

*Гастро*энтерология *Санкт-Петербурга*

*Научно-практический
журнал*



Гастроэнтерология

Гепатология

Колопроктология

Фармакотерапия

Питание

№ 2 / 2017

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический журнал

Председатель редакционного совета:

Е.И. Ткаченко
вице-президент Научного общества гастроэнтерологов
России, главный гастроэнтеролог Комитета
по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,
засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор

Редакционный совет:

М.Ш. Абдуллаев (Алматы)
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)
Р.Р. Бектаева (Астана)
С.В. Васильев (Санкт-Петербург)
В.Ю. Голофеевский (Санкт-Петербург)
В.Б. Гриневиц (Санкт-Петербург)
Н.Б. Губергриц (Одесса)
М.П. Захараш (Киев)
С.С. Козлов (Санкт-Петербург)
Е.А. Корниенко (Санкт-Петербург)
Л.Б. Лазебник (Москва)
Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург)
В.А. Максимов (Москва)
С.И. Пиманов (Витебск)
Ю.А. Покротниекс (Рига)
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
М.Н. Рустамов (Минск)
В.И. Симаненков (Санкт-Петербург)
Н.В. Харченко (Киев)

Редколлегия:

А. Деровс (Рига)
С.М. Захаренко (Санкт-Петербург)
И.А. Карпов (Минск)
Э.В. Комличенко (Санкт-Петербург)
П.В. Селиверстов (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь:

О.Г. Орлова

Главный редактор:

С.И. Ситкин

Учредитель: ООО «Гастро»**Издатель:** ООО «Аванетик»**Редакция:**

197110, Санкт-Петербург,
ул. Пионерская, д. 30, лит. В, оф. 202,
тел. 8 (812) 644-53-44
E-mail: gastro@peterlink.ru
www.gastroforum.ru

Распространение:

Индекс издания в Объединенном каталоге
«Пресса России» – ПЗ871.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным
межрегиональным территориальным управлением
Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-5904 от 12.04.2002 г.
ISSN 1727-7906. Издается с 1998 года.
Ранее выходил под названием «Гастрооболетень».
Издание включено в базу данных РИНЦ.

На 1-й с. обл.: Павел Еськов. Белая ночь. Крюков канал.
2010. Холст, масло, 70 × 110 см.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.
Все рекламируемые товары и услуги должны иметь
соответствующие сертификаты, лицензии и разрешения.
Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. При использовании материалов
издания ссылка на журнал обязательна.

Установочный тираж: 3000 экз.

Цена свободная.

© ООО «Гастро», 2017



Содержание

Клиническая панкреатология

Губергриц Н.Б.

Вегетативное слово 3

Lankisch P.C., Apte M., Banks P.A.

Acute pancreatitis 3

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В.

«Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы 15

Литвиш А.А.

Интеллектуальные системы поддержки принятия решений на основе
искусственных нейронных сетей в неотложной панкреатологии
(систематический обзор) 28

Христич Т.И.

Хронический панкреатит и ожирение:
механизмы развития и их прогностическое значение 34Варвашина Г.Г., Винокурова Л.В., Смирнова А.В., Гуляев А.С.,
Дубцова Е.А., Носкова К.К., Бордиз Д.С.Факторы ремоделирования межклеточного матрикса
в диагностике заболеваний поджелудочной железы 42

Кошель А.П., Дроздов Е.С.

Диагностическая и лечебная тактика при кистах
поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита 49

Телеки Я.М., Христич Т.И.

Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия у больных хронической
обструктивной болезнью легких в сочетании с хроническим панкреатитом 55

Ферфецкая Е.В.

Генотипы гена аполипопротеина В как факторы риска развития хронического
панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2 59

Кошель А.П., Куртсеитов Н.Э.

Влияние редукционизации на функцию поджелудочной железы 63

Клиническая гепатология

Циммерман Я.С.

Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология,
факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения 68

Плотникова Е.Ю.

Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника 76

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М.

Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике,
лечении функциональных гипербилирубинемий 86

Ахмедов В.А., Гауэ О.В.

Особенности клинического течения желчнокаменной болезни,
ассоциированной с метаболическим синдромом 94

Нормы и право

Грачева Т.Ю., Плотникова Е.Ю.

Правовые риски гастроэнтерологов 99

Требования для авторов 103



Губергриц Наталья Борисовна – президент украинского клуба панкреатологов, член Совета Европейского клуба панкреатологов и Международной ассоциации панкреатологов, избранный президент Европейского клуба панкреатологов, многократный лауреат премий Европейского клуба и Международной ассоциации панкреатологов, в т.ч. премии Европейского клуба панкреатологов «За лучшее клиническое исследование по хроническому панкреатиту» (Ливепуль, 2003 г.), лауреат премии Российского общества по изучению печени, лауреат премии газеты «Вечерняя Одесса» «Люди дела», председатель Донецкого областного отделения Украинской гастроэнтерологической ассоциации, профессор Донецкого национального медицинского университета (г. Лиман, Украина), доктор медицинских наук, профессор.

Дорогие коллеги!

Этот номер журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» посвящен заболеваниям поджелудочной железы и печени. Опубликованы статьи представителей различных школ гастроэнтерологов и хирургов. Такое взаимодействие всегда плодотворно: оно побуждает и читателей, и авторов к размышлению над взглядами и подходами к проблеме, отличными от собственных, принятых в том или ином регионе, в терапии или хирургии. Надеюсь, что в журнале многие коллеги найдут для себя «свежую струю» в панкреатологии и/или гепатологии.

Среди статей, касающихся заболеваний поджелудочной железы, центральное место, безусловно, занимает статья выдающегося панкреатолога из Германии профессора P.G. Lankisch с соавт. Их подробный обзор по проблеме острого панкреатита касается многих аспектов этого заболевания: этиологии, патогенеза, классификации, терминологии, диагностики, течения, лечения. Авторы провели тщательный анализ доказательных исследований и дали врачам всеобъемлющие современные представления об остром панкреатите.

Совершенно оригинальный подход к принятию решений в диагностике и лечении панкреатитов представил д.мед.н. А.А. Литвин (Калининград). Автор составил глубокий систематический обзор литературы об эффективности различных систем поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей для определения степени тяжести, диагностики, прогнозирования исхода панкреатита и осложнений. Такой подход, возможно, не всем понятен. Но я думаю, что за ним будущее панкреатологии. Считаю, что нам следует внимательно изучить обзор, постараться понять и применить такой подход на практике. Только так можно осознать пользу и двигаться дальше в овладении компьютерными технологиями в медицине.

Профессор А.П. Кошель с соавт. (Томск) представил две безусловно интересные статьи по хирургическим аспектам панкреатологии. Это статья о диагностике и лечении кистозных образований поджелудочной железы, развившихся вследствие панкреатита, и статья о влиянии редуденнизации на функцию поджелудочной железы. Вторая статья важна тем, что учтены физиологические взаимосвязи поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, проанализированы результаты редуденнизации по методике Г.К. Жерлова и получены оптимистичные данные.

Д.м.н. Г.Г. Варванина и соавт. (Москва) изучили факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы, их значение в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы и хронического панкреатита. Понимание процессов формирования межклеточного матрикса – это путь к разработке препаратов, которые будут способны тормозить фиброзирование поджелудочной железы. Возможно, эта статья – один из плодотворных шагов к такой желанной, но далекой цели.

