 на 100 тыс. — у женщин). На аутопсии ХП выявляют у 0,04–5% умерших [4].

Клиническое течение ХП — неуклонно прогрессирующее. Летальность в течение первых 10 лет составляет 20%, а за 20–25 лет достигает 50% [20].

Этиология и патогенез ХП отличаются многообразием. Согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, ВОЗ 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995), различают ХП алкогольной этиологии (шифр K86.0) и другие ХП неуточненной этиологии (шифр K86.1).

В 2001 г. была опубликована этиологическая классификация ХП, обозначенная аббревиатурой TIGAR-O, — по начальным буквам выделенных ею этиологических факторов [22].

T (toxic-metabolic) — токсико-метаболический ХП.

I (idiopathic) — идиопатический ХП.

G (genetic) — наследственный ХП.

A (autoimmune) — аутоиммунный ХП.

R (recurrent and severe acute) — рецидивирующий ХП и острый панкреатит тяжелого течения.

O (obstructive) — обструктивный ХП, обусловленный нарушением оттока панкреатического сока.

В 2007 г. группа немецких панкреатологов разработала и опубликовала новую Международную классификацию ХП, названную «системой M-ANNHEIM», — также по начальным буквам основных этиологических (или патогенетических) факторов [33].

M (multiple) — указывает на многочисленность этиологических факторов.

A (alcohol) — алкогольный ХП.

N (nicotine) — ХП, вызванный злоупотреблением курением табака.

N (nutrition) — ХП, обусловленный нутритивными факторами.

H (heredity) — наследственный ХП.

E (efferent pancreatic duct factors) — ХП, вызванный нарушением проходимости панкреатических протоков.

I (immunological factors) — ХП, вызванный иммунологическими факторами.

M (metabolic factors and miscellaneous) — ХП, связанный с метаболическими и другими факторами риска.

Клиническая симптоматика ХП. Основным и наиболее мучительным для больных ХП является абдоминальный болевой синдром — рецидивирующий или (реже) перманентный, существенно снижающий качество жизни. По интенсивности он не уступает боли при остром панкреатите, локализуется в надчревной области с иррадиацией преимущественно кзади — в сторону позвоночника (в 71,2% случаев), реже — в виде левостороннего полупояса (в 16,8%) или опоясывающей боли (в 12%).

В качестве провоцирующих факторов болевого синдрома чаще всего выступают: прием обильной и жирной пищи (34%), крепких алкогольных и газированных напитков (19%) [4, 11, 20].

Диспепсический синдром характеризуется тошнотой и рвотой (56,8%), снижением аппетита, вплоть до анорексии (В. Х. Василенко: «anorexia pancreatica» [2]) — 27,3%, метеоризмом (29,5%) и прогрессирующим похудением (19%) [18, 28].

Развивающаяся на поздних этапах прогрессирования ХП экзокринная недостаточность ПЖ проявляется синдромами мальдигестии и мальабсорбции, диареей, стеатореей, нарастающим похудением.

Основные осложнения ХП: образование ретенционных кист и постнекротических псевдокист ПЖ, кальцинатов (чаще всего при алкогольном и наследственном ХП, связанном с мутацией гена *PRSSI*, а также при тропическом ХП — квашиоркоре); образование конкрементов (особенно

часто локализованных в главном — вирусного — протоке) и аденокарциномы ПЖ, развивающейся чаще всего при наследственном ХП из протокового эпителия.

Диагностика ХП основывается на использовании, помимо клинической симптоматики, инструментальных методов визуализации ПЖ и лабораторных функциональных тестов, а также гистологического изучения ткани ПЖ, полученной с помощью прицельной тонкоигольной биопсии (диаметр иглы 25G) под контролем ультразвукового исследования — УЗИ (эндоскопической ультрасонографии — ЭУС).

Для визуализации ПЖ используют: УЗИ, преимущественно ЭУС с применением критериев Rosemont [35], компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, в том числе со стимуляцией экзосекреции ПЖ секретинном, позволяющей определить количественно секрецию ПЖ; магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, способствующую визуализации панкреатических протоков, а также эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и другие инструментальные методы диагностики [9, 23].

Из лабораторных функциональных тестов наиболее информативны секретин-панкреазиминный тест с прямым определением в двенадцатиперстной кишке количества панкреатического сока, его бикарбонатной щелочности и ферментативной активности натошак и в ответ на стимуляцию секретинном и холецистокинином-панкреозиминном (ХЦК-ПЗ); определение фекальной эластазы-1 и содержания трипсина в сыворотке крови [9, 23].

При *эндокринной недостаточности* ПЖ у больных ХП снижается выработка инсулина и развивается гипергликемия.

Таким образом, *инструментальные методы визуализации ПЖ* при ХП позволяют детально рассмотреть возникшие изменения в ткани ПЖ и в ее протоковой системе, включая наличие протоковой аденокарциномы, обнаружить ретенционные кисты и постнекротические псевдокисты, стриктуры, конкременты и кальцификаты, хотя уровень их чувствительности и особенно — специфичности не всегда достаточно высок.

Лабораторные тесты дают возможность оценить состояние экзо- и эндокринной функций ПЖ при ХП, определить бикарбонатную щелочность и ферментативную активность панкреатического сока [9, 23, 25, 37].

Патогенез болевого синдрома при ХП. До недавнего времени основной причиной возникновения боли у больных ХП считали повышение давления в системе панкреатических протоков (интрадуктулярную гипертензию), как вследствие их обструкции (стриктура, конкремент), так и ишемии, развивающейся в результате образования воспалительных инфильтратов в ткани ПЖ, сопровождающихся отеком и нарушением микроциркуляции.

Важная роль в повышении давления в протоках ПЖ принадлежит также избыточному образованию панкреатического секрета, богатого бикарбонатами и ферментами (секреторному напряжению ПЖ), главным образом в начальных стадиях ХП [4, 11, 23].

Однако *в последнее время гипералгезию при ХП ассоциируют с воздействием патологического процесса в ПЖ на ноцицептивные нейроны*, локализованные в ткани ПЖ, которые подвергаются сенсibilизации под воздействием окружающих их воспалительных инфильтра-

тов, взаимодействуют с ноцицептивными нейронами спинного мозга с нарушением их функций, а затем и с ноцицептивными нейронами в головном мозге с вовлечением лимбической системы и соматосенсорных образований, вызывая у больных ощущение боли и эмоциональную реакцию (страдание) [23, 28]. Поэтому лечение болевого синдрома при ХП не должно ограничиваться снижением гипертензии в системе панкреатических протоков, но и сочетаться с воздействием на систему ноцицепции на разных уровнях.

Лечение ХП. *Фармакотерапия больных ХП* принципиально отличается в его начальной стадии, характеризующейся гиперсекрецией поджелудочного сока с высоким содержанием бикарбонатов и ферментов, когда в клинической картине доминирует интенсивный абдоминальный болевой синдром, и в конечной стадии, когда превалируют симптомы экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, а болевой синдром часто отсутствует.

Начинать лечение нужно с полного отказа от употребления любых алкогольных напитков, включая пиво, и прекращения курения табака. Это является необходимым предварительным условием эффективности лечения, обеспечивающего замедление прогрессирования заболевания, предупреждающего развитие осложнений ХП и способствующего продлению жизни.

Важнейшая задача фармакотерапии ХП — купирование болевого синдрома или существенное уменьшение его интенсивности. Именно болевой синдром вызывает наиболее выраженное снижение социальной функции больных, качества их жизни и трудоспособности.

При умеренном болевом синдроме можно добиться обезболивающего эффекта без назначения анальгетиков.

Были предложены два метода лечения, обеспечивающих *функциональный покой ПЖ и снижение протоковой гипертензии (секреторного напряжения в ПЖ)*.

1. Прием внутрь высоких доз современных полиферментных капсулированных препаратов ГЖ, содержащих кишечнорастворимые минимикросферы с высокой ферментативной активностью (липаза — 10–25 тыс. ЕД Ph. Eur., амилаза — 8–18 тыс. ЕД, протеазы — 1000–1600 ЕД), — *препараты креон, эрмиталь, панцитрат, панкреаза, ультреса* и др. Поступая из желудка в двенадцатиперстную кишку, они вызывают угнетение экзосекреции ПЖ за счет феномена обратного торможения (это — дуодено-панкреатический саморегуляторный контур) и разрушения релизинг-пептидов, ответственных за образование интестинальных гормонов секретина и ХЦК-ПЗ, стимулирующих активную экзосекрецию ПЖ, и тем самым снижают объем панкреатического сока и внутрипротоковую гипертензию [12, 25, 37].

2. *Использование ингибиторов протонной помпы — омепразола, рабепразола, эзомепразола* и др. с целью максимального подавления секреции соляной кислоты в желудке, поскольку именно соляная кислота желудочного сока, поступая в двенадцатиперстную кишку, стимулирует образование секретина и ХЦК-ПЗ, вызывающих усиление образования секрета ПЖ и повышающих гипертензию в ее протоковой системе [12, 29].

3. Предложен еще один метод лечения умеренного болевого синдрома при ХП — назначение *октреотида* — синтетического аналога соматостатина, ингибирующего образование интестинальных гормонов секретина и ХЦК-ПЗ,

которые стимулируют экзокрецию ПЖ. Кроме того, октреотид повышает образование *эндогенных морфинов* — *эндорфина и энкефалина*, обладающих обезболивающим действием и оказывающих положительное влияние на общий адаптационный синдром [12, 14, 23, 34].

При недостаточной эффективности обезболивающего действия перечисленных методов лечения *возникает необходимость в назначении анальгетиков, чаще всего из группы опиоидов*. При этом степень риска злоупотребления наркотическими средствами достигает 20%, причем следует учитывать, что к наркомании наиболее склонны больные ХП, ранее злоупотреблявшие алкоголем и курением [23, 27].

По нашим наблюдениям, обезболивание при ХП лучше всего достигается назначением *трамадола гидрохлорида (трамала)* — неселективного агониста μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов. Трамадол назначают парентерально, внутрь, а также в виде ректальных суппозиторий в дозах: таблетки по 150–200 мг 2 раза в сутки; раствор для инъекций — в ампулах по 2 мл (100 мг) подкожно, внутримышечно или внутривенно; ректальные суппозитории — по 100 мг. Иногда для обезболивания требуются более высокие дозы трамадола [12, 23, 30].

Другой анальгетик той же группы — *фортрал* (пентазотин) является агонистом опиоидных κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов. Его назначают в дозе 30–60 мг внутримышечно. В отличие от морфина, эти опиоидные анальгетики не угнетают дыхательный центр и реже вызывают лекарственную зависимость.

Недавно были предложены комбинированные анальгетики: *залдиар*, содержащий дополнительно *парацетамол* (37,5 мг трамадола + 3,25 мг парацетамола) и *бета-метазон* (дипроспан), в состав которого дополнительно включен *преднизолон*, обеспечивающий блокаду механизма периферической боли, который разрывает «порочный круг»: «боль — мышечный спазм — боль» [1, 3].

Для усиления обезболивающего эффекта используется *адыювантная (вспомогательная) терапия*, дополняющая эффект опиоидных анальгетиков:

1) трициклические, бициклические и моноциклические антидепрессанты;

2) антиоксиданты, а также — *габапентоиды* [11, 12, 23].

Из *антидепрессантов* — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — используют чаще всего *ципрамил* (циталопрам) в дозе 20 мг/сут в один прием, а также *флувоксамин* (феварин) — по 12,5 мг/сут.

Боль высококоморбидна с психической депрессией. Появилось даже предложение выделять единый синдром «боль — депрессия», поскольку в формировании боли принимают участие, помимо периферического болевого стимула, психические факторы: тревога и депрессия [6, 13].

Антиоксиданты способны уменьшить интенсивность болевого синдрома, снижая активность процессов свободнорадикального окисления липидов и повышая антиоксидантную активность крови [15, 24, 32, 36]. Так, по данным G. D. Costano [36] и P. Bhardway et al. [32], отмечен отчетливый обезболивающий эффект комплекса антиоксидантов (*препарат бетаморе*), в состав которого входят органический селен (600 мг) + аскорбиновая кислота (0,54 г) + β -каротин (9000 МЕ) + α -токоферол (270 МЕ) + L-метионин (2 г). Принимать ежедневно, длительно.

Может быть также назначен антиоксидант *антиоксикапс*, содержащий органический селен (15 мг) + аскорби-

новую кислоту (100 мг) + α -токоферол-ацетат (30 мг) + β -каротин (20 мг). Его принимают по 1 капсуле в сутки после еды в течение 2–3 мес. Особенно эффективны антиоксиданты при болевом синдроме у больных ХП, не употребляющих алкогольные напитки и не курящих [24].

Из новейших средств купирования боли при ХП следует назвать *габапентоиды*, воздействующие на ноцицептивные нейроны на разных уровнях — местном, региональном и центральном [23]. Из этой группы фармакопрепаратов при лечении болевого синдрома у больных ХП был изучен в рандомизированном, контролируемом исследовании только *прегабалин*, принимаемый внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки длительно. Он эффективно подавляет болевые ощущения и позволяет существенно снизить дозу опиоидных анальгетиков [31]. Из побочных эффектов прегабалина указывают на головокружение и своеобразное «чувство опьянения» [23, 31]. Что касается механизма его действия, то установлено, что он ингибирует преимущественно центральную сенсibilизацию соматосенсорных образований головного мозга [31].

Для потенцирования обезболивающего эффекта предложен, кроме того, *клонидин*, стимулирующий постсинаптические α_1 -адренорецепторы (является агонистом α_1 -адренорецепторов), который действует на центральные механизмы восприятия боли [1, 3, 6]. Его принимают в дозе 150 мкг внутримышечно или внутривенно с переходом на прием внутрь — по 37,5–75 мкг 3 раза в сутки.

Использование перечисленных фармакопрепаратов при болевом синдроме у больных ХП позволяет его купировать или уменьшить его интенсивность.

Экзокринная недостаточность ПЖ развивается обычно через 5–10 лет после начала ХП и протекает с синдромами *мальдигестии* и *мальабсорбции*, для которых характерны диарея, стеаторея с выделением обильных каловых масс серого цвета, блестящих, содержащих большое количество жира и с весьма неприятным запахом (так называемый «панкреатический стул»). У больных нарушается костный метаболизм с развитием остеопороза, а также развиваются минеральная и витаминная недостаточность; прогрессивно снижается масса тела.

Степень выраженности экзокринной недостаточности ПЖ определяют с помощью лабораторных тестов: уровня фекальной эластазы-1 (< 200 мкг/г фекалий) и/или содержания трипсина в сыворотке крови (< 20 нг/мл). Кроме того, определяют индекс массы тела (он прогрессивно снижается); клинические и биохимические лабораторные показатели (лейкоцитоз и левосторонний сдвиг в лейкоцитарной формуле; увеличение СОЭ; гипоальбуминемия; гипокальциемия; дефицит жирорастворимых витаминов: А, D, К и Е).

Основным методом лечения экзокринной недостаточности ПЖ у больных ХП является заместительная терапия *полиферментными фармакопрепаратами*, содержащими свиной *панкреатин*. Из препаратов этой группы наибольшее признание получил *креон*, выпускаемый в виде кишечнорастворимых капсул, содержащих минимикросферы с основными ферментами панкреатического сока — липазой, амилазой и протеазами. *Расчет дозы* обычно производят по содержанию липазы, которое должно быть не меньше 40–50 тыс. USP (до 90 тыс. USP) при каждом приеме пищи. Креон следует принимать во время и после еды.

Помимо креона можно использовать и другие полиферментные препараты: *эрмиталь, микразим, панкреаза, ультреса* и др.

Об *эффективности заместительной терапии* судят на основании уменьшения диареи, стеатореи; нарастания массы тела.

В качестве *адьювантного (вспомогательного) лечения* используют *церулетид-декапептид* в дозе 2 нг/кг массы тела в минуту — внутривенно капельно в течение 1–3 ч, который стимулирует экзосекрецию сохранившейся ткани ПЖ [11, 12].

При *осложнении ХП остеопорозом*, повышающим риск перелома костей, необходимо назначение препаратов, содержащих кальций и жирорастворимый витамин D. Можно рекомендовать прием *кальция-D₃ никомеда*, регулирующего кальциевый и фосфорный обмен. Он содержит 200 МЕ колекальциферола и 1,25 г кальция карбоната. Кальций-D₃ никомед увеличивает плотность костной ткани и восполняет дефицит кальция и витамина D₃ в организме. Доза: по 1 таблетке утром и вечером во время еды, длительно.

При развитии *эндокринной недостаточности ПЖ* у больных ХП наблюдается клиническая симптоматика сахарного диабета и возникает *необходимость в инсулинотерапии*. При этом отмечается не только дефицит инсулина, но и глюкагона, а также панкреатического полипептида. Осложнение ХП сахарным диабетом повышает риск развития рака ПЖ [10, 19].

В более легких случаях диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Распознают сахарный диабет на основании повышения содержания глюкозы в крови натощак (> 126 мг/дл), а также двухчасового теста на толерантность к глюкозе (> 200 мг/дл).

Лечение сахарного диабета у больных ХП должно проводиться под наблюдением эндокринолога, так как при проведении инсулинотерапии велик риск развития гипогликемических состояний [19].

В последнее время появилась рекомендация дополнить лечение ХП назначением пребиотического препарата *зубикор* — по 2 пакетика 3 раза в день (6 г/сут) в течение 4 недель, который обеспечивает коррекцию нарушений микробно-тканевого комплекса и нормализацию функций кишечника [5].

Особого подхода требует лечение аутоиммунного ХП. Принято различать два серологических типа аутоиммунного ХП.

1. *Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит*, или аутоиммунный панкреатит без гранулоцитарных эпителиальных повреждений, который характеризуется плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, локализованной преимущественно в перидуктулярных зонах ПЖ, и специфическим муароформным склерозом, а также лимфоплазмоцитарным венулитом с облитерацией пораженных вен и значительным увеличением количества (более 10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток.

2. *Идиопатический протоково-концентрический панкреатит*, или идиопатический протоковый панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями [7, 16, 26].

Клинически первый тип — это системный патологический процесс, который чаще всего протекает с механической желтухой и вовлечением в патологический процесс других органов (желчных протоков, легких, почек, слюн-

ных желез). Второй тип аутоиммунного ХП — это специфическое заболевание, протекающее без внепанкреатических поражений [16].

Эффективным методом лечения обоих типов аутоиммунного ХП являются *кортикостероиды*, прежде всего *преднизолон* в дозе 0,6–1,0 мг/кг массы тела в сутки. Можно также использовать метипред и будесонид. При своевременно начатом лечении они способны предотвратить развитие экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [7, 17, 23].

При недостаточной эффективности фармакотерапии ХП используют *эндоскопическую терапию и/или хирургическое лечение*.

Эндоскопическая терапия позволяет ликвидировать обструкцию в протоковой системе ПЖ при ХП, вызванную стриктурой главного (вирсунгова) панкреатического протока или конкрементом, расположенным в головке ПЖ. С этой целью используют панкреатическую и билиарную *сфинктеротомию*; *стенотирование* главного протока ПЖ, а также *экстракцию конкремента* и *экстракорпоральную ударноволновую литотрипсию*, которая эффективна в 69% случаев [21]. После раздробления конкрементов с помощью литотрипсии их мелкие осколки удаляются из протока с помощью ретроградной холангиопанкреатографии.

Другой метод эндоскопической терапии: медикаментозная блокада нервов в ткани ПЖ под контролем ЭУС с помощью анестетиков и кортикостероидов, вводимых в ПЖ [21].

Больные ХП, которые не отвечают на фармакотерапию и эндоскопическое лечение, *подвергаются различным* вариантам хирургического вмешательства, но они показаны только ограниченному количеству больных.

Несмотря на определенные успехи фармакотерапии, ХП по-прежнему остается неуклонно прогрессирующим и пока неизлечимым заболеванием.

Литература:

- Алексеев В. В. Бетаметазон (дипроспан) в лечении болевых синдромов / В. В. Алексеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 5. — С. 94–96.
- Василенко В. Х. О диагностике рака поджелудочной железы / В. Х. Василенко, З. А. Лемешко // Клиническая медицина. — 1984. — № 10. — С. 131–137.
- Дроздов В. Н. Новые комбинированные пероральные препараты в лечении болевого синдрома / В. Н. Дроздов // Consilium medicum. — 2005. — № 6. — С. 490–492.
- Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение / Т. Н. Лопаткина // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 1. — С. 21–23.
- Патогенетические основы комплексной терапии больных хроническим панкреатитом / В. Б. Гриневиц, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук, Н. И. Щербина // Альманах клинической медицины. — 2015. — № 40. — С. 72–81.
- Циммерман Я. С. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2010. — № 2. — С. 14–21.
- Циммерман Я. С. Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2013. — № 3. — С. 9–15.

8. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — Пермь, 2014. — С. 136–145.
9. Циммерман Я. С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2011. — № 6. — С. 13–21.
10. Циммерман Я. С. Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2015. — № 10. — С. 5–13.
11. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Гастроэнтерология. — М., 2015. — С. 426–453.
12. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2007. — № 1. — С. 16–20; 2007. — № 2. — С. 9–14.
13. Чернущ Н. П. Особенности лечения хронического болевого синдрома (вопросы применения антидепрессантов в общей врачебной практике) / Н. П. Чернущ // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — № 16 (4). — С. 93–96.
14. Agarwal N. Management of pain in chronic pancreatitis: medical or surgical / N. Agarwal, C. S. Pitchumoni // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36, No 2. — P. 98–99.
15. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: The ANTICIPATE study / A. K. Sirivardena, J. M. Mason, A. J. Sheen [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 655–663.
16. The autoimmune pancreatitis international cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the consensus document / S. T. Chari, G. Kloppel, L. Zhang [et al.] // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 549–554.
17. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy / S. P. Hong, S. W. Park, J. P. Chung [et al.] // Yonsei. Med. J. — 2003. — Vol. 44, No 3. — P. 534–538.
18. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // Clin. Gastroenterol., Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 252–261.
19. Cui Y. Diabetes and pancreatic cancer / Y. Cui, D. K. Andersen // Endocr. Relat. Cancer. — 2012. — Vol. 19. — P. 9–26.
20. Draganov P. Chronic pancreatitis / P. Draganov, P. P. Toskes // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 18, No 5. — P. 558–562.
21. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up / T. Rosch, S. Daniel, M. Sholz [et al.] // Endoscopy. — 2002. — Vol. 34. — P. 765–771.
22. Etamad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etamad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
23. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.
24. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 533–535.
25. Inhibition of endogenous pancreatic enzyme secretion by oral pancreatic enzyme treatment / J. Walkowiak, H. Witmanowski, K. Strzinata [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 6. — P. 24–28.
26. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // Pancreas. — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.
27. Lowenfels A. B. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // Clin. Gastroenterol., Hepatol. — 2011. — Vol. 9. — P. 196–197.
28. NAPS2 Consortium. Type of pain, pain-association complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis / D. R. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // Gut. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.
29. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric-coated pancreatic extracts / J. E. Domínguez-Muñoz, J. Iglesias-García, M. Iglesias-Rey [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
30. Parsicha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / Nat. Rev. Gastroenterol., Hepatol. — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.
31. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in randomized controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwensa, O. N. Wilder-Smith [et al.] // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 141. — P. 536–543.
32. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardway, P. K. Sarg, S. K. Maulik [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136, No 1. — P. 848–855.
33. Schneider A. New international classification of chronic pancreatitis / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
34. Singh U. U. Medical therapy for chronic pancreatitis pain / U. U. Singh, P. P. Toscas // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2003. — Vol. 5, No 2. — P. 110–116.
35. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis / T. Stevens // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2011. — Vol. 13. — P. 117–122.
36. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis (in Spanish) / G. D. Costano, A. G. de la Paz, M. D. Fernandez, J. L. F. Forcelledo // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2000. — Vol. 92. — P. 381–385.
37. Winstead N. S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis: a review / N. S. Winstead, C. M. Wilcox // Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–360.

УДК 616.37-002.2-085.245«312»

RU **Современные возможности фармако-терапии хронического панкреатита**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: хронический панкреатит, этиология и патогенез, клиника, диагностика, лечение

В лекции представлены современные определение и классификация хронического панкреатита, данные о его распространенности, этиологии и патогенезе, клинике, диагностике. Особое внимание уделено лечению, особенно медикаментозному. Подробно обсуждаются купирование болевого синдрома, принципы заместительной ферментной терапии, лечение панкреатогенного сахарного диабета. Указаны показания для эндоскопических и хирургических вмешательств.

УДК 616.37-002.2-085.245«312»

UA **Сучасні можливості фармако-терапії хронічного панкреатиту**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, етіологія і патогенез, клініка, діагностика, лікування

У лекції наведені сучасні визначення і класифікація хронічного панкреатиту, дані про його поширеність, етіологію і патогенез, клініку, діагностику. Особливу увагу приділено лікуванню, зокрема медикаментозному. Детально обговорюються купірування больового синдрому, принципи замісної ферментної терапії, лікування панкреатогенного цукрового діабету. Зазначені показання для ендоскопічних і хірургічних втручань.

EN **Modern opportunities of pharmacotherapy of chronic pancreatitis**

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: chronic pancreatitis, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

The lecture presents the current definition and classification of chronic pancreatitis, its prevalence, etiology and pathogenesis, clinical picture, diagnostics. Special attention is paid to the treatment, particularly medical one. Pain relief, principles of enzyme therapy, treatment of pancreatogenic diabetes are discussed in details. Indications for endoscopic and surgical interventions are noted.

Хронический билиарнозависимый панкреатит

Е. Ю. Еремина, О. А. Строкова

Мордовский государственный университет
им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, этиология, патогенез, билиарная патология, лечение панкреатита

Билиарная патология и прежде всего разнообразные билиарные дисфункции, хронический холецистит и желчно-каменная болезнь (ЖКБ) являются наиболее частой причиной развития острого и обострения хронического билиарнозависимого панкреатита (БП) [8]. Распространенность данных патологических состояний прогрессивно возрастает год от года среди всех возрастных категорий пациентов и особенно у женщин [13]. Частота выявления панкреатита отличается при различных видах билиарной патологии, составляя, по разным данным, от 10 до 90%. Так, при ЖКБ распространенность БП составляет 25–90% и более [5]. Холедохолитиаз в 25–65% случаев приводит к развитию БП. Частые рецидивы БП обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов). Наиболее опасными являются камни размером менее 4 мм: они увеличивают риск развития БП в четыре раза.

Основной механизм развития БП – билиодуоденальная гипертензия, приводящая к забросу желчи в панкреатический проток и активации панкреатических ферментов в протоковой системе поджелудочной железы (ПЖ). Билиарная гипертензия может быть обусловлена функциональными или органическими причинами. К функциональным относят гипертонус сфинктера Одди, особенно при его сочетании с гипертонусом двенадцатиперстной кишки (ДПК); гиперкинетическую дисфункцию желчного пузыря; комбинированный вариант билиарной дисфункции, включающий в себя гипокинетическую дискинезию желчного пузыря и спазм сфинктера Одди; нарушение синергизма функционирования сфинктерного аппарата холедоха и главного панкреатического протока; различные психогенные и эндокринные факторы, сопровождающиеся изменением функционирования нейрогуморальных регуляторных систем.

Органические причины билиарной гипертензии представлены чаще всего билиарным сладжем; холедохолитиазом; стенозирующим папиллитом; стриктурами и кистами дистального отдела холедоха; сдавлением холедоха извне опухолями, увеличенной головкой ПЖ, спайками, увеличенными лимфоузлами или парафатеральным дивертикулом (особенно с дивертикулитом); несостоятельностью большого дуоденального сосочка вследствие папилло-сфинктеротомии; артерио-мезентериальной непроходимостью; лимфаденитом в области связки Трейтца; синдромом приводящей петли после резекции желудка; глистной инвазией; аутоиммунным или

первичным склерозирующим (с поражением холедоха) холангитом; опухолями желчных протоков или большого дуоденального сосочка [1, 6].

Распространенность БП велика и среди пациентов, перенесших холецистэктомию. Его развитие или прогрессирование у данной категории больных связано с травматизацией органов и тканей билиопанкреатической зоны, техническими погрешностями оперативного вмешательства, изменением анатомических и функциональных взаимоотношений органов, развитием или прогрессированием дисфункции сфинктера Одди, холедохолитиазом и папиллитом. Примерно у трети больных, даже после удачно выполненной холецистэктомии, сохраняется разной степени выраженности и продолжительности клиника панкреатита и еще, как минимум, у трети пациентов она прогрессирует. Существенное значение в этом принадлежит, наряду с билиарной гипертензией, билиарному сладжу. Билиарный сладж и микролиты, особенно при их сочетании с гипертонусом сфинктера Одди, способствуют развитию стенозирующего папиллита, билиарно-панкреатического рефлюкса и рецидивов БП в позднем постхолецистэктомиическом периоде. Рецидивы БП прямо или косвенно могут быть связаны с обострением заболеваний гастродуоденальной зоны, особенно протекающих с гиперпродукцией соляной кислоты. Закисление дуоденального содержимого способствует, с одной стороны, стимуляции секреторной активности ПЖ, а с другой, нарушению оттока панкреатического секрета и желчи в ДПК, что, в свою очередь, приводит к обострению и прогрессированию БП [16].

Развитие внешнесекреторной недостаточности ПЖ при БП связано с уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии или фиброза, а также с нарушением оттока панкреатического секрета в ДПК. Кроме того, панкреатическая недостаточность может возникать из-за того, что панкреатические ферменты не активируются или инактивируются в кишечнике, и в ряде случаев этот механизм является ведущим при БП. Так, например, при ЖКБ и постхолецистэктомиической дисфункции сфинктера Одди наблюдается асинхронизм поступления в ДПК желчи и панкреатического сока. Это способствует недостаточной активации панкреатической липазы, ее инактивации вследствие ацидификации ДПК, нарушению эмульгации жира и формирования мицелл. Дополнительным фактором, усугубляющим проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ, является бактериальная контаминация тонкой кишки.

Согласно результатам наших исследований [2–4], клинические признаки нарушенного кишечного пищеварения при БП обусловлены нарушением не только полостного, но и мембранного этапа кишечного пищеварения. Они характеризуются (рис. 1) уменьшением активности мембраносвязанных кишечных ферментов (сахаразы, мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы, γ -амилазы) и мембраноцитозольных дипептидаз в слизистой оболочке

тонкой кишки, а также изменением регуляторных свойств кишечных ферментов (изучены на примере изменения активности щелочной фосфатазы в присутствии конкурентного ингибитора). Последние свидетельствовали о нарушении ферментных адаптаций кишечника в условиях естественного полисубстратного пищеварения.

У больных БП было обнаружено снижение амилолитической активности в зоне мембранного пищеварения, которое происходило как за счет связанной с кишечной мембраной γ -амилазы, так и за счет уменьшения активности суммы адсорбированных фракций панкреатической α -амилазы [2, 3]. Нарушению ферментсинтетических процессов в тонкой кишке и усугублению уже имеющихся ферментопатий у больных БП способствует и низкое содержание белка в слизистой оболочке тонкой

кишки, ответственное за ослабление резистентности слизистой оболочки и нарушение ее регенерации [2–4].

Структурную основу нарушения мембранного этапа кишечного пищеварения при БП представляют морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки по типу хронического еюнита (в 66,7%) и еюнита с элементами атрофии (в 33,3%). Ультраструктурные изменения кишечного эпителия ворсинок (рис. 2) характеризуются истончением или исчезновением гликокаликса, деформацией, фрагментацией, разрежением кишечных микроворсинок, а также дистрофическими изменениями внутриклеточных структур энтероцитов [2]. Выявленные изменения состояния тонкой кишки при БП имеют прогрессирующий характер и усугубляются при длительном течении заболевания [4].

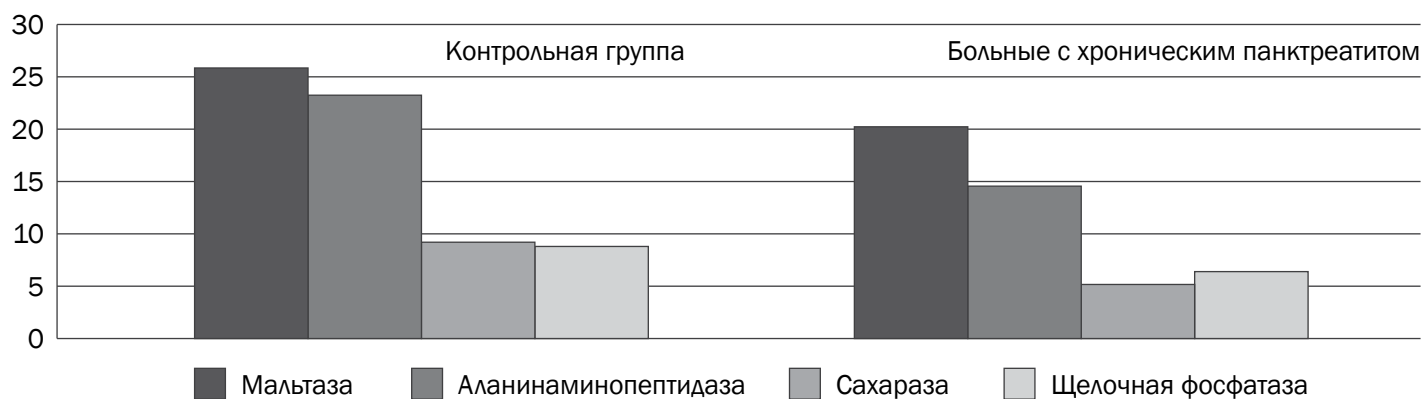


Рис. 1. Активность некоторых мембраносвязанных кишечных ферментов (мкмоль/мин/г белка) у больных хроническим билиарным панкреатитом.

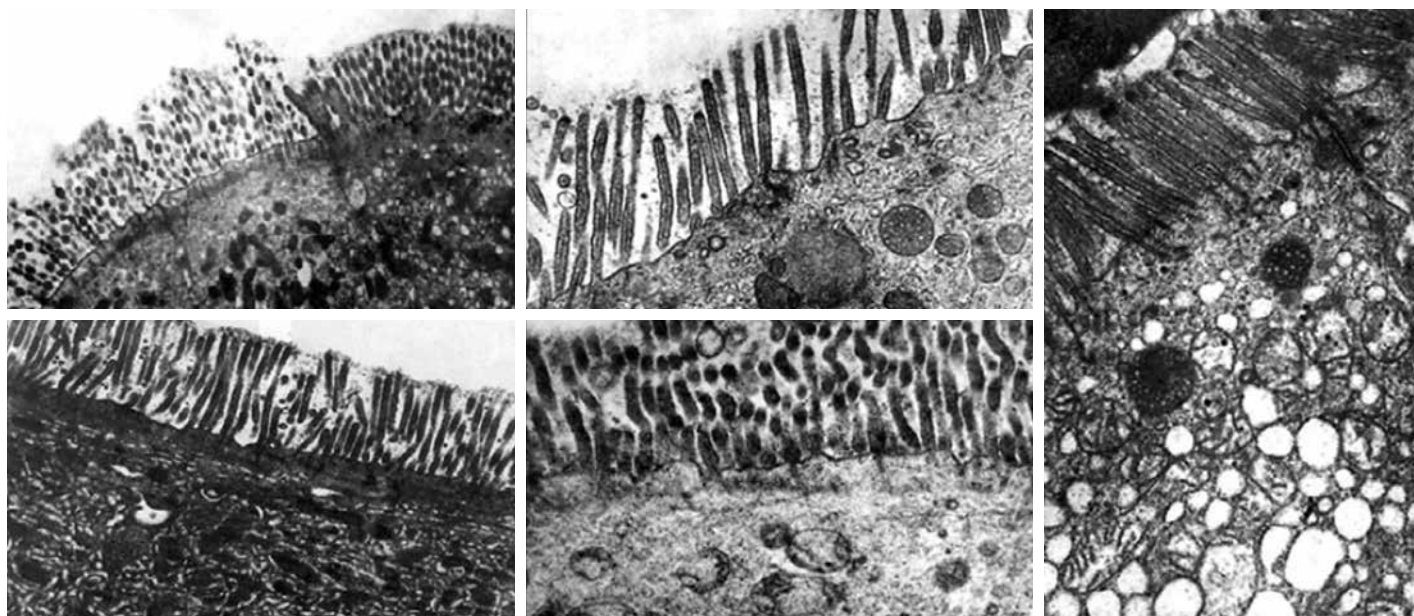


Рис. 2. Ультраструктура апикальной части эпителия кишечной ворсинки у пациентов с хроническим БП.

Особенностью клинической симптоматики БП является сочетание многообразных проявлений собственно панкреатита, билиарной патологии и ассоциированных с ними состояний (гастродуоденита, дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, внешнесе-

креторной недостаточности ПЖ, избыточного бактериального роста в кишечнике, синдрома раздраженного кишечника, хологенной диареи, трофологических, астеновегетативных расстройств и др.). Традиционно клиника БП включает в себя абдоминальный болевой синдром,

симптомы внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ, билиарной гипертензии и билиарной недостаточности. Болевой синдром различной степени выраженности и длительности с локализацией боли в эпигастрии, правом или левом подреберье и иррадиацией ее в спину наблюдается у 80–90% больных [5]. Боли обычно появляются через 0,5–1,5 ч после еды, по вечерам и ночью. Прослеживается их связь с переизбытком, употреблением острой, жирной, жареной, копченой, очень холодной пищи, особенно при сочетании диетических погрешностей с алкоголем. Выраженный болевой синдром развивается при ущемлении конкремента в ампуле большого дуоденального сосочка, сопровождающемся нарушением оттока панкреатического секрета и желчи, а также присоединением признаков механической желтухи.

Механизмы болевого абдоминального синдрома при БП многообразны и подразделяются на панкреатические и внепанкреатические. Панкреатические механизмы ассоциируются с воспалительным отеком ткани ПЖ, растяжением ее капсулы, сдавлением нервных окончаний и сосудов, обструкцией панкреатических протоков белковыми

преципитатами, кальцинатами и фиброзной тканью с повышением внутрипротокового давления в протоках, формированием псевдокист и кист (рис. 3). К внепанкреатическим причинам абдоминальной боли при БП относятся сдавление общего желчного протока вследствие отека, фиброза, кисты или псевдокисты головки ПЖ; рубцовый стеноз большого дуоденального сосочка вследствие травматизации его слизистой оболочки желчными конкрементами; дуоденальный стеноз из-за вдавления в просвет ДПК увеличенной головки ПЖ или псевдокисты; дуоденальная гипертензия; сопутствующие заболевания, а также внешнесекреторная недостаточность ПЖ, приводящая к моторным расстройствам пищеварительного тракта, нарушению ферментного гидролиза компонентов пищи, избыточному газообразованию в результате микробной контаминации ДПК и тонкой кишки. Дефицит панкреатических ферментов в ДПК приводит к увеличению продукции холецистокинина-панкреозимина, оказывающего стимулирующее влияние на функциональную активность ПЖ, что усугубляет течение панкреатита и поддерживает длительное сохранение болевого синдрома.

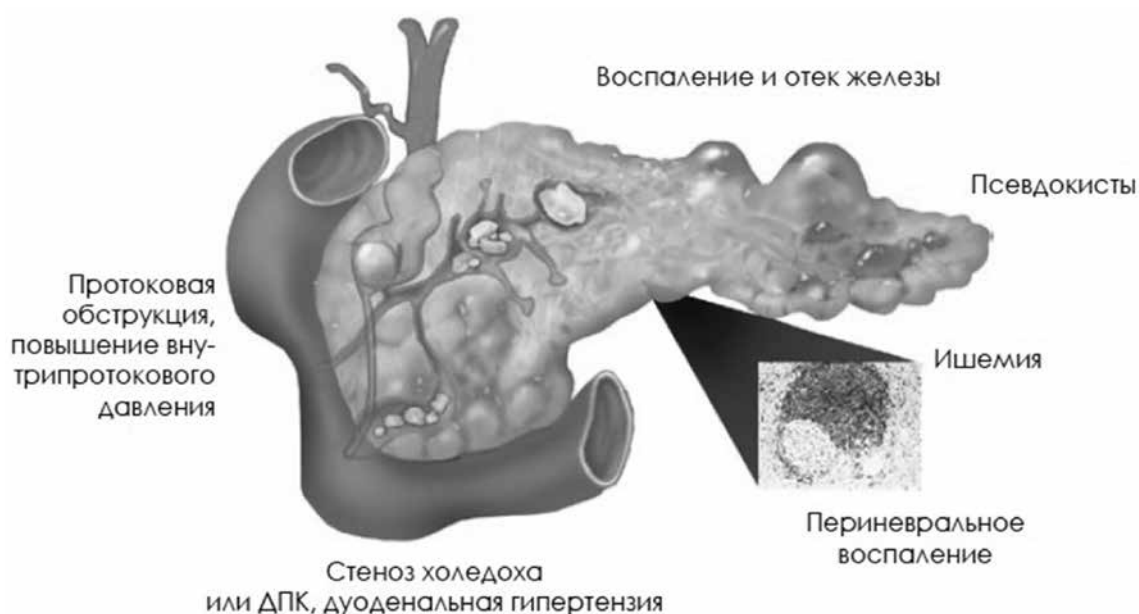


Рис. 3. Механизмы болевого абдоминального синдрома при билиарном панкреатите [17].

Синдром эндокринных нарушений ПЖ, или «панкреатогенный» сахарный диабет, выявляется примерно у 1/3 больных БП с длительностью течения свыше 10 лет. К особенностям его течения относятся склонность к гипогликемическим состояниям, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза и сосудистых осложнений, частое развитие диабетической нейропатии. В ряде случаев при обострении БП может наблюдаться преходящая гипергликемия, вызванная отеком ПЖ и подавлением трипсином продукции инсулина.

Диагностика БП складывается из выявления объективных признаков панкреатита, определения особенностей заболевания, имеющих значение для лечения больных (причина, преобладающий механизм развития, активность воспаления в ПЖ, ферментемия, экзо- и

эндокринная недостаточность железы), наличия осложнений и коморбидных состояний, в т. ч. заболеваний, являющихся непосредственной причиной развития БП. Верификация диагноза БП строится на тщательном анализе жалоб пациента, анамнеза, результатов основных и дополнительных методов объективного обследования. Двухступенчатый алгоритм диагностики БП, предложенный европейской многоцентровой группой по изучению заболеваний ПЖ, заключается в том, что предварительный диагноз панкреатита можно установить на этапе опроса больного. В качестве первой ступени дополнительных диагностических исследований предложены ультразвуковое исследование (УЗИ) и эластазный тест, а в качестве второй ступени — детализирующие высокоинформативные методики: эндоУЗИ и внутрипротоковое

УЗИ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, компьютерная томография (КТ), спиральная КТ, КТ с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и др., исходя из конкретных показаний.

Учитывая высокую распространенность сопряженной с БП патологии, в комплекс диагностических мероприятий целесообразно включать эзофагогастродуоденоскопию с тщательным осмотром большого дуоденального сосочка и парафатеральной зоны, исследование кала на дисбактериоз, липидного спектра крови (особенно уровня триглицеридов), кальцемии, функциональных показателей печени (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин, протеинограмма), иммуноферментный анализ крови на вирусные гепатиты, простейшие и гельминты. При необходимости исключения рака ПЖ рекомендуется исследование в динамике уровня сывороточных онкомаркеров (СА 19-9 и раково-эмбрионального антигена).

Основным направлением лечения БП является устранение причины заболевания — холедохолитиаза, холецистолитиаза, стриктур терминального отдела холедоха и большого дуоденального сосочка, дискинезии желчного пузыря и сфинктера Одди, аденомы фатерова сосочка и др. Для этого используются современные возможности консервативного, эндоскопического и хирургического лечения данных патологических состояний.

Медикаментозная терапия собственно БП и развившейся экзокринной недостаточности ПЖ направлена, прежде всего, на купирование боли (спазмолитики, анальгетики), создание функционального покоя ПЖ (диета, октреотид, антисекреторные и полиферментные препараты), адекватную коррекцию внешнесекреторной недостаточности ПЖ (заместительная полиферментная терапия) и предотвращение рецидивов БП при сохраняющемся причинном факторе или же после его устранения [11].

Исключительно важную роль в лечении больных БП играет строгое соблюдение щадящей диеты, соответствующей особенностям течения и стадии заболевания, обеспечивающей снижение функциональной активности ПЖ, функциональной нагрузки на желчный пузырь и сфинктерный аппарат билиарного тракта. Основные принципы диетотерапии больных БП:

- голод, адекватная нутритивная поддержка и коррекция водноэлектролитного баланса в период выраженных клинических проявлений (обычно 2–3 дня);

- постепенный перевод пациента на ограниченное, а затем и на полноценное пероральное питание по мере улучшения общего состояния, удовлетворяющее принципам механического, термического и химического «щажения». При расширении диеты принцип постепенности должен строго соблюдаться как в отношении увеличения объема и калорийности рациона, так и в отношении включения в него отдельных блюд и пищевых продуктов;

- сохранение диетических ограничений в период ремиссии заболевания.

Даже при значительном улучшении состояния здоровья не следует допускать резких нарушений ни со стороны качественного состава, ни со стороны режима питания. Исключаются из диеты продукты, обладающие выраженным стимулирующим действием на желудочную и панкреатическую секрецию, оказывающие раздражаю-

щее действие на слизистую оболочку и рецепторный аппарат органов пищеварительной системы, а также отрицательно влияющие на функции печени.

Расширение диеты больных БП должно осуществляться «под прикрытием» полиферментных препаратов, которые играют важную патогенетическую роль в терапии БП. С одной стороны, они по принципу «обратной связи» уменьшают экзокринную секрецию ПЖ и, тем самым, болевой синдром, а, с другой, выполняют заместительную функцию в условиях уменьшения поступления панкреатического секрета в тонкую кишку и нарушения кишечного пищеварения. Для лечения пациентов с БП используются препараты панкреатина без добавления желчи, удовлетворяющие следующим требованиям [5]:

- оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции, прежде всего в отношении липазы (не менее 20 000 ЕД на прием) и протеаз, особенно значимых для купирования болевого синдрома (не менее 600–1000 ЕД на прием);

- наличие кислотоустойчивой оболочки для исключения преждевременной инактивации панкреатина в желудке;

- минимальный размер гранул панкреатина, способствующий быстрому равномерному перемешиванию препарата с пищей и синхронной эвакуации в ДПК;

- оптимальное действие в интервале pH 4,5–5,5 и отсутствие побочных эффектов.

Изложенным требованиям на сегодняшний день наиболее полно отвечают двухоболочечные полиферментные препараты панкреатина последнего поколения, представленные минимикросферами (креон). Минимальный размер сфер панкреатина (0,7–1,2 мм) позволяет им гомогенно смешиваться с химусом максимально достигаемой площадью (площадь соприкосновения с химусом одной капсулы креона 25 000 составляет 19,2 см²) и синхронно с химусом проходить через привратник в ДПК [19]. Выпускаемые в различных вариантах (с активностью липазы 10 000, 25 000, 40 000 ЕД), препараты полностью сбалансированы для замещения экзокринной недостаточности ПЖ и обеспечения полноценного полостного пищеварения [9]. Они характеризуются оптимальным соотношением активности липазы и колипазы, липазы и протеаз, высоким содержанием карбоксилэстералипазы и фосфолипазы А₂, необходимых для эффективного расщепления жиров. Высокое содержание протеаз (600–1000 Ф. I. Р. ЕД), разрушающих холецистокинин-панкреозимин и секретин, обеспечивает их антиболевой эффект. К дополнительным свойствам креона, продемонстрированным в недавних исследованиях [10], относится его способность подавлять воспалительный процесс в ПЖ посредством снижения уровня провоспалительных и повышения уровня противовоспалительных цитокинов, а также снижения показателей TGF- β , отражающего процессы фиброгенеза. Дозы микросферического панкреатина подбираются, исходя из тяжести внешнесекреторной недостаточности ПЖ или уровня эластазы кала [15]. При нормальном содержании эластазы в кале (более 200 мкг/г) суточная доза липазы не превышает 50 000 ЕД; при умеренно выраженной экзокринной недостаточности (уровень эластазы 100–199 мкг/г) — 100 000 ЕД; при выраженной экзокринной недостаточности (уровень эластазы в кале менее 100 мкг/г) —

150 000 ЕД. Если диета пациента состоит из трех основных приемов пищи и 2–3 промежуточных, то рекомендуется прием панкреатина с содержанием 25 000 ЕД липазы в основные приемы пищи и по 10 000 ЕД в промежуточные. Основными критериями адекватности подобранной дозы панкреатина служат увеличение или стабилизация массы тела больных, нормализация стула и уменьшение метеоризма.

Для купирования боли при БП широко используются спазмолитические препараты, среди которых клиническим преимуществом обладают селективные миотропные спазмолитики (мебеверин, гиосцина бутилбромид, отилония бромид и др.). Наряду с селективным спазмолитическим эффектом, выраженным в отношении билиарнопанкреатического тракта и кишечника, они способствуют нормализации внутридуоденального давления и не оказывают негативного влияния на перистальтику гладкомышечных органов. Это позволяет использовать их не только при гиперкинетических, но и при гипокинетических дисфункциях билиарного тракта и кишечника, сопутствующих БП [7, 12, 21]. Курс лечения составляет 2–4 недели. При необходимости проводят несколько курсов спазмолитической терапии препаратами разных групп.

Многообразие механизмов боли при рецидиве БП может потребовать применения ненаркотических или наркотических анальгетиков (ацетаминофен, кеторолак, трамадол). Создание функционального покоя ПЖ, особенно актуальное в период рецидива БП, обеспечивается применением октреотида, ингибиторов протонного насоса или блокаторов H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин).

Лечение рецидива БП, протекающего с выраженным болевым синдромом, можно начинать с октреотида, оказывающего ингибирующий эффект в отношении холецистокинина, базальной и стимулированной панкреатической секреции. Снижения экзокринной функции ПЖ можно достичь не только прямым подавлением панкреатической секреции, но и опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, которое приводит к уменьшению образования секретина и, в определенной мере, холецистокинина. С этой целью применяют антисекреторные препараты (первые 3–5 дней парентерально, а затем, при восстановлении перорального приема пищи, *per os*). Продолжительность пероральной антисекреторной терапии при БП должна составлять не менее трех месяцев. Необходимость длительного применения антисекреторных препаратов возникает и после холецистэктомии для профилактики и лечения рецидива БП [14].

В комплексном лечении пациентов с БП на разных стадиях заболевания по показаниям могут быть использованы и другие препараты. С целью нейтрализации соляной кислоты и абсорбции токсичных компонентов желчи показано назначение антацидов. Для коррекции нарушенного кишечного микробиоценоза больным БП, в т. ч. перенесшим холецистэктомию, назначают антибактериальные препараты местного «кишечного» действия (рифаксимин, нифурател, нифуроксазид) курсами по 7–10 дней [14], различные пробиотики и пребиотики.

В стадии ремиссии БП целесообразно назначение урсодеоксихолевой кислоты 10–12 мг/кг/сут на срок не менее трех месяцев. Ее применение способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию

сфинктера Одди и стенозирующий папиллит, приводит к редукции рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита, часто сопутствующих ЖКБ и дисфункциональным расстройствам билиарного тракта [20]. Установлено, что долгосрочная терапия урсодеоксихолевой кислотой предотвращает развитие рецидивов БП в 75% случаев [18].

При развитии у больных тревожно-депрессивных и других невротических расстройств, часто сопутствующих БП, полезно включение в комплексную терапию психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов), оказывающих дополнительно анальгезирующее и потенцирующее анальгезирующий эффект действие в отношении ненаркотических анальгетиков. Но главное, что с целью профилактики рецидивов БП необходимо своевременное проведение адекватной терапии билиарной патологии.

Литература:

1. Еремина Е. Ю. Билиарная патология : метод. указ-я для врачей / Е. Ю. Еремина. — Саранск. — 2010. — 70 с.
2. Еремина Е. Ю. Мембранное кишечное пищеварение и структура тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом / Е. Ю. Еремина, О. А. Строкова // Практическая медицина. — 2010. — № 3. — С. 80–83.
3. Еремина Е. Ю. Мембранное кишечное пищеварение у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом и способы его коррекции / Еремина Е. Ю. // Медицинский альманах. — 2009. — № 1. — С. 65–68.
4. Еремина Е. Ю. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим панкреатитом / Е. Ю. Еремина, О. А. Строкова // Lambert Academic Publishing, 2012. — 100 с.
5. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит / А. А. Ильченко // РМЖ. — 2012. — № 15. — С. 803–808.
6. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. — М., 2011. — 880 с.
7. Ильченко А. А. Применение мебеверина гидрохлорида при билиарной патологии в условиях поликлиники / А. А. Ильченко, М. Гельмедов // Врач. — 2003. — № 12. — С. 44–45.
8. Калинин А. В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А. В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 3. — С. 25–34.
9. Маев И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев. — М. : МЕДпресс, 2005. — 511 с.
10. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. Т. 2 / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина. 2008. — 558 с.
11. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О. Н. Минушкин // Consilium Medicum. — 2002. — № 4. — С. 23–26.
12. Назаров В. Е. Методы фармакологической коррекции двигательного-эвакуаторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Е. Назаров, М. Ю. Кабанов // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 19–23.
13. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» :

материалы III Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый [и др.] — Красноярск, 2003. — С. 9–52.

14. Пастухов А. И. Результаты комплексного лечения хронического билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. И. Пастухов. — М., 2010. — 23 с.

15. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 122–129.

16. Селезнева Э. Я. Клинические особенности течения желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и патогенетические особенности их развития / Э. Я. Селезнева, А. А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 4. — С. 31–36.

17. Ammann R. W. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Kloppel // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 224–231.

18. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment / P. A. Testoni, S. Caporuscio, F. Bagnolo, F. Lella // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 1702–1707.

19. In vitro properties of different pancreatin preparations used in exocrine pancreatic insufficiency / J. M. Löhr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 4. — P. 270–275.

20. Sylwestrowicz T. A. Gallbladder function during gallstone dissolution. Effect of bile acid therapy in patients with gallstones / T. A. Sylwestrowicz, E. A. Shaffer // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95. — P. 740–748.

21. Toouli J. Biliary tract motor dysfunction / J. Toouli // Bailliere's Clinical Gastroenterology / J. Dent (guest ed.). — London : Bailliere Tindal, 1991. — P. 409–430.

УДК 616.37–002.2–06:616.36–008.8

RU Хронический билиарнозависимый панкреатит

Е. Ю. Еремина, О. А. Строкова

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Россия

Ключевые слова: панкреатит, этиология, патогенез, билиарная патология, лечение панкреатита

В статье представлены сведения о причинах, механизмах развития, клинической симптоматике, современных методах диагностики и лечения больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом.

УДК 616.37–002.2–06:616.36–008.8

UA Хронічний біліарнозалежний панкреатит

О. Ю. Єрьоміна, О. А. Строкова

Мордовський державний університет ім. М. П. Огарьова, Саранськ, Росія

Ключові слова: панкреатит, етіологія, патогенез, біліарна патологія, лікування панкреатиту

У статті наведені дані про причини, механізми розвитку, клінічну симптоматику, сучасні методи діагностики та лікування хворих на хронічний біліарнозалежний панкреатит.

EN Chronic biliary pancreatitis

E. Y. Eremina, O. A. Strokova

Mordovian State University n. a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Key words: pancreatitis, etiology, pathogenesis, biliary pathology, treatment of pancreatitis

The article represents the causes of the disease, pathogenic mechanisms, clinical symptoms, contemporary diagnostics and treatment techniques of patients with chronic biliary pancreatitis.

Ошибки при лечении острого панкреатита и как их избежать

G. Beyer, P. Simon, J. Mayerle, M. Lerch

Медицинское отделение, Медицинский университет Грейфсвальд, Германия

Статья опубликована в UEG Education. — 2016. — Vol. 16. — P. 27–30.

Ключевые слова: острый панкреатит, лечение, ошибки, инфузионная терапия, эндоскопические и хирургические вмешательства, антибиотики

Острый панкреатит (ОП) является распространенным воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ) и его частота среди пациентов стационаров растет во всем мире. В 2009 г. он являлся самым частым диагнозом у пациентов гастроэнтерологического профиля в США и пятой ведущей причиной смерти в стационарах [5]. Вследствие такой высокой частоты ОП также вносит значительный вклад в расходы в сфере здравоохранения. Годовые расходы на диагностику и лечение ОП составляют 4–7 млн долл. США на миллион жителей в западных странах [1, 9]. Основные симптомы включают интенсивную боль в верхней части живота (часто с внезапным началом), тошноту, рвоту, вздутие живота и развитие кишечной непроходимости. Во многих случаях также развивается желтуха. Диагноз, согласно международному консенсусу, устанавливается при наличии двух из следующих критериев: боль в верхней части живота с внезапным началом, повышение уровня липазы или амилазы в сыворотке крови более чем в три раза выше верхней границы нормы и результаты методов визуализации, соответствующие воспалению ПЖ [3, 21, 30].

На данный момент наиболее распространенными факторами риска развития ОП являются чрезмерное употребление алкоголя и желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Были идентифицированы некоторые мутации, которые, в сочетании с негенетическими факторами или без них, могут привести к развитию панкреатита. Некоторые препараты связаны с развитием панкреатита; также может увеличить вероятность его развития курение. У 80–85% пациентов диагностированное заболевание имеет легкое течение, они выздоравливают без осложнений при применении адекватной инфузионной терапии и анальгетиков.

У остальных пациентов наблюдается умеренно тяжелый и тяжелый ОП с развитием панкреонекроза, тяжелого сепсиса или абдоминального компартмент-синдрома. Эти пациенты находятся в непосредственной опасности развития полиорганной недостаточности и смерти и требуют

мультидисциплинарной интенсивной терапии и часто инвазивного вмешательства, проводимого опытными врачами. Поскольку трудно предсказать результаты и осложнения, развивающиеся в течение заболевания, рекомендуется лечение в специализированных центрах, имеющих большой опыт работы с такими случаями [3, 21, 30].

Здесь мы рассмотрим критические точки принятия решений и ошибки, часто встречающиеся при лечении пациентов с ОП. Обсуждение основано на данных медицинской литературы и многолетнем клиническом опыте.

Ошибка 1. Невозможность адекватной оценки необходимого объема инфузий.

Ранняя и адекватная инфузионная терапия является краеугольным камнем в лечении ОП и, возможно, наиболее важной частью активного лечения в течение первых 48 ч с момента установления диагноза. Несмотря на ограниченное количество исследований, в настоящее время широко признается, что образование скопления жидкости является распространенным ранним явлением при ОП и ассоциируется с панкреонекрозом и полиорганной недостаточностью при отсутствии незамедлительного лечения [6, 7, 14]. Несколько параметров, которые могут указать на более тяжелое течение ОП в начале заболевания, такие как высокий уровень гематокрита, повышение уровня азота мочевины (азота мочевины крови) или креатинина выше верхнего предела возрастной нормы или значительное повышение относительно исходного уровня, напрямую связаны с объемом циркулирующей крови и перфузией органа [2, 11]. Поэтому поддерживалась агрессивная инфузионная реанимация с введением большого количества кристаллоидных и/или коллоидных растворов в течение первых двух дней с момента поступления, которое часто превышало 6 или более литров [18, 20].

Теперь мы узнали из ряда исследований, что чрезмерно агрессивное введение жидкости не обязательно полезно для пациентов, и может быть даже вредным. В двух последовательно опубликованных рандомизированных исследованиях, проведенных в Китае, было показано, что чрезмерно быстрое введение жидкости, превышающее 10 мл/кг массы тела в час, или гемодилюция до значения гематокрита ниже 35% в течение 48 ч повышает риск необходимости перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких, риск сепсиса и смерти [19, 24]. Кроме того, мета-анализ исследований с включением пациентов отделений интенсивной терапии, получавших инфузионную терапию по различным причинам (не только панкреатит), показал, что объемы жидкости, превышающие 7,5 л, повышают риск внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома [26], одного из самых летальных осложнений ОП [28].

Различные подходы к восстановлению объема циркулирующей крови с конкретными целями для достижения физиологических и лабораторных параметров, выведенные из прогностических исследований (целенаправленная инфузионная терапия), до сих пор не смогли улучшить результаты лечения в исследованиях у пациентов с панкреатитом и без указанного заболевания [4, 22, 24]. В свете этих противоречивых данных нынешние рекомендации предполагают применение прагматического подхода, основанного на имеющихся исследованиях и экспертных заключениях с умеренно агрессивным введением жидкости [30]. Ввиду отсутствия дополнительных доказательств, пациенты должны получать кристаллоидные растворы, а не коллоидные, со скоростью 5–10 мл/кг массы тела для достижения следующих целей:

- частота сердечных сокращений < 120 ударов в минуту при адекватной обезболивающей терапии;
- среднее артериальное давление 65–85 мм рт. ст. с диурезом > 0,5 мл/кг массы тела в час;
- гематокрит 35–44%.