Черновицкая школа панкреатологов, возглавляемая профессором Т.Н. Христюч, представила для публикации в журнале 3 статьи: статью самой Т.Н. Христюч о патогенезе панкреатита на фоне ожирения, а также статьи ее учеников и последователей об особенностях развития хронического панкреатита в сочетании с обструктивной болезнью легких (к.м.н. Я.М. Телеки с соавт.) и о генотипах гена аполипопротеина В как факторах риска развития хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (к.м.н. Е.В. Ферфецкая). Изучение сочетанной патологии очень актуально в современных условиях, когда почти у каждого пациента имеют место 2 и более заболевания. Врачу непросто разобраться и выбрать правильную тактику лечения, избежать полипрагмазии, назначив минимальное количество необходимых препаратов.

Наша статья о «роковой цепочке» в панкреатологии содержит концепцию постепенного прогрессирования от острого панкреатита к рецидивирующему острому панкреатиту, хроническому панкреатиту и раку поджелудочной железы. Мы основывались на данных доказательных исследований и многолетнем опыте нашей клиники (Донецк). Надеюсь, что наш взгляд на течение патологии поджелудочной железы найдет понимание у врачей и заставит задуматься над тем, как прервать этот, возможно, те такой уж роковой ход событий.

В журнале представлены интересные и значительные статьи по патологии печени и желчных путей. Великолепная лекция профессора Я.С. Циммермана (Пермь) о печеночной энцефалопатии, как и все статьи нашего дорогого классика гастроэнтерологии, отличается простотой языка и, в то же время, глубокой изложением этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения этого синдрома.

Статья профессора Е.Ю. Плотниковой (Кемерово) посвящена роли кишечной микробиоты, синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Эта сторона патогенеза частой патологии печени далеко не всегда учитывается на практике. В то же время, аспект кишечного дисбиоза может быть решающим, а соответствующие лечебные действия принципиальными в отношении торможения прогрессирования заболевания.

Профессор В.А. Ахмедов с соавт. (Омск) провели собственное исследование и выделили особенности клинического течения желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. Такое сочетание встречается часто и является закономерным. Авторы выделили предикторы и описали новый способ прогнозирования, определяющий вероятный результат консервативного лечения с применением урсодеооксихолевой кислоты индивидуально для каждого больного.

Для нашей статьи по гепатологии мы выбрали тему, волнующую многих практических врачей, – функциональные гипербилирубинемии. Знания об этой патологии явно недостаточны. Мы научились диагностировать синдром Жильбера с помощью генетического тестирования, но не можем похвастаться точностью диагностики других «доброкачественных» гипербилирубинемий. К сожалению, они не всегда настоящему доброкачественны, в ряде случаев имеют тяжелые клинические проявления, возможно развитие вторичного поражения печени и патологии желчных путей. Как наблюдать и как лечить этих пациентов? Далеко не все понятно, а литературы по проблеме мало. Мы постарались обобщить имеющиеся данные и, главное, осветить терапевтические возможности.

Наконец, определенный интерес представляет статья профессора Т.Ю. Грачевой с соавт. (Кемерово) о правовых рисках гастроэнтерологов. Безусловно, врач в современном мире при сохранении постулата «интересы больного прежде всего» должен понимать и свои права, возможности правовой защиты в сложных ситуациях. Этот ракурс гастроэнтерологии чрезвычайно важен и интересен.

В заключение хочу поблагодарить коллег из России, Украины, Германии, которые откликнулись на мое предложение представить статьи в гастроэнтерологический журнал самого прекрасного города мира – великоленного и таинственного Санкт-Петербурга. Надеюсь, что этот номер журнала получился интересным и принесет пользу как ученым, так и практическим врачам. И еще очень важно, что мы смогли продемонстрировать, что медицина вне политики, и нет ничего важнее человеческих взаимоотношений.