Альтернативные новые методы, такие как термодилуция и оценка ударного объема, могут быть полезны в определении необходимого количества вводимой жидкости. В то же время, врачам важно быть осторожными и не допускать перегрузку жидкостью, так как это может привести к увеличению потребности в кислороде или частоты дыхания. У больных с ранее существовавшей сердечной недостаточностью, пороками клапанов сердца или заболеванием почек отмечается повышенный риск из-за более низкой способности справляться с большими объемами жидкости [8, 21]. У пациентов с риском тяжелого течения заболевания или необъяснимыми ухудшениями следует периодически контролировать внутрибрюшное давление.

Ошибка 2. Отсрочка проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) у пациентов с ОП и холангитом.

ЖКБ является одной из основных причин ОП. У пациентов в анамнезе часто присутствует холецистолитиаз и симптомы холестаза, боль в правом верхнем квадранте живота в качестве исходного симптома. Тем не менее, ОП часто сопровождается нарушением функциональных проб печени и желтухой, даже без предварительно существующей ЖКБ. Воспаление в головке ПЖ и перипанкреатически, папиллярный или дуоденальный отек могут привести к билиарной обструкции даже без холедохолитиаза.

В то время, как диагностическая процедура, ЭРХПГ в основном потеряла свое место в лечении заболеваний ПЖ, а применение эндоскопических вмешательств у пациентов с ОП необходимо отложить на максимально длительный срок (как описано ниже), необходимость раннего проведения ЭРХПГ со сфинктеротомией (в пределах 24 ч) для удаления камней и/или стентирования желчных протоков может быть важным решением в начале лечения ОП. Рекомендации указывают на необходимость проведения ЭРХПГ при наличии признаков обструкции общего желчного протока с признаками холангита [3, 30]. Если прогнозируется легкое течение билиарного панкреатита и отсутствуют признаки непроходимости общего желчного протока, пациенты могут обойтись без ЭРХПГ, так как потенциальные выгоды не перевешивают риск

дополнительных побочных эффектов, вызванных этим вмешательством [13]. В большинстве случаев билиарного панкреатита камень, вызвавший заболевание и приведший к обструкции панкреатического протока, и таким образом индуцировавший панкреатит, уже переместился в двенадцатиперстную кишку и больше не требует интервенционного удаления.

У пациентов без холангита, но с повышенными функциональными пробами печени и/или наличием в анамнезе ЖКБ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) или эндосонография (ЭУЗИ) могут помочь избежать проведения ЭРХПГ для исключения обструкции. ЭУЗИ является более чувствительным методом вследствие его высокой разрешающей способности, но МРХПГ более широко доступна и в меньшей степени зависит от оператора. При наличии явных признаков холангита ЭРХПГ со сфинктеротомией должны выполняться без задержки, даже при отсутствии признаков наличия камня в общем желчном протоке. Холангит может быстро прогрессировать до холангиосепсиса, повышая риск полиорганной недостаточности и смерти. Поэтому создание билиарного дренажа является одним из приоритетов у таких больных. Не установлено оптимальное время для ЭРХПГ у пациентов с наличием камня, блокирующего общий желчный проток, но без холангита [29]. Проспективное наблюдательное исследование показало преимущество ЭРХПГ у пациентов с тяжелым течением заболевания [12]. А в Нидерландах проводится рандомизированное многоцентровое исследование по изучению роли ранней ЭРХПГ со сфинктеротомией у пациентов с прогнозируемым тяжелым билиарным панкреатитом, но без холангита [10]. В настоящее время данные указывают на преимущество раннего проведения ЭРХПГ в большей степени для лечения холангита, чем панкреатита, индуцированного ЖКБ.

Ошибка 3. Отсрочка холецистэктомии у пациентов с билиарным панкреатитом.

У пациентов с билиарным панкреатитом отмечается высокий риск рецидива, если источник мигрирующих желчных камней — желчный пузырь — не удаляется. Поэтому холецистэктомия показана всем пациентам с билиарной этиологией панкреатита. Выбор времени вмешательства зависит от течения заболевания. Недавно было продемонстрировано, что у пациентов с легким билиарным панкреатитом холецистэктомия может безопасно выполняться во время госпитализации [27]. В качестве альтернативы сфинктеротомия уменьшит риск рецидива панкреатита, но не устранит его. Тем не менее, ЭРХПГ редко выполняется у пациентов с легкой формой заболевания, как описано выше. Профилактическую сфинктеротомию следует рассматривать у пациентов, которым из-за сопутствующих заболеваний невозможно выполнить хирургическое вмешательство [16]. У пациентов с тяжелым билиарным панкреатитом холецистэктомия должна быть отложена до разрешения панкреатических скоплений жидкости или формирования отграниченного некроза, после чего она может безопасно выполняться. Отсрочка удаления желчного пузыря до шести недель с момента поступления увеличивает риск повторных билиарных осложнений, включая панкреатит, поэтому такой задержки следует избегать (рис. 1).

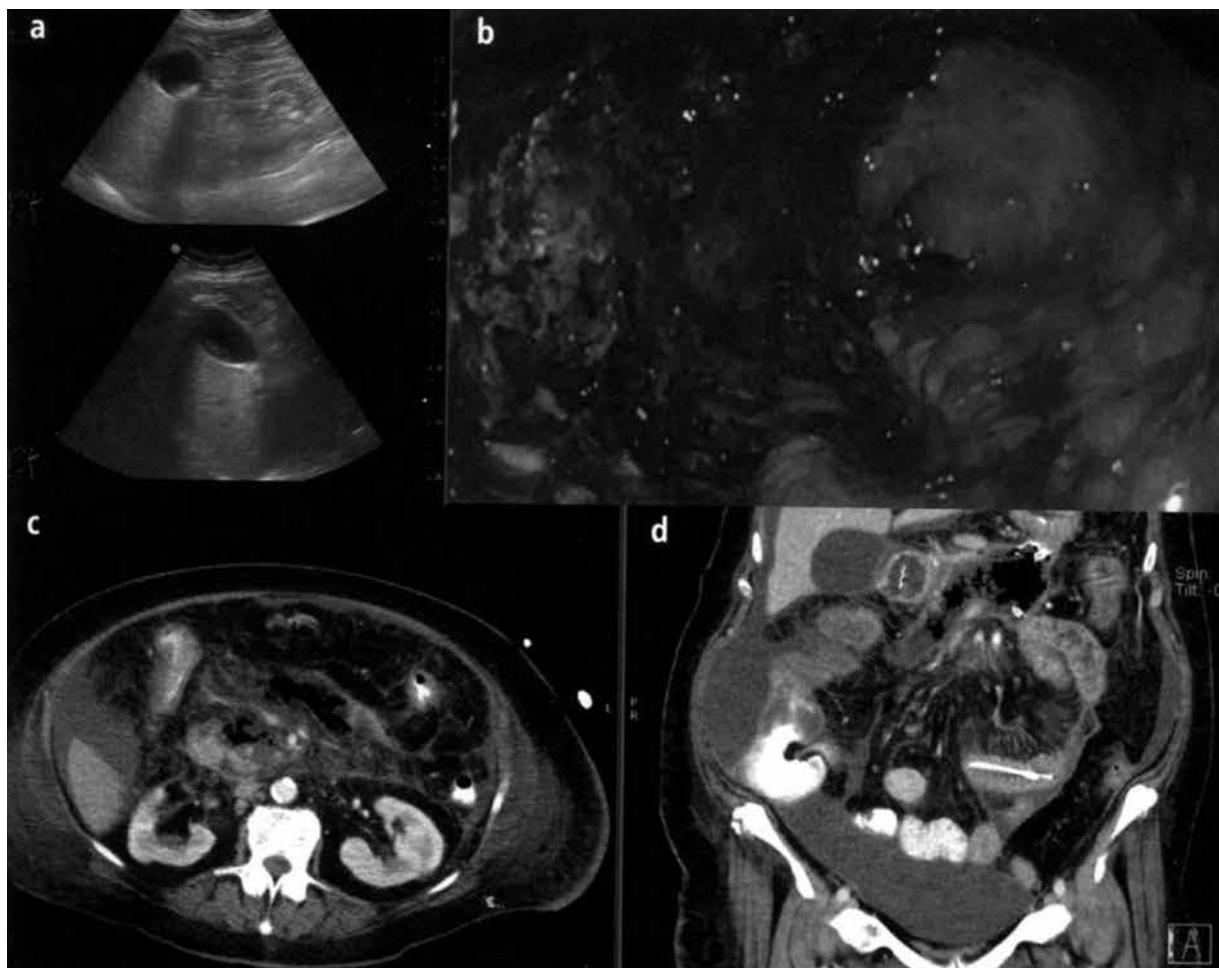


Рис. 1. 74-летняя женщина с наличием в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета и мочекаменной болезни впервые обратилась к гастроэнтерологу в мае 2015 г. с легким ОП, развившимся вследствие ранее не выявленных камней в желчном пузыре (а). ЭРХПГ не была показана ввиду отсутствия признаков стойкого холестаза или холангита. Холецистэктомия не была выполнена во время госпитализации, но настоятельно рекомендовалась при выписке из стационара. Пациентка не явилась для холецистэктомии и была потеряна для наблюдения. В сентябре 2015 г. она была повторно госпитализирована с билиарным панкреатитом с развитием тяжелого течения и полиорганной недостаточности, инфицированного панкреонекроза и забрюшинных некротических скоплений, а также заблокированного протока (с, d), что требовало установки чрескожных дренажей, трансгастрального металлического стента, а также транспапиллярного стентирования. Пациентка перенесла многочисленные эндоскопические некротомии (b) и неоднократные госпитализации. Холецистэктомия была выполнена в мае 2016 г. — через год после первичного события.

Ошибка 4. Раннее хирургическое или эндоскопическое вмешательство по поводу острого некротизирующего панкреатита.

За последние 10 лет коренным образом изменилась стратегия вмешательств при остром некротизирующем панкреатите. В течение долгого времени лечение панкреонекроза включало открытую хирургическую некрэктомию, что сопровождалось высоким уровнем осложнений и значительной смертностью даже в крупных медицинских центрах. Несколько исследований привели к изменению парадигмы и к двум основным принципам в лечении острого некротизирующего панкреатита. Во-первых, вмешательство, по возможности, должно быть отложено, по крайней мере, до четырех недель после начала ОП. Во-вторых, следует применять поэтапный подход, начиная с эндоскопических или минимально инвазивных чрескожных дренирующих манипуляций.

Показания к интервенции включают доказательства при визуализации наличия некротического скопления с признаками инфекции или высоким подозрением на инфекцию со стойкими признаками сепсиса. Другие причины вмешательства включают отсутствие улучшения состояния, синдром отключенного протока, обструкцию привратника или панкреатические свищи. Клинический опыт показывает, что вмешательство для лечения инфицированного панкреонекроза до его достаточного осумковывания связано с более высоким риском технических проблем и неблагоприятных явлений вследствие разрыва скопления, нарушений установки катетера или кровотечения. Кроме того, у некоторых пациентов даже инфицированные некротические скопления можно лечить консервативно при помощи внутривенных антибиотиков и поддерживающей терапии [23], хотя эта подгруппа пациентов не была хорошо выделена. У значительного

процента пациентов с инфицированным некрозом дренаж с помощью эндоскопической установки стента (двойные стенты типа «пигтейл» или саморасправляющиеся стенты) или чрескожных забрюшинных дренажей приведет к разрешению скопления без необходимости последующей операции. Следовательно, в первую очередь следует рассматривать процедуру дренирования.

Если дренаж и санация не приводят к улучшению, должна рассматриваться минимально инвазивная некрэктомия эндоскопически или с помощью чрескожного доступа.

Рандомизированное исследование продемонстрировало превосходство эндоскопической некрэктомии над хирургической некрэктомией [17]. Открытая хирургия для санации, дренажа скопления или резекции ПЖ предназначены пациентам, у которых ранее упомянутые методы не смогли улучшить ситуацию [3, 30].

Ошибка 5. Назначение антибиотикопрофилактики.

В настоящее время на основании двух последних мета-анализов рекомендации не поддерживают рутинное применение антибиотиков с профилактической целью у пациентов с ОП. Рекомендуется назначать системные антибиотики, только если инфекция, панкреатическая или нет, является доказанной или весьма вероятной [3, 30]. Однако в повседневной практике признается, что стратификация риска может быть довольно трудной в связи с тем, что у пациентов с ОП при поступлении часто наблюдается соответствие критериям синдрома системного воспалительного ответа или органной недостаточности по шкале быстрой динамической оценки (qSOFA), особенно у пациентов с прогнозируемым тяжелым течением. Это может быть связано со стерильным воспалением ПЖ или сепсисом с панкреатитом.

В противоположность этому, совсем недавно опубликованные японские рекомендации, основанные на мета-анализе шести рандомизированных клинических исследований, утверждают, что раннее (48–72 часов от начала ОП) профилактическое введение антибиотиков у пациентов с тяжелым и некротическим панкреатитом может снизить смертность и частоту инфицированного некроза [21, 25]. Эти выводы оставляют место для дальнейшего обсуждения, необходимы дальнейшие проспективные исследования роли профилактического применения антибиотиков при предполагаемом тяжелом течении заболевания. В настоящее время введение антибиотиков с профилактической целью не рекомендуется, но порог (срок начала) для введения у пациентов с тяжелым течением должен быть установлен на низком уровне.

Ошибка 6. Рекомендация ненужного покоя пищеварительному тракту.

В настоящее время имеются разногласия относительно того, что пациенты с ОП не выигрывают от голодания. Старая концепция о том, что отсутствие стимуляции ПЖ путем предоставления отдыха желудочно-кишечному тракту будет поддерживать восстановление ПЖ, является устаревшей. В противоположность этому, в настоящее время считается, что энтеральное питание препятствует атрофии слизистой оболочки кишечника и таким образом предотвращает бактериальную транслокацию и внутрибрюшную инфекцию. Более того, питание достигает цели профилактики инфекции в ранней фазе ОП [21].

Сроки начала и способ питания зависят от течения заболевания. Пациенты с легким течением заболевания могут возобновить нормальное пероральное питание после исчезновения симптомов (боль и тошнота) и снижения уровня маркеров воспаления. Прокинетики могут способствовать повышению переносимости перорального питания. Лишь в редких случаях требуется применение зонда для искусственного кормления в случаях умеренно тяжелого панкреатита. У пациентов с тяжелой формой заболевания часто необходима нутритивная поддержка, но оптимальное время для начала питания до сих пор не установлено. В голландском многоцентровом рандомизированном исследовании пациенты с прогнозируемым тяжелым заболеванием не получали пользы от кормления через назоэнтеральный зонд, установленный в течение 24 ч по сравнению с 72 ч [15].

Обобщая: пациенты с панкреатитом не выигрывают от покоя пищеварительного тракта, но ограниченный период уменьшения поступления нутриентов не оказывает отрицательного влияния [21, 30]. Полного парентерального питания следует избегать, чтобы предотвратить осложнения [2].

Ошибка 7. Выполнение рутинной компьютерной томографии (КТ) при поступлении.

У большинства пациентов диагноз ОП может быть установлен без выполнения КТ. Из-за этого, а также по ряду других причин, в настоящее время не рекомендуется обязательно выполнять КТ в течение первых двух-трех дней после появления симптомов.

Во-первых, и самое главное, раннее проведение КТ не оказывает влияния на лечение, так как не вызывает никаких изменений тактики в данный момент времени. Выраженность заболевания, особенно некроза, может оцениваться только через несколько дней после начала заболевания. Во-вторых, нет никаких доказательств того, что раннее проведение КТ помогает прогнозировать тяжесть заболевания. Системы оценки по результатам визуализации не превосходят клиническую оценку. В-третьих, секвестрация жидкости является одной из основных проблем на ранней стадии панкреатита, и контрастное усиление увеличивает риск дополнительного повреждения почек во время этой уязвимой фазы.

Исключительными показаниями для раннего проведения КТ являются случаи диагностической неопределенности, подозрение на брюшной компартмент-синдром или сосудистые осложнения, включая кровотечения или ишемию кишечника [3, 21, 30]. При наличии повреждения почек рекомендуется проведение T2-взвешенной магнитно-резонансной томографии без гадолиния. Для оценки холестаза КТ не превосходит трансабдоминальное ультразвуковое исследование и лабораторные анализы, но при наличии обтурирующих камней у пациентов с тяжелыми формами заболевания при невозможности их исключения при помощи трансабдоминального ультразвукового исследования следует рассматривать использование ЭУЗИ или МРХПГ [21, 30].

Конфликт интересов: авторы не заявляют каких-либо конфликтов интересов.

*Перевод Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц*

Литература:

1. Acute pancreatitis-costs for healthcare and loss of production / B. Andersson, B. Appelgren, V. Sjodin [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48. — P. 1459–1465.
2. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis : a post hoc analysis of three large prospective databases / E. Koutroumpakis, B. U. Wu, O. J. Bakker [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 1707–1716.
3. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1400–1415.
4. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371. — P. 1496–1506.
5. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187.e1–3.
6. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? / A. Brown, J.-D. Baillargeon, M. D. Hughes [et al.] // *Pancreatol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 104–107.
7. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration / I. Wall, N. Badalov, R. Baradaran [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 547–550.
8. DiMagno M. J. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis / M. J. DiMagno // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 583–588.
9. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States / P. J. Fagenholz, C. Fernandez-del Castillo, N. S. Harris [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 35. — P. 302–307.
10. Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial) : study protocol for a randomized controlled trial / N. J. Schepers, O. J. Bakker, M. G. H. Besselink [et al.] // *Trials.* — 2016. — Vol. 17. — P. 5.
11. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 129–135.
12. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study / H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, A. C. de Vries [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 68–75.
13. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis / U. R. Folsch, R. Nitsche, R. Lüdtke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 237–242.
14. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis / E. de Madaria, P. A. Banks, N. Moya-Hoyo [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 997–1002.
15. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis / O. J. Bakker, S. van Brunschot, H. C. van Santvoort [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371. — P. 1983–1993.
16. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis / D. W. da Costa, N. J. Schepers, T. E. H. Romkens [et al.] // *Surgeon.* — 2016. — Vol. 14. — P. 99–108.
17. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, S. van Brunschot [et al.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307. — P. 1053–1061.
18. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality / T. B. Gardner, S. S. Vege, S. T. Chari [et al.] // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 770–776.
19. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage / E.-Q. Mao, Y.-Q. Tang, J. Fei [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2009. — Vol. 122. — P. 169–173.
20. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M. D. Haydock, A. Mittal, H. R. Wilms [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 257. — P. 182–188.
21. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* — 2015. — Vol. 22. — P. 405–432.
22. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, J. Q. Hwang, T. H. Gardner [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. — Vol. 9. — P. 710–717.e1.
23. Mouli V. P. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis / V. P. Mouli, V. Sreenivas, P. K. Garg // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144. — P. 333–340.e2.
24. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis / E.-Q. Mao, J. Fei, Y.-B. Peng [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2010. — Vol. 123. — P. 1639–1644.
25. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* — 2015. — Vol. 22. — P. 433–445.
26. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis / J. K. Holodinsky, D. J. Roberts, C. G. Ball [et al.] // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17. — P. R249.
27. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial / D. W. da Costa, S. A. Bouwense, N. J. Schepers [et al.] // *Lancet.* — 2015. — Vol. 386. — P. 1261–1268.
28. Trikudanathan G. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis — an opportunity or merely an epiphenomenon / G. Trikudanathan, S. S. Vege // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 238–243.
29. Tse F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 5. — P. CD009779.

30. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–15.

Кратко об ОП:

UEG недельная сессия

- 'Acute pancreatitis: A clinical challenge' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/7session=1359&conference=109>].
- 'Acute pancreatitis: Therapeutic strategies' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1352&conference=109>].
- 'Acute pancreatitis in annual review' presentation in the 'Pancreas: What's new in 2015?' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1448&conference=109>].
- 'The complex pancreatic case' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/7session=1427&conference=109>].
- 'Update on the management of acute pancreatitis' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1190&conference=76>].
- 'Acute pancreatitis: The most common reason for hospital admission in GI disease. Do we know enough?' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=602&conference=48>].

Конференции сообщества

- 'Session 1 — Acute pancreatitis' session at EFISDS & EPC Postgraduate course 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1484&conference=135>].
- 'Surgery in acute pancreatitis — Still a role and when?' presentation at EDS Postgraduate Course, 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/surgery-in-acute-pancreatitis-still-a-role-and-when/111521/>].
- 'Session III: Mechanisms of acute pancreatitis — Current concepts of therapy' at European Pancreatic Club 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/7session=1027&conference=42>].

Стандарты и рекомендации

- American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1400–1415 [<http://www.nature.com/ajg/journal/v108/n9/full/ajg2013218a.html>].
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–15 [[http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903\(13\)00525-5/abstract](http://www.pancreatology.net/article/S1424-3903(13)00525-5/abstract)].
- Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 / M.
- Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* — 2015. — Vol. 22. — P. 405–432 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.259/abstract>].
- Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* — 2015. — Vol. 22. — P. 433–445 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.260/abstract>].

УДК 616.37–002.1–08-035.7+616–039.71

RU Ошибки при лечении острого панкреатита и как их избежать

G. Beyer, P. Simon, J. Mayerle, M. Lerch

Медицинское отделение А, Медицинский университет Грейфсвальд, Германия

Статья опубликована в UEG Education. — 2016. — Vol. 16. — P. 27–30.

Ключевые слова: острый панкреатит, лечение, ошибки, инфузионная терапия, эндоскопические и хирургические вмешательства, антибиотики

В статье проанализированы наиболее типичные ошибки в ведении и лечении пациентов с острым панкреатитом. Анализ ошибок проведен на основе современных международных рекомендаций и результатов доказательных исследований. В частности, рассмотрены целесообразный объем инфузионной терапии, сроки выполнения и показания к эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и компьютерной томографии, показания к эндоскопическим и хирургическим вмешательствам, взвешена польза от антибиотикопрофилактики и создания покоя пищеварительному тракту.

УДК 616.37–002.1–08-035.7+616–039.71

UA Помилки при лікуванні гострого панкреатиту та як їх уникнути

G. Beyer, P. Simon, J. Mayerle, M. Lerch

Медичне відділення А, Медичний університет Грейфсвальд, Німеччина

Стаття опублікована у UEG Education. — 2016. — Vol. 16. — P. 27–30.

Ключові слова: гострий панкреатит, лікування, помилки, інфузійна терапія, ендоскопічні та хірургічні втручання, антибіотики

У статті проаналізовано найбільш типові помилки у веденні і лікуванні пацієнтів із гострим панкреатитом. Аналіз помилок проведений на основі сучасних міжнародних рекомендацій і результатів таких досліджень. Зокрема, розглянуто доцільний обсяг інфузійної терапії, терміни виконання і показання до ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії і комп'ютерної томографії, показання до ендоскопічних і хірургічних втручань, зважена користь від антибіотикопрофілактики і створення спокою травному тракту.

EN **Mistakes in the management of acute pancreatitis and how to avoid them**

G. Beyer, P. Simon, J. Mayerle, M. Lerch

Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Germany

UEG Education. — 2016. — Vol. 16. — P. 27–30.

Key words: acute pancreatitis, treatment, mistakes, infusion therapy, endoscopic and surgical invasions, antibiotics

The article analyzes the most common mistakes in the observation and management of patients with acute pancreatitis. Analysis of mistakes is based on modern international guidelines and results of research. In particular, suitable amount of infusion therapy is considered, as well as terms of and indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography and computed tomography, indications for endoscopic and surgical invasions, the benefits of antibiotic prophylaxis and creation of rest for digestive tract are counted.

Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией

Т. А. Руженцова

ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, качество жизни, лечение, заместительная ферментная терапия

В повседневной практике подбор схемы лечения пациентам с сочетанной патологией различных органов и систем нередко представляет собой сложную задачу. Одновременные назначения разных специалистов в соответствии с имеющимися на сегодняшний день стандартами лечения того или другого заболевания могут приводить к полипрагмазии, что влечет за собой проявления побочных действий препаратов, антагонизм их воздействия и, в результате, прогрессирование симптоматики. Во многих случаях это сопровождается отказом пациента от терапии.

Хронический панкреатит (ХП) — одно из частых заболеваний, которые диагностируют у пациентов с сочетанной патологией. В настоящее время в России отмечается существенный рост числа больных с ХП [1]. Основными причинами этого становятся некачественное питание с избыточным количеством жареного, копченого, жиров, вредные привычки, побочные действия проводимой терапии. В то же время сохраняют свое значение в качестве пускового или усугубляющего фактора желчнокаменная болезнь, заболевания печени и двенадцатиперстной кишки (ДПК), инфекционные болезни, фоновая хроническая патология [1, 2].

Неблагоприятное воздействие на поджелудочную железу оказывает, что хорошо известно, избыточное употребление алкоголя и курение, повышающее риск развития панкреатита в 8–17 раз [7, 8]. Среди часто употребляемых пациентами (как самостоятельно, так и по назначению врача) лекарственных препаратов, приводящих к поражению поджелудочной железы, первые места занимают тиазидные диуретики, фуросемид, эстрогены, метронидазол, изониазид, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловая кислота, кодеин [6, 9]. В группу особого риска развития лекарственного панкреатита попадают больные, получающие терапию цитостатиками и кортикостероидами [4]. Вероятность осложнения повышается при передозировке препаратов, в т. ч. витамина D, кальция. Риск развития панкреатита часто обусловлен наследственно детерминированным недо-

статком тех или иных ферментов, участвующих в метаболизме соответствующих веществ.

Различные заболевания сердца и сосудов: инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция предсердий, миокардит, кардиомиопатии, атеросклероз, васкулиты приводят к недостаточному поступлению крови к поджелудочной железе, что также сопровождается дистрофическими и атрофическими ее изменениями с секреторной недостаточностью [5]. Различные факторы, часто отмечаемые у пациентов с сочетанной патологией, оказывают взаимоусугубляющее действие.

В типичных случаях острого панкреатита (ОП) или обострений ХП характерны интенсивная опоясывающая боль в животе, тошнота, рвота, неоформленный частый липкий стул с сильным запахом. При хроническом течении жалобы нечеткие, часто выражены головокружение, сердцебиение, усиливающиеся после еды. В течение дня больных беспокоят быстрая утомляемость, раздражительность, плохой аппетит, отвращение к жирной пище. Симптомы усиливаются при употреблении жирной пищи, жареного, спиртного.

Симптомы ХП часто носят неспецифичный характер, длительно расцениваются как проявления других заболеваний, вместе с тем без правильного своевременного лечения могут приводить к развитию сахарного диабета, метаплазии поджелудочной железы и летальному исходу [3, 9].

При пальпации у некоторых больных может быть выявлена болезненность в левом подреберье, подложечной области. В копрологическом анализе отмечают стеаторею, амилорею, креаторею, повышение уровня эластазы-1. В анализе крови могут быть признаки анемии, гипопроteinемии. Уровень α -амилазы и липазы в сыворотке крови повышается только при ОП или выраженном обострении ХП.

Для оценки состояния поджелудочной железы на сегодняшний день наиболее информативным из широкодоступных методов считается ультразвуковое исследование (УЗИ).

Основу лечения ХП составляют диета и заместительная ферментотерапия. Ферментные препараты улучшают состояние больных, купируя или значительно уменьшая выраженность болевого синдрома и других проявлений заболевания, способствуют перевариванию пищи. При попадании в ДПК они инактивируют холецистокинин-рилизинг фактор, который повышает в крови уровень холецистокинина-2. В результате этого снижаются секреторная активность поджелудочной железы и внутрипротоковое давление, уменьшаются отечность и аутолиз клеток.

В настоящее время в клинической практике используют большое количество ферментных препаратов, характеризу-

ющихся различной комбинацией компонентов, энзимной активностью, способом производства и формой выпуска. При выборе ферментного препарата в каждом конкретном случае врач должен обращать внимание на его состав, активность компонентов и форму. Доказанной эффективностью с минимальным количеством побочных действий при лечении ХП обладают препараты на основе панкреатических ферментов животного происхождения. Они могут применяться как постоянно, в качестве заместительной терапии, так и однократно, при нарушениях диеты. Доза подбирается индивидуально. Отсутствие эффекта может быть связано как с недостаточной действующей дозой, так и с инактивацией действующих веществ в желудке. С учетом этого препарат, назначаемый для заместительной ферментотерапии, должен иметь кислотоустойчивую защиту, вместе с тем легко и быстро распределяться в объеме пищи. Этим требованиям соответствует панкреатин, который состоит из заключенных в желатиновую капсулу микро-сфер, содержащих амилазу, липазу, протеазы, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Цель исследования — оценить влияние заместительной ферментотерапии на качество жизни у пациентов с ХП на фоне сочетанной патологии.

Пациенты и методы. В исследование было включено 68 пациентов в возрасте от 48 до 99 лет, из них женщин — 39, мужчин — 29, находящихся на амбулаторном наблюдении и лечении по поводу ХП в сочетании с другой патологией. Диагноз установлен на основании жалоб, анамнеза, клинического осмотра, результатов копрологического анализа и данных УЗИ, которое выполняли с помощью сканера ACCUVIX XQ (MEDISON, Корея). Пациентам проводили лабораторное обследование с оценкой клинического и биохимического анализа крови, электрокардиографическое исследование, при необходимости суточное мониторирование электрокардиограммы.

Среди сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы отмечали гипертоническую болезнь 1-й степени у 8 пациентов (12%), 2-й степени — у 21 (31%), 3-й степени — у 39 (57%); ишемическую болезнь сердца — у 66 (97%), в т. ч. постинфарктный кардиосклероз — у 32 (47%), стенокардию напряжения — у 34 (50%); фибрилляцию предсердий — у 22 (32%), в т. ч. постоянной формы — у 15 (22%). Из патологии других органов регистрировали хроническую обструктивную болезнь легких — у 29 (43%), хронический гастрит — у 57 (84%), хронический дуоденит — у 35 (51%), хронический холецистит — у 51 (75%), желчнокаменную болезнь — у 21 (31%), в т. ч. состояние после холецистэктомии — у 12 (18%), хроническую почечную недостаточность — у 22 (32%), остеохондроз — у 66 (97%), в т. ч. с радикулитом — у 58 (85%). Сахарный диабет был выявлен у 28 больных (41%). Среди пациентов курящих было 36 (53%), регулярно нарушающих рекомендации по диетотерапии — 27 (40%). В соответствии с имеющимися диагнозами пациенты получали стандартное лечение и диетотерапию, согласно рекомендациям.

Для оценки эффективности ферментотерапии больные были распределены на две группы. В основную группу включили 36 пациентов, которым был назначен панкреатин в дозе 10 000 ЕД три раза в сутки во время еды. В группу сравнения вошло 32 пациента, которые не получали ферментов (12 больных) или принимали другие ферментные препараты (20 больных). Сравнимые группы были сопо-

ставимы между собой по возрастному и гендерному составу, особенностям течения ХП и другой патологии, проводимой базисной терапии. Результаты лечения оценивали при повторном обследовании на 30-е сутки \pm 4 суток.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 6.1 с расчетом Z-критерия. Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты. У большинства больных преобладали жалобы неспецифического характера на общую слабость, головокружение, сердцебиение и перебои в работе сердца (табл. 1). Реже отмечали тошноту, боль в животе, частый неоформленный стул до 4 раз в сутки. При объективном обследовании на электрокардиограмме или по результатам суточного мониторирования по Холтеру у 58 больных (86%) выявляли вентрикулярную или суправентрикулярную экстрасистолию, эпизоды синусовой, а иногда и суправентрикулярной тахи- и брадикардии или аритмии. У 18 (26%) больных проводимая терапия блокаторами β -адренорецепторов и антиаритмическими средствами была неэффективной. Через месяц после лечения в основной группе, получавшей панкреатин, достоверно реже отмечали как характерные для панкреатита жалобы (боль в эпигастрии, тошноту), так и нехарактерные: слабость, головокружение, сердцебиение и перебои в работе сердца, артериальную гипотензию. При сохранении симптомов большинство пациентов на фоне лечения панкреатином отмечали улучшение самочувствия, в то время как в группе сравнения положительное действие терапии наблюдалось менее чем в половине случаев.

По данным лабораторного исследования и УЗИ достоверно чаще в основной группе регистрировали нормализацию размеров поджелудочной железы (табл. 2). По результатам электрокардиографии и суточного мониторирования по Холтеру в основной группе у 26 больных (72%) была зарегистрирована выраженная положительная динамика, тогда как в группе сравнения — у 6 (19%).

Обсуждение. В исследование были включены пациенты с ХП в сочетании с разнообразной хронической патологией. Болевой синдром не носил интенсивного опоясывающего характера, что соответствовало диагнозу. Чаще пациентов беспокоили локальная болезненность в эпигастриальной области, чувство тяжести или дискомфорта после еды, урчание в животе, метеоризм. Больные отмечали эпизоды отрыжки, тошноты, иногда рвоты, неустойчивый обильный липкий стул с выраженным запахом. Однако, по-видимому, при соблюдении рекомендованной диеты, небольшом объеме употребляемой пищи у значительного количества больных типичных симптомов не отмечалось.

Часто основными жалобами больных становились слабость, усиливающаяся после еды, головокружение, сердцебиение и перебои в работе сердца. При измерении артериального давления отмечалась гипотензия. С этими жалобами больные, как правило, обращались к кардиологу и невропатологу. При этом стандартная антиаритмическая терапия не давала устойчивого положительного результата, но появлялись или усиливались жалобы на дискомфорт или боль в животе, тошноту, нарушения стула. По-видимому, особенности состояния больных были связаны с патологическими изменениями не только в поджелудочной железе, но и в желудке, ДПК, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой системах. Выраженный положительный эффект на фоне применения панкреатина был обусловлен

воздействием комплекса компонентов на пищеварительный процесс с отсутствием побочных действий.

Таким образом, ферментотерапия ХП у пациентов с сочетанной патологией способствует улучшению качества жизни путем устранения как типичных, так и неспецифи-

ческих симптомов: слабости, головокружения, сердцебиения и перебоев в работе сердца. Положительная динамика подтверждается результатами объективных исследований. В качестве препарата выбора для пациентов с сочетанной патологией рекомендуется панкреатин.

Таблица 1

Частота симптомов хронического панкреатита в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	Основная группа (на фоне приема панкреатина), n = 36 (100%)		Группа сравнения (без ферментотерапии или на фоне приема других препаратов), n = 32 (100%)	
	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Боль в эпигастрии после еды	8 (22)	0*	6 (19)	3 (9)
Дискомфорт в животе, урчание, метеоризм	16 (44)	6 (17)	15 (47)	10 (31)
Отрыжка	21 (58)	14 (39)	22 (69)	17 (53)
Тошнота	11 (31)	2 (6)*	11 (34)	7 (22)
Рвота	2 (6)	0	1 (3)	0
Частый жидкий стул	13 (36)	2 (6)	10 (31)	3 (9)
Слабость, усиливающаяся после еды	27 (75)	3 (8)*	25 (78)	14 (44)
Головокружение, усиливающееся после еды	21 (58)	4 (11)*	23 (72)	12 (38)
Сердцебиение, перебои в работе сердца, усиливающиеся после еды	31 (86)	5 (14)*	26 (81)	20 (63)
Гипотония после еды	24 (67)	2 (6)*	18 (56)	13 (41)
Улучшение самочувствия	—	34 (94)*	—	15 (47)

Примечание. * — достоверные различия с группой сравнения при $p < 0,05$.

Таблица 2

Частота нарушений, выявляемых при лабораторном и ультразвуковом исследовании у больных хроническим панкреатитом в зависимости от проводимой терапии

Патологические изменения		Основная группа (на фоне приема панкреатина), n = 36 (100%)		Группа сравнения (без ферментотерапии или на фоне приема других препаратов), n = 32 (100%)	
		До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Клинический анализ крови	Гипохромная анемия	30 (83)	13 (36)	26 (81)	16 (50)
	Стеаторея	36 (100)	28 (78)	32 (100)	27 (84)
Копрологический анализ	Амилорея	36 (100)	29 (81)	32 (100)	28 (88)
	Креаторея	29 (81)	26 (72)	30 (94)	27 (84)
УЗИ	Диффузные изменения	36 (100)	36 (100)	32 (100)	32 (100)
	Увеличение размеров	11 (31)	0*	8 (25)	4 (12)

Примечание. * — достоверные различия с группой сравнения при $p < 0,05$.

Литература:

1. Бондаренко О. А. Патогенетически обоснованная терапия хронического панкреатита, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением / О. А. Бондаренко, Е. Ю. Плотникова // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 45–49.
2. Горелов А. В. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Т. А. Руженцова // Архив внутренней медицины. — М., 2014. — 37 с.
3. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология / И. И. Дегтярева. — М. : Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 313.
4. Зборовский А. Б. Осложнения фармакотерапии / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков. — М. : Медицина, 2003. — С. 368–371.
5. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Е. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2005. — 504 с.
6. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы / Н. А. Скуя. — М. : Медицина, 1985. — С. 36.
7. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1301–1311.
8. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis : a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa [et al.] // Pancreas. — 2000. — Vol. 21. — P. 109–114.
9. The Pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford : Blackwell Science Ltd, 1998. — Vol. 1. — 885 p.

УДК 616.37–002.2-06:616.1/.4]–036–035

RU Клиническое течение и подходы к терапии хронического панкреатита у пациентов с сочетанной патологией

Т. А. Руженцова

ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, качество жизни, лечение, заместительная ферментная терапия

В статье обсуждаются особенности патогенеза, клиники и диагностики хронического панкреатита в сочетании с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Изложены результаты собственного исследования автора по оценке эффективности влияния заместительной ферментной терапии на течение панкреатита и сопутствующей патологии. Отмечена достоверная положительная динамика как проявлений хронического панкреатита, так и сердечно-сосудистых заболеваний, результатов лабораторных и инструментальных обследований, улучшение качества жизни пациентов при назначении панкреатина.

УДК 616.37–002.2-06:616.1/.4]–036–035

UA Клінічний перебіг та підходи до терапії хронічного панкреатиту у пацієнтів із сполученою патологією

Т. О. Руженцова

ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Москва, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, сполучена патологія серцево-судинної системи, якість життя, лікування, замісна ферментна терапія

У статті обговорюються особливості патогенезу, клініки та діагностики хронічного панкреатиту, сполученого із захворюваннями серцево-судинної системи. Викладено результати власного дослідження автора щодо оцінки ефективності впливу замісної ферментної терапії на перебіг панкреатиту і сполученої патології. Відзначено достовірну позитивну динаміку як проявів хронічного панкреатиту, так і серцево-судинних захворювань, результатів лабораторних та інструментальних обстежень, поліпшення якості життя пацієнтів при призначенні панкреатину.

EN Clinical course and approaches to the therapy of chronic pancreatitis in patients with comorbid pathology

T. A. Ruzhentsova

Rospotrebnadzor CSRI of epidemiology, Moscow, Russia

Key words: chronic pancreatitis, comorbid pathology of the cardiovascular system, quality of life, treatment, enzyme replacement therapy

The features of pathogenesis, clinical course and diagnostics of chronic pancreatitis combined with diseases of the cardiovascular system are discussed in the article. Results of the author's own research on the effectiveness of influence of enzyme replacement therapy on the course of pancreatitis and comorbid pathology are presented. Significant positive dynamics of both manifestations of chronic pancreatitis and cardiovascular diseases, laboratory and instrumental examinations, improvement of patients' quality of life upon the prescription of pancreatin are noted.

Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: туберкульоз, антимікобактеріальна терапія, хронічний панкреатит, коморбідність, хіміорезистентний туберкульоз

Вступ. Туберкульоз (ТБ) продовжує залишатися глобальною проблемою людства [6, 10, 11]. Останніми роками суттєво зростає поширеність коморбідної соматичної патології у фізотричній практиці. Це створює певні труднощі щодо призначення лікування, потребує індивідуального підходу у виборі препаратів з урахуванням ймовірностей розвитку побічних ефектів та несприятливих взаємодій з іншими лікарськими препаратами. Аналіз доступних джерел літератури показав, що серед хворих на хіміорезистентний ТБ (ХРТБ) у 62,5% випадків виявляється патологія травної системи [10].

Важливу роль у патогенезі формування як ТБ, так і хронічного панкреатиту відіграють порушення імунного гомеостазу, особливо у хворих з виразними симптомами загострення захворювання та тривалим рецидивним перебігом [1, 2, 5]. У разі коморбідності, ТБ нашаровується на хронічний перебіг панкреатиту, що створює певні труднощі у призначенні повноцінної антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та знижує ефективність етіотропного лікування [8, 9].

Мета дослідження — оцінити поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований ТБ легень.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 400 карт стаціонарних хворих на ТБ легень, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному та міському протитуберкульозних диспансерах протягом 2012–2015 рр. Згідно класифікації ВООЗ за віковою градацією група обстежуваних осіб розподілилася наступним чином: молоді особи працездатного і репродуктивного віку (від 20 до 44 років) становили 63%, особи зрілого віку (від 45 до 59) — 28%, особи літнього віку (від 60 до 74) — 8,25%, пацієнти старечого віку (від 75 до 89) — 0,75%. Діагноз ТБ встановлювали на основі Наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих». Діагноз панкреатиту встановлювали згідно Наказу МОЗ України № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит».

Оцінювали загальноклінічні симптоми, дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, рентгенослідження органів грудної порожнини, загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові (рівень загального білку, загального білірубіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, сечовини, креатиніну, показники тимолової проби).

За ретроспективним аналізом у вибірку хворих було включено випадки вперше діагностованого ТБ (ВДТБ) легень. Було виділено чотири групи: 1-шу групу склали 250 хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, у 2-гу групу увійшли 80 хворих на полірезистентний ТБ легень (ПРТБ), у 3-тю групу — 60 хворих на мультирезистентний ТБ легень (МРТБ), у 4-ту групу ввійшло 10 хворих на ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ). Типи хворих на ВДТБ, МРТБ, ПРТБ та РРТБ були репрезентативні за віком та статтю. Переважала чоловіча стать працездатного та репродуктивного віку.

Для статистичного аналізу даних використовували програму STATISTICA, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Для порівняння даних двох груп з нормальним розподіленням використовували критерій Стьюдента.

Результати. Основною умовою зниження резервуару та зменшення передачі туберкульозної інфекції в Україні є необхідність досягнення високої ефективності лікування хворих на ТБ [4, 7]. Незважаючи на зменшення захворюваності та смертності від простого ТБ, побічні дії антимікобактеріальних препаратів (АМБП) обмежують проведення повноцінного лікування хворих на ТБ [7]. Особливо часто вони розвиваються у разі наявності супутньої патології підшлункової залози. При невчасній діагностиці супутньої патології і належному лікуванні ТБ у пацієнтів з коморбідністю може розвинути непереносимість до АМБП, спостерігається частий розвиток побічних реакцій і, як наслідок, формується неефективне лікування та рецидиви ТБ [9].

Ускладнення АМБТ є однією з найважливіших причин недостатньої ефективності поліхіміотерапії, тому лікарі часто змушені не тільки змінювати режим лікування, а й відмовлятися від найефективніших, стосовно мікобактерії ТБ, препаратів [8, 10].

Панкреатотоксичність доведено для понад 70 лікарських засобів. Проте, існує класифікація препаратів, за якою протитуберкульозні препарати, а саме ізоніазид і піразинамід, входять до групи високого ризику розвитку рецидиву панкреатиту [3, 12]. Медикаментозний панкреатит рідко буває хронічним за перебігом. При цьому больовий синдром може виникати або посилюватися на фоні існуючого хронічного панкреатиту.

Беручи до уваги соціальну структуру обстежених хворих, у цілому встановлено, що 59% пацієнтів були не-

працюючі працездатного віку, 19% — пенсіонери, 6% — робітники, 4% — студенти, по 3% — особи, які повернулись із місць позбавлення волі та без постійного місця проживання (рис. 1).

Аналізуючи отримані нами результати щодо ретроспективного аналізу 400 стаціонарних карт, встановлено, що хронічний панкреатит діагностується у 22,2% хворих на вперше діагностований ТБ легень.

Як видно з табл. 1, у хворих на хіміорезистентні форми легеневого ТБ значно частіше зустрічається патологія підшлункової залози, у сумі — 87,5%. Зокрема, пошире-

ність супутньої патології підшлункової залози була встановлена при МРТБ — у 31,7%, при РРТБ — у 33,3% та у 22,5% хворих на ПРТБ.

У хворих на резистентні форми ТБ ураження підшлункової залози зустрічається в 1,7 рази частіше ($p < 0,05$) (рис. 2), ніж у хворих на чутливі форми ТБ.

Отже, коморбідність ТБ легень із хронічним панкреатитом має всі підстави бути врахованою як у процесі призначення лікування вперше виявлених форм, так і в динаміці захворювання та у період нагляду у «Д»-групах — залишкові явища після вилікування ТБ.

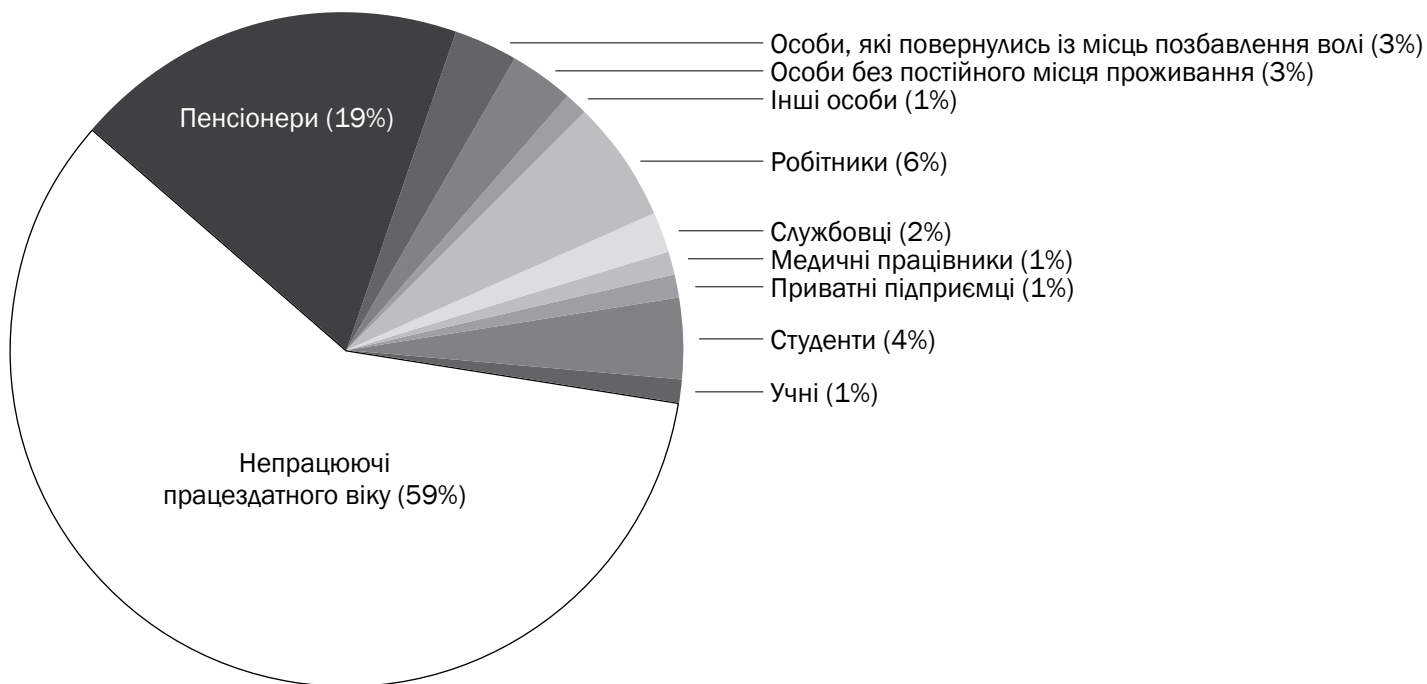


Рис. 1. Соціальна структура обстежених, хворих на ТБ легень.

Таблиця 1. Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на ВДТБ із різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($M \pm m$)

Хворі	Хронічний панкреатит	
	Абс. (n = 400)	% (100%)
1-ша група	48	19,2
2-га група	18	22,5
3-тя група	19	31,7
4-та група	5	33,3

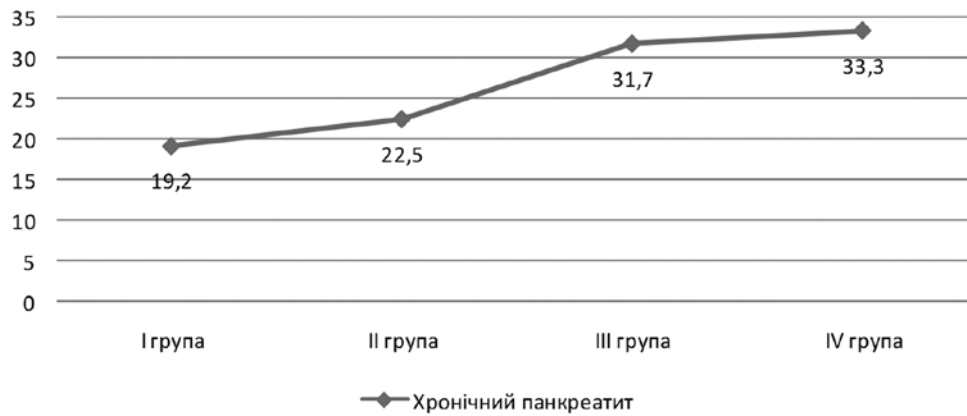


Рис. 2. Поширеність хронічного панкреатиту в обстежуваних групах.

Під час ультразвукового обстеження в досліджуваних групах пацієнтів були виявлені наступні, практично однотипні, зміни з боку підшлункової залози, що не залежали від характеру фармакорезистентності. Зміни ехоструктури: ехоструктура однорідна, щільна або гетерогенна, представлена одиничними ехосигналами підвищеної інтенсивності, що розкидані по всій паренхімі чи на обмеженій ділянці, або представлена ехосигналами підвищеної та середньої інтенсивності, що нерівномірно розкидані по всій паренхімі. Зміни розмірів: збільшення — в стадії загострення; нормальні — в стадії ремісії. Також зустрічаються додаткові ознаки: кісти підшлункової залози — 0,5%, розширення протоки підшлункової залози — 19,7%.

Найбільш типовими клінічними скаргами у хворих з ураженням підшлункової залози були дискомфорт і важкість у лівому чи правому підребер'ї, залежно від місця ураження залози, здуття живота, гикавка та періодична нудота, рідко блювання у пік загострення панкреатиту.

Обговорення. Непереносимість АМБТ, виникнення побічних реакцій при наявності супутнього панкреатиту у хворих на ВДТБ є однією з основних причин відмови від лікування та формування слабкої прихильності до нього. Виникнення перерв у лікуванні у фазі формування побічних реакцій призводить до розвитку хіміорезистентності, а також до зростання поширеності лікарсько-стійкого ТБ. Така ситуація призводить не тільки до втрати працездатності, а й сприяє підвищенню захворюваності, інвалідності та смертності від ТБ; потребує постійного збільшення фінансових витрат.

Висновки. Супутнє хронічне ураження підшлункової залози вірогідно частіше зустрічається при ХРТБ (у 1,7 рази, $p < 0,05$). Хворим на активний туберкульозний процес у легенях через супутню патологію підшлункової залози часто неможливо повноцінно призначити програму АМБТ, і лікування завершується невдачею або перервою. Ефективний менеджмент супутньої патології та моніторинг побічних реакцій є одним з пріоритетних компонентів в умовах надання протитуберкульозної допомоги на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Література:

1. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов /

Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 2006. — № 1. — С. 3–13.

2. Губергриц Н. Б. И снова о лекарственном панкреатите / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова, А. Е. Клочков // Вестник клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 50–57.

3. Губергриц Н. Б. Лекарственный панкреатит: патогенез, классификация, диагностика, лечение / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков // Вестник клуба панкреатологов. — 2011. — № 3. — С. 16–20.

4. Зозуляк В. І. Своєчасне виявлення ознак печінкової дисфункції у хворих на деструктивний туберкульоз / В. І. Зозуляк, А. О. Клименко, І. І. Пилипенко // Матеріали XV Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. — Київ — Чернівці, 2014. — С. 54.

5. Павлова Е. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е. С. Павлова. — М., 2005. — 115 с.

6. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 2 (21) — С. 16–29.

7. П'ятночка І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 46–49.

8. Степанов Ю. М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за останні 5 років / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравіровська // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Д. : Журфонд, 2012. — Вип. 46 — С. 3–12.

9. Суханов Д. С. Лекарственные поражения печени у больных туберкулезом легких и гепатопротективная терапия: автореф. дис. канд. мед. наук / Д. С. Суханов. — СПб., 2008. — 19 с.

10. Тодоріко Л. Д. Мультирезистентний туберкульоз і ко-інфекція ВІЛ/ТБ: особливості епідемічної ситуації в Україні і Білорусі / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, С. Б. Вольф [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 3. — С. 38–41.

11. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник) 2016 р. — К., 2016. — 115 с.

12. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы, 2006. — 280 с.

УДК 616.37-002.2-037:616.24-002.5-07

UA Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: туберкульоз, антимікобактеріальна терапія, хронічний панкреатит, коморбідність, хіміорезистентний туберкульоз

Незважаючи на зменшення захворюваності на туберкульоз, побічні дії антимікобактеріальних препаратів обмежують проведення повноцінної хіміотерапії. Особливо часто вони розвиваються у разі наявності супутнього ураження підшлункової залози.

Проведений аналіз продемонстрував, що хронічний панкреатит спостерігається у 22,2% випадків. Встановлено, що у хворих на резистентні форми туберкульозу ураження підшлункової залози зустрічається в 1,7 рази частіше, ніж у хворих на чутливі форми туберкульозу.

Відсутність належної уваги до супутньої патології з боку підшлункової залози може призводити до розвитку побічних реакцій на протитуберкульозну терапію, що в подальшому може призвести до тимчасової відміни протитуберкульозних препаратів та розвитку лікарської стійкості і формування неефективного лікування.

УДК 616.37-002.2-037:616.24-002.5-07

RU Распространенность хронического панкреатита у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких

Л. Д. Тодорико, И. А. Семьянив

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: туберкулез, антимикобактериальная терапия, хронический панкреатит, коморбидность, химиорезистентный туберкулез

Несмотря на уменьшение заболеваемости туберкулезом, побочные действия антимикобактериальных препаратов ограничивают проведение полноценной химиотерапии. Особенно часто они развиваются при наличии сопутствующего поражения поджелудочной железы.

Проведенный анализ показал, что хронический панкреатит наблюдается в 22,2% случаев. Установлено, что у больных с резистентными формами туберкулеза поражение поджелудочной железы встречается в 1,7 раза чаще, чем у больных с чувствительными формами туберкулеза. Отсутствие должного внимания к сопутствующей патологии со стороны поджелудочной железы может привести к развитию побочных реакций на противотуберкулезную

терапию, в дальнейшем может привести к временной отмене противотуберкулезных препаратов и развитию лекарственной устойчивости и формированию неэффективного лечения.

EN The prevalence of chronic pancreatitis in patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis

L. D. Todoriko, I. O. Semianiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Key words: tuberculosis, antimycobacterial therapy, chronic pancreatitis, comorbidity, drug-resistant tuberculosis

Despite the reduction in the incidence of tuberculosis, the side effects of antimycobacterial drugs limit the conduction of a complete chemotherapy. They often develop upon comorbid pancreatic lesion.

Analysis has shown that chronic pancreatitis is observed in 22.2% of cases. It is found that lesions of the pancreas occur 1.7 times more often in patients with resistant forms of tuberculosis than in patients with more sensitive forms. Lack of proper attention to comorbidity from hepato-pancreatic-biliary system leads to the development of adverse reactions to tuberculosis treatment, which in the future may lead to a temporary cancellation of antituberculous drugs, development of drug resistance and ineffective treatment.

Випадок лікування хворого на рецидивний гіпертригліцерид-індукований некротичний панкреатит

Я. М. Сусак¹, О. А. Ткаченко², О. М. Лобанова²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Ключові слова: гострий панкреатит, некротичний інфікований панкреатит, гіпертригліцеридемія, хірургічні технології, ускладнення

Гострий панкреатит (ГП) — поширене захворювання з непередбачуваними ускладненнями та високою летальністю [12]. Одним з небезпечних ускладнень ГП є гострий некротичний панкреатит, який трапляється у 15–25% випадків. Летальність у групі хворих з інфекційними ускладненнями становить до 30%, що зумовлює актуальність проблеми [6, 7]. Гіпертригліцеридемія (ГТ) понад 11,3 ммоль/л — третя причина (від 3,8 до 10% випадків) розвитку ГП після зловживання алкоголем і жовчнокам'яної хвороби [8, 10]. Невід'ємною складовою лікування цієї групи хворих є еферентна терапія [5, 8]. До 72% хворих з ГП на тлі ГТ мають тяжко коригований цукровий діабет 2-го типу [3]. Рецидивний ГП описано в літературі [9], але випадків повторних нападів тяжкої форми ГП у хворих з ГТ нами в літературі не знайдено.

Клінічний випадок

Хворий Б., 1977 року народження, 22.09.2007 направлений бригадою швидкої медичної допомоги до Центру хірургії печінки, жовчних проток та підшлункової залози (хірургічне відділення № 2) Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги з діагнозом ГП. При госпіталізації: скарги на інтенсивний біль в епігастрії, нудоту, багаторазове блювання, виражене здуття живота, відсутність відходження випорожнення та газів. Напад виник після прийому великої кількості безалкогольного енергетичного напою.

Частота серцевих скорочень — 103 за 1 хв, артеріальний тиск — 100/60 мм рт. ст., температура тіла — 37,2 °С.

Живіт м'який, болючий в епі- та мезогастральній ділянці, де при пальпації визначається інфільтрат розміром 20×15 см. Симптоми подразнення очеревини слабко позитивні. Аускультативно — перистальтика не вислуховується.

Загальний аналіз крові: лейкоцити 12,0×10⁹/л, гемоглобін — 150 г/л.

Біохімічний аналіз крові: «хільоз», глюкоза — 30,4 ммоль/л.

Рентгенографія органів черевної порожнини: тонкокишкові поодинокі рівні рідини.

Рентгеноскопія органів грудної порожнини: двобічна нижньочасткова пневмонія. Ексудативний плеврит справа.

Ультразвукове дослідження (УЗД): збільшення розмірів підшлункової залози з поширенням процесу на заочеревинну клітковину (корінь брижі тонкої кишки, лівий піддіафрагмальний, лівий параколярний простір).

Терапію гіповолемічного шоку і корекцію абдомінальної ішемії проводили у відділенні реанімації та інтенсивної терапії загального профілю (ВРІТ ЗІП). Протягом 36 год від госпіталізації застосовано правило «чотирьох катетерів» за Я. М. Сусаком [2]: катетеризовано ліву підключичну вену, епідуральний простір Th₁₂–Th₁₃ для тривалого знеболювання, під час фіброезофагогастроуденоскопії встановлено зонд у порожню кишку для ентєрального живлення, виконано діагностичний лапароцентез: отримано 700 мл геморагічного вмісту (α -амілаза — 440 г/(год•л)). По дренажу з черевної порожнини виділялося до (600 ± 200) мл бурої рідини щоденно протягом 4 днів, після чого дренаж видалено. У відділенні інтенсивної терапії хворого лікували з дотриманням принципів ранньої цілеспрямованої інфузійної терапії (перші 12 год — 100 мл/кг маси тіла, в подальшому рідину вводили залежно від рівня центрального венозного тиску). У зв'язку зі стійкою ГТ хворому 24.09.2007 виконано гемосорбцію на сорбентах СКН (сферичний карбонід) і ГСГД (гемосорбент гранульований делігандизуючий).

Під впливом консервативного лікування (знеболювання, блокатори протонної помпи, деескалаційна антибіотикотерапія, інсулінотерапія, ентєральне живлення, протизапальна терапія) інфільтрат зменшувався в розмірах, і 18.10.2007 хворого виписано на амбулаторне лікування.

Діагноз: гострий тяжкий некротичний неінфікований панкреатит. Ферментативний перитоніт. Парапанкреатичний інфільтрат. Правобічний ексудативний плеврит. Двобічна нижньочасткова пневмонія. Цукровий діабет 2-го типу, середньотяжкий, декомпенсований.

Після виписки у зв'язку з ГТ хворий неодноразово проходив лікування в клініці, зокрема курси плазмаферезу.

10.07.2012 через 48 год після нападу хворого у тяжкому стані з болями у верхніх відділах живота, здуттям живота, нудотою, сухістю в роті направлено у лікарню бригадою швидкої медичної допомоги.

Рентгеноскопія органів грудної порожнини: ексудативний плеврит зліва.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рентгеноскопія органів черевної порожнини: декілька горизонтальних рівнів рідини.

УЗД: ознаки ГП (панкреонекрозу), рідина в сальниковій сумці, велика кількість рідини в черевній порожнині.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $14,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін — 155 г/л, гематокрит — 42%; Ca^{2+} — 0,66 ммоль/л; PaO_2 — 40 мм рт. ст., FiO_2 — 21, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — 190,48, рН — 7,28, α -амілаза крові — 400 г/(год•л).

За модифікованою шкалою Marshall — 7 балів (виражена органна дисфункція).

Хворого з приймального відділення госпіталізовано у ВРІТ ЗП, де застосовано правило «чотирьох катетерів»: катетеризацію центральної вени, епідурального простору, встановлено зонд за зв'язку Трейца для ентерального харчування, виконано діагностичний лапароцентез: отримано 700 мл геморагічної рідини.

11.07.2012: гемосорбція (на сорбенті овосорб). 17.07.2012: зниження гемодинаміки, хворого переведено у ВРІТ ЗП. 19.07.2012 та 25.07.2012 — плевральна пункція.

Незважаючи на консервативну терапію, стан хворого погіршувався, наростали ознаки сепсису. Спіральна комп'ютерна томографія від 26.07.2012: гострий панкреонекроз, ускладнений перитонітом у лівій епігастральній ділянці,

мезогастрії та параренальній ділянці з ознаками деструкції. Спленогепатомегалія. Пієлонефрит лівої нирки. Лівобічна нижньочасткова плевропневмонія (рис. 1).

27.08.2012 виконано операцію — некрсеквестрэктомію з видаленням некротичної заочеревинної клітковини, дренажуванням піддіафрагмального та заочеревинного абсцесів. 14.09.2012 виникла арозивна кровотеча, яку проліковано консервативно. 10.10.2012 — черезшкірне дренажування абсцесу лівого піддіафрагмального простору під контролем УЗД. 20.10.2012 виявлено панкреатичну норицю, яку проліковано консервативно. 02.11.2012 хворого виписано на амбулаторне лікування.

Аналіз крові від 22.12.2016: лейкоцити — $6,2 \times 10^9/\text{л}$, еритроцити — 2%, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити — 6%, сегментоядерні — 46%, моноцити — 6%, лімфоцити — 40%. Гемоглобін — 184 г/л, гематокрит — 45,4%, тромбоцити — $205 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ — 4 мм/год. Біохімічний аналіз крові: «хільоз», глюкоза — 17 ммоль/л, холестерин загальний — 14,26 ммоль/л, тригліцериди — 21,92 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності — не визначаються, ліпопротеїди низької щільності — не визначаються, ліпопротеїди особливо низької щільності — 9,9 ммоль/л. 29.12.2016: панкреатична еластаза в калі — 282 мг/г.

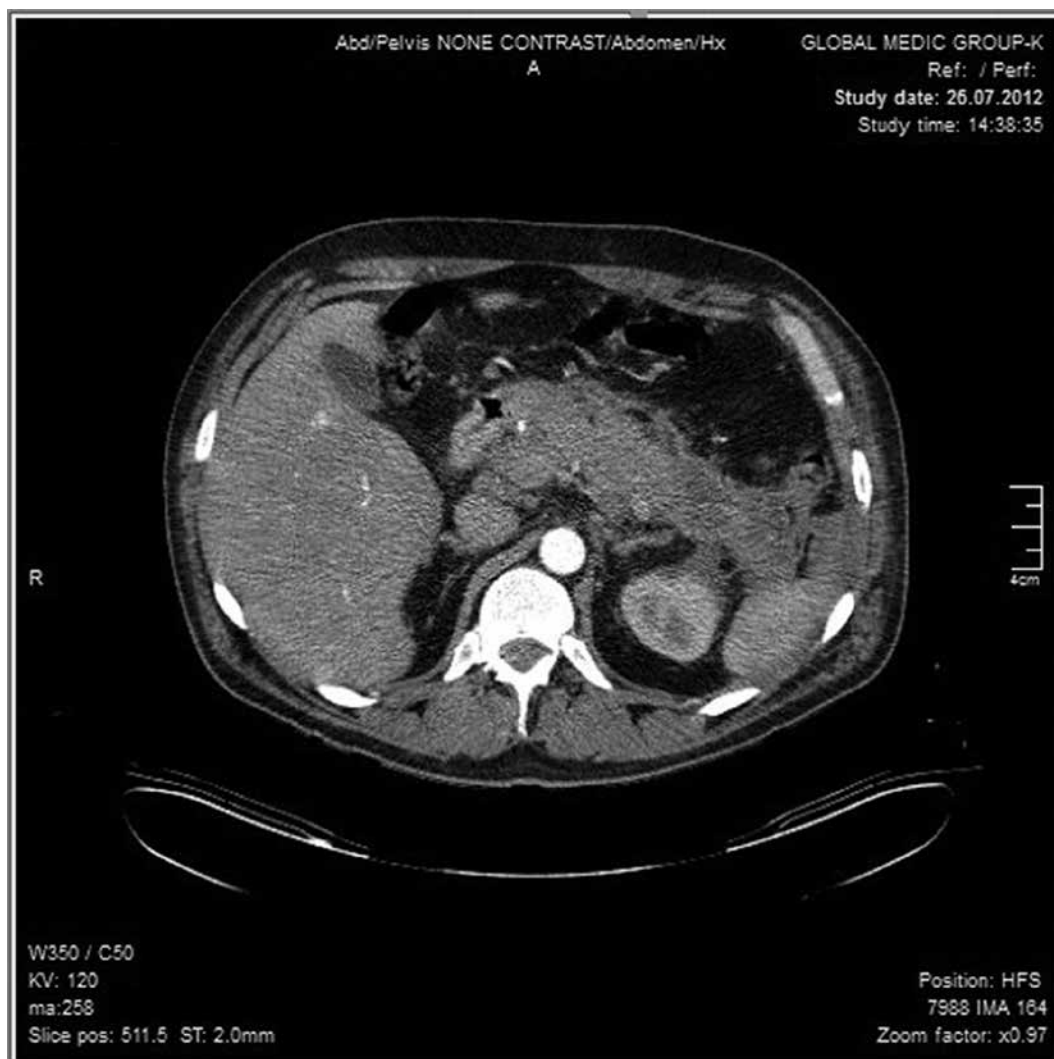


Рис. 1. Спіральна комп'ютерна томографія 26.07.2012.

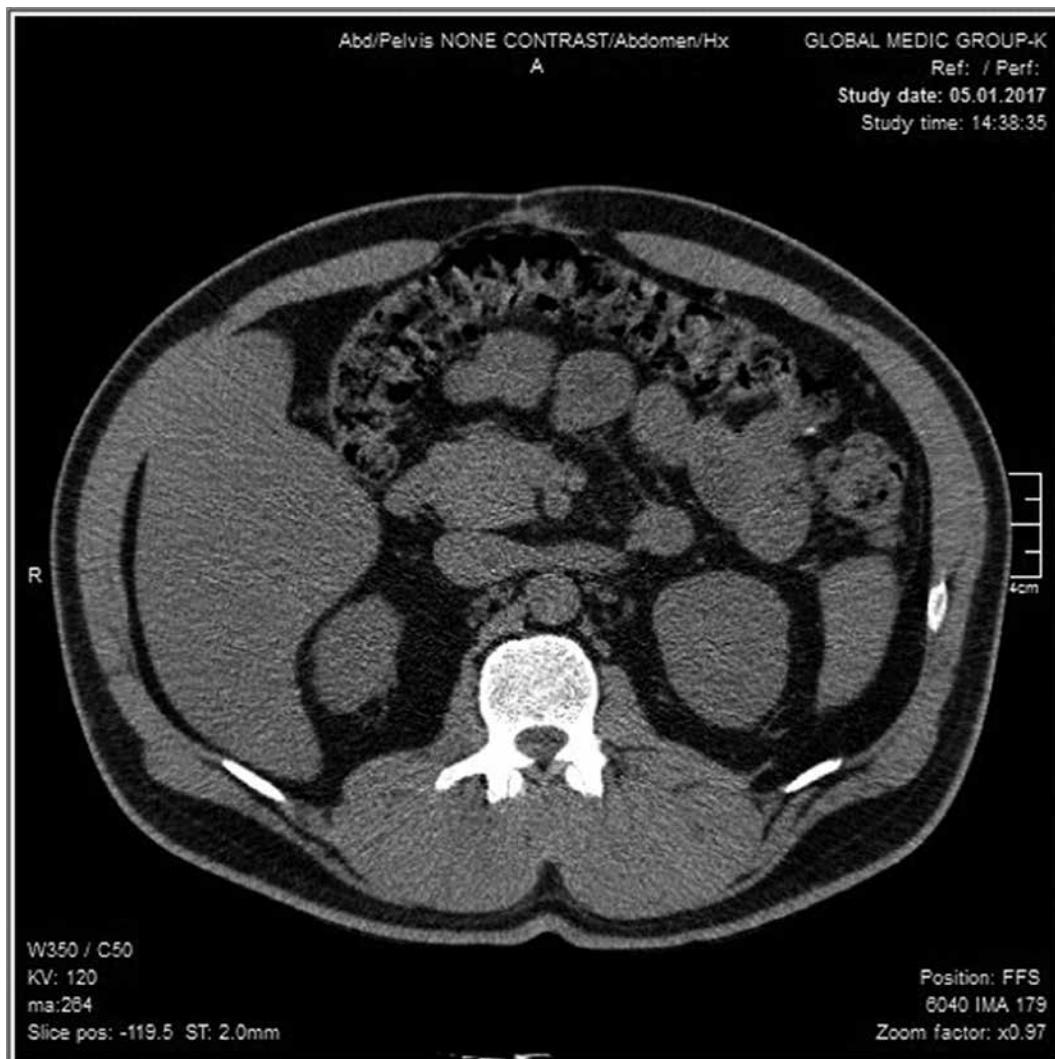


Рис. 2. Спіральна комп'ютерна томографія 05.01.2017.

Спіральна комп'ютерна томографія від 05.01.2017: ознаки гепатоспленомегалії, портальної гіпертензії, стеатогепатозу, хронічного панкреатиту, гіповаскулярне вогнище діаметром 12,8 мм у головці підшлункової залози (рис. 2).

Діагноз: фіброз підшлункової залози. Гігантська післяопераційна грижа, лігатурні нориці, субкомпенсований середньої тяжкості інсулінозалежний діабет.

Оцінка якості життя пацієнта за даними опитувальника SF-36 [1]:

1. PF (фізичне функціонування) — 69,1 (значення наближається до 75 перцентилів стандартизованих популяційних значень і свідчить про те, що фізична активність (самообслуговування, підйом по сходах), а також виконання значних фізичних навантажень не обмежені).

2. RP (рольове фізичне функціонування, зумовлене фізичним станом) — 60,9 (значення відповідає 75 перцентиліам стандартизованих популяційних значень, це свідчить про те, що повсякденна діяльність не обмежена фізичним станом пацієнта).

3. BP (інтенсивність болю) — 64,73 (значення перевищує 75 перцентилів стандартизованих популяційних значень, це свідчить про те, що протягом останнього місяця больовий синдром не впливав на якість життя пацієнта).

4. GH (загальний стан здоров'я пацієнта) — 46,61 (значення між 25 та 50 перцентиліями стандартизованих

популяційних значень, що є критерієм оцінки стану здоров'я на даний момент).

5. VT (життєва активність) — 70,41 (значення перевищує 75 перцентилів стандартизованих популяційних значень, це свідчить про те, що пацієнт відчуває себе повним сил та енергії).

6. SF (соціальне функціонування) — 62,95, що є високим показником і свідчить про відсутність обмеження соціальних контактів, тобто рівень спілкування не страждає.

7. RE (рольове функціонування, зумовлене емоційним станом) — 60,19, це є високим показником і свідчить про те, що обмеження, спричиненого погіршенням емоційного стану, у виконанні повсякденної роботи немає.

8. MH (психічне здоров'я) — 68,62 (велике популяційне значення, яке свідчить про відсутність у пацієнта депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя).

Аналіз отриманих результатів проводили за опитувальником SF-36 [1].

Обговорення

З 1885 р., коли Sreck вперше повідомив про зв'язок між гіперліпідемією та ГП, опубліковано багато даних з цієї проблеми [11]. Вважають, що в сироватці крові хіломікрони або тригліцериди гідролізуються ліпазою в капілярах підшлункової залози з вивільненням вільних

жирних кислот, які зв'язують іони Ca^{2+} , пошкоджують і тромбують капіляри, призводять до розвитку ГП [11]. Хворий у 2007 та 2012 рр. переніс тяжку некротичну форму ГП, спричинену ГТ (хоча в обох випадках відзначався прийом «енергетичних» напоїв без алкоголю): у 2007 р. — неінфіковану форму тяжкого ГП, а в 2012 р. — інфікований некротичний панкреатит, який поряд з консервативним лікуванням потребував секвестрнекректомії з лапаротомного доступу. В найближчий післяопераційний період виникли арозивна кровотеча, яку проліковано консервативно, та зовнішня нориця підшлункової залози. Поряд зі стандартним лікуванням хворому проводили еферентну терапію (гемосорбцію, плазмаферез), інсулінотерапію, призначали гепарин. У віддалений післяопераційний період виявлено гігантську післяопераційну грижу та лігатурні нориці. Однак, незважаючи на два напади некротичного панкреатиту/парапанкреатиту та небезпечні ускладнення в післяопераційний період, згідно з опитувальником SF-36, стан хворого наблизився до задовільного. За наявності виражених фіброзних змін в підшлунковій залозі пацієнт не отримував ферментні препарати, а вміст панкреатичної еластази в калі дорівнював 282 мг/г. Описаний клінічний випадок свідчить про небезпеку повторних нападів некротичного панкреатиту у хворих з гіперліпідемією та необхідність застосування еферентної терапії при цій патології. Пацієнтів з гіперліпідемією необхідно виявляти до розвитку нападів ГП та проводити комплексне лікування, спрямоване на нормалізацію рівня тригліцеридів у крові.

Література:

1. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 1.
2. Сусак Я. М. Лікування хворих з гострим некротичним панкреатитом: правило «чотирьох катетерів» / Я. М. Сусак // Лучевая диагностика. Лучевая терапия. — 2016. — № 2. — С. 44–48.
3. Fortson M. R. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis / M. R. Fortson, S. N. Freedman, P. D. Webster // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90, No 12. — P. 21–34.
4. Havel R. J. Approach to the patient with hyperlipidemia / R. J. Havel // Med. Clin. North. Am. — 1982. — Vol. 66. — P. 319–333.
5. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / P. Jain, R. R. Rai, H. Udawat [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 2642–2643.
6. Kokosis G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview / G. Kokosis, A. Perez, T. N. Pappas // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, No 43. — P. 16106–16112.
7. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanblan, M. Chakraborty [et al.] // Gastroenterol. — 2010. — Vol. 139. — P. 813–820.
8. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases /

- P. Kyriakidis, N. Karydakos, M. Neofytou [et al.] // Pancreatol. — 2005. — Vol. 5. — P. 201–204.
9. Recurrent acute pancreatitis in a patient with type IIB hyperlipoproteinemia: a case report and review of the literature / B. C. Kim, M. J. Kim, W. C. Chang [et al.] // Korea J. — 2006. — Vol. 47, No 1. — P. 144–147.
10. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a more virulent etiology? / R. A. Carr, B. J. Rejowski, G. A. Cote [et al.] // Pancreatol. — 2016. — Vol. 16, No 4. — P. 469–476.
11. Thannhauser S. Lipidoses: diseases of the intracellular lipid metabolism / S. Thannhauser. — 3rd ed. — New York : Grune & Stratton, 1958.
12. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Gastroenterol. — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261.

УДК 616.37-002.4-039.35-08

UA Випадок лікування хворого на рецидивний гіпертригліцерид-індукований некротичний панкреатит

Я. М. Сусак¹, О. А. Ткаченко², О. М. Лобанова²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Ключові слова: гострий панкреатит, некротичний інфікований панкреатит, гіпертригліцеридемія, хірургічні технології, ускладнення

Описано клінічний випадок лікування хворого віком 39 років з гострим некротичним панкреатитом. Особливістю перебігу захворювання є те, що причиною його була гіпертригліцеридемія на тлі тяжко коригованого цукрового діабету 2-го типу. Хворий переніс два напади тяжкого некротичного панкреатиту з інтервалом 5 років (2007, 2012). У 2007 р. у пацієнта розвився некротичний неінфікований гострий панкреатит, а в 2012 р. — інфікований некротичний панкреатит, який потребував «відкритої» секвестрнекректомії. Поряд із стандартним лікуванням хворому застосовували еферентні методи терапії (гемосорбцію, плазмаферез). У післяопераційний період у хворого розвинулась арозивна кровотеча, абсцес піддіафрагмального простору, лігатурні нориці, гігантська післяопераційна грижа. Протягом усього періоду спостереження (з 2007 до 2017 рр.) у хворого була наявна гіпертригліцеридемія (аналіз крові від 22.12.2016: тригліцериди — 21,92 ммоль/л), що було приводом для проведення періодично плазмаферезу. Незважаючи на два перенесені напади тяжкої некротичної форми гострого панкреатиту, через 5 років якість життя пацієнта за опитувальником SF-36 наблизена до нормальної.

RU Случай лечения больного рецидивным гипертриглицерид-индуцированным некротическим панкреатитом

Я. М. Сусак¹, А. А. Ткаченко², О. М. Лобанова²

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Ключевые слова: острый панкреатит, некротический инфицированный панкреатит, гипертриглицеридемия, хирургические технологии, осложнения

Описан клинический случай лечения больного в возрасте 39 лет с острым некротическим панкреатитом. Особенностью течения заболевания является то, что причиной его была гипертриглицеридемия на фоне тяжело корректируемого сахарного диабета 2-го типа. Больной перенес два приступа тяжелого некротического панкреатита с интервалом 5 лет (2007, 2012). В 2007 г. у пациента развился некротический неинфицированный острый панкреатит, а в 2012 г. — инфицированный некротический панкреатит, который потребовал «открытой» секвестрнекрэктомии. Наряду со стандартным лечением больному применяли эфферентные методы терапии (гемосорбцию, плазмаферез). В послеоперационный период у больного развились аррозивное кровотечение, абсцесс поддиафрагмального пространства, лигатурные свищи, гигантская послеоперационная грыжа. В течение всего периода наблюдения (с 2007 по 2017 гг.) у больного отмечалась гипертриглицеридемия (анализ крови от 22.12.2016: триглицериды — 21,92 ммоль/л), что стало поводом для периодического проведения плазмафереза. Несмотря на два перенесенных приступа тяжелой некротической формы острого панкреатита, через 5 лет качество жизни пациента по опроснику SF-36 приближено к нормальному.

EN Treatment of a patient with relapsing hypertriglyceridemia-induced necrotizing pancreatitis: a case report

Y. M. Susak¹, O. A. Tkachenko², O. M. Lobanova²

¹National Medical University n. a. O. O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Emergency Hospital

Key words: acute pancreatitis, necrotizing infected pancreatitis, hypertriglyceridemia, surgical techniques, complications

This case report demonstrates a clinical treatment tactic of a 39 y. o. patient with acute necrotizing pancreatitis. The peculiarity of the disease course is its cause — hypertriglyceridemia associated with poorly managed type 2 diabetes mellitus. Within 5-year interval in 2007 and 2012 respectively, the patient suffered two attacks of severe necrotizing pancreatitis. In 2007 he had necrotizing noninfectious pancreatitis, and in 2012 — infectious necrotizing pancreatitis requiring open sequestrectomy. The patient underwent efferent therapy methods such as hemosorbition and plasmapheresis in combination with standard treatment scheme. The post-operative period was marked by arrosive hemorrhage, subphrenic abscess, ligature fistulas and giant post-operative hernia. During all period of observation (2007–2017), the patient was suffering from hypertriglyceridemia (blood test as of December 22, 2016 demonstrated high level of triglycerides — 21.92 mmol/L), which required the periodical plasmapheresis procedure. Despite two attacks of severe acute necrotizing pancreatitis, five years later the patient's life quality according to SF-36 questionnaire is approaching normal.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность

Е. Ю. Плотникова¹, Л. Г. Вологжанина², Е. Н. Баранова¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

²Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, антациды, прокинетики, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) во время беременности является распространенным явлением. В течение всей беременности изжогу и дисфагию испытывают 30–50% женщин, а в некоторых группах населения ее частота приближается к 80%. По данным С. Г. Буркова, при обследовании 55 беременных установлено, что изжога беспокоила 65,4% из них, причем ее распространенность в I триместре составляла 7,2%, во II — 18,2% и в III — 40%. Различий в частоте изжоги среди первородящих и повторнородящих женщин не выявлено [1, 7]. Изменения структуры и функции нормальных физиологических барьеров для рефлюкса желудочного содержимого в пищевод объясняют высокую заболеваемость ГЭРБ среди беременных. Влияние беременности на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) сводится к ослаблению перистальтики кишечника вследствие снижения чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину, гистамину; снижению тонуса гладкой мускулатуры кишечника на фоне действия гормонов гестации. Гормоны гестации в большинстве случаев нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной женщины. В глотке и кишечнике развивается тенденция к избыточному бактериальному росту, развитию кислой и бродильной диспепсии. Кроме того, увеличивается внутрибрюшное давление, формируется дисфункция толстой и прямой кишки на фоне давления растущей матки, а также замедление кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровие геморроидальных вен. Активируются провоспалительные тканевые механизмы, которые могут приводить к обострению ранее существовавших заболеваний ЖКТ (ГЭРБ, функциональная диспепсия, гастрит, панкреатит, холестит, аноректальная патология и др.) [2, 5].

Основным симптомом ГЭРБ в период беременности является изжога, которая обычно развивается после еды, особенно после употребления обильной, жирной, жареной и острой пищи. Некоторые женщины, чтобы избежать появления изжоги, предпочитают принимать пищу один раз в сутки, что может привести к существенной потере массы тела. Продолжается изжога от нескольких ми-

нут до часов, повторяется многократно по несколько раз в сутки, усиливаясь в горизонтальном положении, при повороте с одного бока на другой. Некоторые беременные обращают внимание на тот факт, что изжога беспокоит больше на левом боку. Кроме того, наклоны туловища вперед, например, чтобы надеть или застегнуть обувь (симптом «шнурка»), провоцируют ее появление.

В ряде случаев, чтобы устранить изжогу, возникающую ночью во время сна, больная вынуждена встать, некоторое время походить по комнате, выпить воды. Некоторым женщинам приходится спать, сидя в кресле. Ощущение изжоги сопровождается тягостным чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление боли за грудиной, одинофагии, отрыжки воздухом. Нередко боль иррадирует в затылок, межлопаточное пространство, усиливается во время или непосредственно после еды. Подчас у пациенток с изжогой увеличивается слюноотделение. Часто изжога начинается во время беременности и заканчивается вскоре после родоразрешения. Однако необходимо помнить, что нередко изжога является следствием обострения имевшейся ранее ГЭРБ.

Диагноз ГЭРБ в период беременности устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза, а также, при необходимости, результатов инструментального обследования. Рентгенологическое исследование из-за возможного повреждающего влияния на плод у беременных не применяется, рН-метрия может быть использована, но необходимость ее применения сомнительна.

Эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) является методом выбора для диагностики ГЭРБ, особенно ее осложнений. Хотя метод и обременителен для матери, но его безопасность для плода, высокая информативность, возможность точной диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний выдвигают его на первое место среди инструментальных методов диагностики патологии верхних отделов пищеварительного тракта у беременных. Тяжелые осложнения ГЭРБ у беременных достаточно редки, вследствие этого не нужно проводить ЭГДС всем беременным с изжогой [8]. В группу пациенток, нуждающихся в проведении ЭГДС, можно отнести женщин с выраженными жалобами (изжога, беспокоящая несколько раз в день, плохо поддающаяся купированию антацидами), с предшествующим тяжелым течением ГЭРБ (III–IV степень по Лос-Анджелесской классификации), с указанием в анамнезе на развитие осложнений ГЭРБ (язвы пищевода, кровотечения из пищевода, пищевод Барретта).

Оптимальное лечение изжоги у беременных требует особого внимания и знаний, т. к. безопасность матери, плода и новорожденного должны быть в центре внимания. Основа лечебных мероприятий при ГЭРБ (изжоге) — максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса и

ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора, которые должны начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и соблюдению диеты.

Женщине следует избегать тех положений, которые способствуют возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний — сон с приподнятым головным концом кровати (он должен быть поднят под углом 15°, одних «высоких» подушек недостаточно). Крайне нежелательны длительное пребывание в наклонном положении, вынужденное положение в постели с опущенным изголовьем, выполнение гимнастических упражнений, связанных с напряжением брюшного пресса, ношение тугих поясов и корсетов. Необходимо избегать запора, если таковой развивается, т. к. любое натуживание приводит к повышению внутрибрюшного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги.

Показано дробное питание (5–7 раз в день) малыми порциями, женщине следует избегать переедания. В рацион желательно включать продукты с щелочной реакцией («пищевые антациды»): молоко, сливки, сметану, творог, паровые белковые омлеты, отварное мясо, рыбу, птицу, сливочное и растительное масло, белый хлеб. Блюда и гарниры из овощей следует употреблять в отварном или протертом виде. Яблоки лучше запекать. Не рекомендуются жирные жареные блюда из мяса, птицы, рыбы, копчения, острые соусы и приправы, кислые фруктовые соки и компоты, овощи, содержащие грубую клетчатку (белокочанная капуста, редис, редька, репчатый лук, чеснок), грибы, черный хлеб, шоколад, газированные и шипучие напитки, горячий чай, черный кофе. После еды не следует ложиться — лучше посидеть или даже постоять: это способствует более быстрой эвакуации пищи из желудка.

При незначительной изжоге этих мероприятий может оказаться вполне достаточно. В случаях выраженной изжоги, при появлении других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с пациенткой все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозной терапии. В соответствии со стандартами лечения ГЭРБ используют антациды, прокинетики, блокаторы H₂-рецепторов к гистамину и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Но не все препараты этих групп можно назначать беременным. В небольшом количестве статей, написанных на русском языке по проблеме ГЭРБ у беременных, приводятся рекомендации по применению лекарственных средств Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA). Безопасность применения лекарственных средств у беременных, согласно градации FDA, следующая.

– Категория риска А: отсутствие риска.

– Категория риска В: («best» — лучшие) — нет доказательств риска.

– Категория риска С: («caution» — осторожность) — риск не исключен.

– Категория риска D: («dangerous» — опасные) — риск доказан.

– Категория риска Х: противопоказаны при беременности.

При этом мы лечим наших пациентов в России, где не все препараты, соответствующие категориям риска А, В и С по градации FDA, разрешены к применению беременным. Врачам, которые занимаются лечением беременных, необходимо очень хорошо знать инструкции на-

значаемых препаратов, где четко прописаны показания и противопоказания, особенно в отношении беременности.

Чаще всего беременным при ГЭРБ назначают антациды. Антацидные лекарственные средства подразделяются на всасывающиеся (системные, растворимые — магния окись, кальция карбонат, натрия гидрокарбонат) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые — магния карбонат основной, алюминия фосфат, алюминия гидроксид). Анализ отдельных антацидов (гидроксид алюминия, бикарбонат натрия, магния трисиликат и карбонат кальция) не обнаружил связи с увеличением врожденных аномалий. Недавний Европейский консенсус рекомендовал для беременных антациды на основе магния и кальция, т. к. у них высокий профиль безопасности [4]. Всасывающиеся антациды на основе кальция имеют дополнительное преимущество для профилактики артериальной гипертензии и преэклампсии, связанных с беременностью, а добавление сульфата магния снижает риск эклампсии на 50% по сравнению с плацебо, а также риск материнской смерти, без серьезных краткосрочных побочных эффектов [6]. Следует избегать приема бикарбоната натрия, т. к. он вызывает метаболический алкалоз и перегрузку жидкостью. Антациды следует принимать в разное время с препаратами железа, потому что железо усваивается при сохраненной желудочной секреции. В соответствии с инструкциями препаратов, в России при беременности можно назначать под наблюдением врача недлительными курсами следующие антациды: аддитива кальций, гастрал, гевискон, гелюсил, маалокс, ренни, рутагид, фосфалюгель. Нельзя назначать алмагель, гастратид, гестид, релцер. Препараты висмута беременным в России запрещены в отличие от США. При лактации всасывающиеся антациды секреторуются в молоко матери, что может отрицательно сказаться на развитии ребенка, а невсасывающиеся антациды не накапливаются в материнском молоке и поэтому считаются безопасными. Пепсан-Р, в состав которого входит диметикон и гвайазулен, обладает хорошей эффективностью при диспепсических расстройствах и несложной ГЭРБ, он разрешен к применению беременным и кормящим женщинам.

Прокинетик метоклопрамид, антидопаминергический препарат, увеличивает давление нижнего пищеводного сфинктера, уменьшая кислотный рефлюкс, и ускоряет опорожнение желудка. Его основное использование во время беременности — лечение тошноты и рвоты. Категория риска назначения метоклопрамида при беременности согласно градации FDA — В. Применение домперидона, не входящего в рекомендации FDA для беременных, в России, согласно инструкции, возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода и ребенка. При лактации разрешен прием метоклопрамида «с осторожностью», так как он проникает в грудное молоко.

Блокаторы H₂-рецепторов к гистамину редко применяют для лечения ГЭРБ в общей популяции, но это наиболее часто предписываемая группа лекарственных средств, используемых для лечения изжоги у беременных, у которых рекомендации по изменению стиля жизни и антациды не приносят желаемого результата. Все четыре группы препаратов (циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин) отнесены FDA в период беременности к категории

риска В. В российских инструкциях по применению этих препаратов разрешены в период беременности только циметидин и ранитидин с формулировкой: применение при беременности возможно только в случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Фамотидин и низатидин в России беременным противопоказаны. Блокаторы H₂-рецепторов к гистамину не рекомендуются при лактации.

ИПП — наиболее действенный класс лекарственных средств, используемый для лечения ГЭРБ. Сведения о безопасности использования данной группы терапевтических агентов во время беременности весьма ограничены. Омепразол и лансопризол согласно градации FDA имеют категорию риска С, а рабепразол, пантопризол и эзомепразол — категорию риска В [3]. В России, согласно инструкциям, омепразол при беременности противопоказан; лансопризол — противопоказан в I триместре, во II и III триместрах его применение возможно, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск для плода; пантопризол — применение возможно только по строгим показаниям, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода; рабепразол при беременности противопоказан; эзомепразол — применение возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода. Период лактации является противопоказанием для применения всех групп ИПП.

Хирургическое лечение ГЭРБ во время беременности не проводится.

Таким образом, в период беременности и лактации для лечения ГЭРБ новым лекарственным средствам лучше предпочесть препараты, действие которых хорошо изучено в течение многих лет. Врачам, работающим с данной категорией больных, необходимо хорошо знать российские инструкции назначаемых препаратов, которые зачастую не соответствуют зарубежным рекомендациям. Только строгий контроль врача за приемом беременными медикаментозных средств, осмотрительная терапия сведет риск возможных нежелательных эффектов к минимуму.

Литература:

1. Бурков С. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности / С. Г. Бурков // Гинекология. — 2001. — Т. 6, № 5. — С. 12–15.
2. Елохина Т. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности / Т. Б. Елохина, В. А. Тютюнник // Лечащий врач. — 2009. — № 4. — С. 1–4.
3. Briggs G. G. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk / G. G. Briggs, R. Y. Freeman, S. J. Yaffe. — Baltimore : William and Wilkins, 2002.
4. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting / G. N. Tytgat, R. C. Heading, S. Muller-Lissner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 291–301.
5. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial / J. E. Richter, P. J. Kahrilas, J. Johanson [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 656–665.

6. An open-label multi-center study to assess the safety and efficacy of a novel reflux supplement (Gaviscon advance) in the treatment of heartburn of pregnancy / S. W. Lindow, P. Regnell, J. Sykes, S. Little // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 57. — P. 175–179.

7. Prescription of drugs during pregnancy in France / I. Lacroix, C. Damase-Michel, M. Lapeyre-Mestre, J. L. Montastruc // Lancet. — 2000. — Vol. 356, No 18. — P. 1735–1736.

8. Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy / J. E. Richter // Gastroenterology Clinics in North America. — 2003. — Vol. 32, No 1. — P. 235–261.

УДК 616.329-002:618.2

RU Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и беременность

Е. Ю. Плотникова¹, Л. Г. Вологжанина², Е. Н. Баранова¹

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

²Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, антациды, прокинетики, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы

В статье описываются особенности течения и диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных, которая является весьма распространенной в этой группе пациенток. Предлагаются допустимые методы диагностики этого заболевания. Обсуждаются способы немедикаментозной профилактики и коррекции изжоги. Подробно разбираются группы препаратов, которые входят в перечень применения лекарственных средств у беременных согласно градации FDA. Представлен анализ разрешенных этой группе пациенток лекарственных препаратов, имеющих на отечественном рынке.

УДК 616.329-002:618.2

UA Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба і вагітність**К. Ю. Плотнікова¹, Л. Г. Вологжаніна², Є. М. Баранова¹**¹Кемерівський державний медичний університет, Кемерово, Росія²Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія**Ключові слова:** гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, вагітність, антациди, прокінетики, H₂-блокатори, інгібітори протонної помпи

У статті описано особливості перебігу та діагностики гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у вагітних, яка є вельми поширеною в цій групі пацієнток. Пропонуються допустимі методи діагностики цього захворювання. Обговорюються способи немедикаментозної профілактики і корекції печії. Детально розбираються групи препаратів, які входять до переліку застосування лікарських засобів у вагітних згідно градації FDA. Представлений аналіз дозволених цій групі пацієнток лікарських препаратів, наявних на вітчизняному ринку.

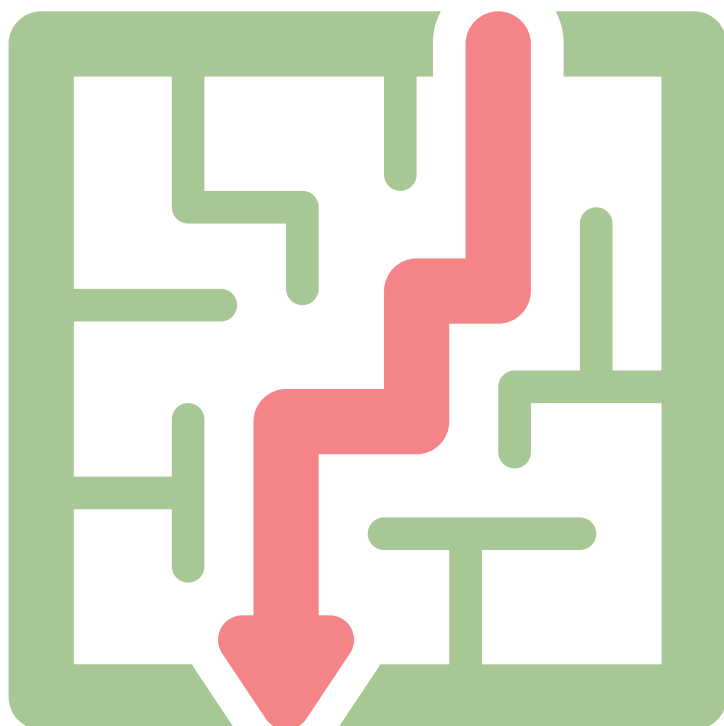
EN Gastroesophageal reflux disease and pregnancy**Y. Y. Plotnikova¹, L. G. Vologzhanina², Y. N. Baranova¹**¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia²Perm State Medical University n. a. acad. E. A. Vagner, Perm, Russia**Key words:** gastroesophageal reflux disease, pregnancy, antacids, prokinetics, H₂-blockers, proton pump inhibitors

This article describes the features of the course and diagnostics of gastroesophageal reflux disease in pregnant women, which is very common in this group of patients. Acceptable techniques of diagnostics of the disease are offered. Methods of non-pharmacological prevention and correction of heartburn are discussed as well. We also consider in detail the groups of drugs that are on the list of drugs allowed for pregnant women according to the FDA graduation. An analysis of drugs allowed for this group of patients that are present at the domestic market is provided.

ДОСТАВИМ

ЛЮБОЕ

ЛЕКАРСТВО



Мы понимаем ваши потребности, и поэтому у нас:

- Всегда в наличии 11 тысяч наименований швейцарских ЛС, в том числе препаратов для лечения орфанных заболеваний
- Разница от 15 до 40% в привычной для вас цене на препараты
- Доставка в любую страну мира собственной курьерской службой
- Оплата любым удобным способом в любой валюте мира
- Мгновенное подтверждение заказа после оплаты
- Гарантия возврата средств без лишних вопросов



АПТЕКА ЦЮРИХ

САЙТ: APTEKA-ZURICH.COM ТЕЛЕФОН: +38 089 120 57 20

ПОЧТА: INFO@APTEKA-ZURICH.COM АДРЕС: ФОРДЕРБЕРГ 5, 8044 ЦЮРИХ, ШВЕЙЦАРИЯ

Почему врачи выбирают DocHelper – рабочее место врача?

Сокращает затраты рабочего времени на хранение и обработку информации

Упрощает работу врача по оценке результатов исследований и ведению пациентов

Позволяет рассчитать большое количество интегральных индексов и коэффициентов

Имеет специальный модуль оценки состояния организма

 doc-helper.info



Календар



Пацієнти



Візити



Аналітика



Довідники



Створити



**Медицинская
информационная
система**

**Помощник в постановке диагноза
и выборе тактики лечения пациента**

Ю-Тріп

УЛІНАСТАТІН 100 000 МО

**ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ
ПАЦІЄНТАМ
ЗРОБИТИ
ПОВОРОТ
У НАПРЯМКУ
ЖИТТЯ**



Ю-ТРІП застосовується для лікування гострого запалення підшлункової залози (панкреатиту), хронічного панкреатиту у стадії загострення, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРПХГ), в клінічній практиці — при лікуванні гострого сепсису.

Витяг з інструкції до медичного застосування лікарського засобу Ю-Тріп

Склад: діюча речовина: ulinastatin; 4 мл розчину містять улінастатину 100 000 МО; допоміжні речовини: м-крезол, сахароза, динатрію гідроген фосфат дигідрат, твін 80, фосфорна кислота. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин. **Фармакотерпевтична група.** Інгібітори протеїнази. Код АТХ В02АВ. **Показання.** Лікування гострого запалення підшлункової залози (панкреатиту), хронічного панкреатиту у стадії загострення, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРПХГ). **Протипоказання.** Гперчутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вміст флакона відновити у 100 мл 5% глюкози або 100 мл розчину натрію хлориду 0,9 %. При гострому запаленні підшлункової залози вводять 1-2 флакона (200 000 МО) препарату шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 2-3 рази на добу протягом 3-5 днів. При загостренні хронічного панкреатиту, після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії вводять 1-2 флакона (100 000-200 000 МО) препарату шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 години 1-3 рази на добу протягом 3-5 днів. Дозу коригують залежно від віку хворих і тяжкості симптомів. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. **Лабораторні показники:** зміна показників аспартаттрансамінлази, аланінтрансамінлази; зменшення кількості лейкоцитів. **Загальні розлади та реакції у місці введення:** підвищення температури тіла; почервоніння, свербіж, біль у місці введення, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Розчин для ін'єкцій 100 000 МО по 4 мл у флаконах № 1 у картонній коробці. **Виробник.** Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед. Реєстраційне посвідчення: №U/A/15262/01/01, Наказ МОЗ України №624 від 24.06.2016.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для спеціалістів охорони здоров'я. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу та інформацією про протипоказання. За додатковою інформацією звертайтеся: Bharat Serums And Vaccines Limited 17th Floor, Hoechst House, Nariman Point, Mumbai - 400 021. Website: www.bharatserums.com



Представництво

БХАРАТ СІРАМС енд ВАКЦИНС ЛІМІТЕД в Україні.

Місцезнаходження: 02160, м. Київ,
проспект Возз'єднання, 15 офіс 221.

Тел: +3044 568 53 63, Моб: +38 067 452 75 32;

+38 063 641 75 70; +38 050 348 17 59

E-mail: bespalko.yulia@bharatserums.com

Website: www.bharatserums.com



BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED

17th Floor, Hoechst House, Nariman Point, Mumbai - 400 021.

Website : www.bharatserums.com

01.11.2016

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



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

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

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

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

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастроинертными гранулами.

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

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

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

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

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

Дети. Креон® можно применять детям.

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

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

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

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

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

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

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

Категория отпуска. Без рецепта.

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

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

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

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

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

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

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

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