Всего доброго! Здоровья, мира, счастья!
Редактор номера проф. Губергриц Наталья Борисовна

Received 25.01.2017

Acute pancreatitis

P.G. Lankisch¹, M. Apte², P.A. Banks³¹Clinical Centre of Luneburg, Luneburg, Germany; ²University of New South Wales, Sydney, Australia;³Harvard Medical School, and Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

Introduction

In this Seminar, we provide a comprehensive and balanced account of the advances since the 2008 Seminar in *The Lancet* on acute pancreatitis [3], highlight areas of controversy or international differences in practice, and describe concepts underlying the disease. The annual incidence of acute pancreatitis ranges from 13 to 45 per 100 000 people (appendix) [4]. In patients treated in hospital in the USA in 2009, acute pancreatitis was the most frequent principal discharge diagnosis in gastrointestinal disease and hepatology [5]. The number of discharges with acute pancreatitis as principal diagnosis was 30% higher than in 2000. Acute pancreatitis was the second highest cause of total hospital stays, the largest contributor to aggregate costs, and the fifth leading cause of in-hospital deaths, showing the importance of accurate data for the disorder.

Causes

Gallstones and alcohol misuse are the main risk factors for acute pancreatitis (appendix). During 20–30 years, however, the risk of biliary pancreatitis is unlikely to be more than 2% in patients with asymptomatic gallstones [6] and that of alcoholic pancreatitis is unlikely to exceed 2–3% in heavy drinkers [7]. Other factors, possibly genetic, therefore probably play a part. Drugs represent an additional cause of acute pancreatitis [8] (panel 1 and appendix).

Smoking might increase the risk of acute pancreatitis [9–11]. There is no association between smoking and biliary pancreatitis, but the risk of non-gallstone-related acute pancreatitis has been shown to more than double (relative risk 2.29, 95% CI 1.63–3.22) in present smokers with 20 or more pack-years compared with never-smokers. Notably, in heavy smokers with a consumption of 400 or more grams of alcohol per month, the risk increased by more than four times (4.12, 1.98–8.60). Smoking duration rather than intensity increased the risk. It was beneficial to stop smoking, but only after two decades was the risk similar to non-smokers. These findings [9] could show that smoking is an independent risk factor for acute pancreatitis, but residual confounding factors and missing alcohol intake data are limitations of the study.

In four large retrospective studies, type 2 diabetes increased the risk of acute pancreatitis by 1.86–2.89 times [12–15]. Compared with non-diabetics, the risk was particularly high in younger patients with diabetes (incidence rate ratio 5.26 in those younger than 45 years [95% CI 4.31–6.42]; 2.44 in those 45 years and older [2.23–2.66]), [15] and the excess risk was reduced by antidiabetic drugs [14]. The possibility of incretin-based therapies leading to acute pancreatitis is being debated [16, 17]

Whether failure of fusion of the dorsal and ventral pancreatic buds during gestation has any clinical or pathological results is unknown. In a group of patients with acute and chronic pancreatitis, the prevalence of pancreas divisum was similar in those with and without idiopathic (7.5%) and alcoholic (7%) pancreatitis, showing that pancreas divisum alone does not cause the disease [18]. However, associations between pancreas divisum and mutations of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) of 47%, serine protease inhibitor Kazal-type 1 of 16%, or protease, serine 1 of 16%, were noted, suggesting a cumulative effect. This conclusion is not straightforward, however, because associations

do not necessarily mean causation. Patients with pancreas divisum and *CFTR* mutations should be referred for genetic counselling, and endoscopic or surgical therapy should be withheld unless randomised studies show benefit [19].

Pancreatitis is the most frequent complication after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (frequency 3.5% in unselected patients) [20]. It is mild or moderate in about 90% of cases. Independent patient-related and procedure-related risk factors for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis act synergistically (table 1).

Single-balloon or double-balloon enteroscopy can result in hyperamylasaemia and acute pancreatitis, probably because of repeated stretching of the small-bowel or mesenteric ligaments. The rates of hyperamylasaemia are reported to be 17% for double-balloon enteroscopy and 16% for single-balloon enteroscopy, but the rate of acute pancreatitis is much lower, at no more than 1% [21, 22]. Large prospective studies are needed to ascertain the true incidence of acute pancreatitis and potentially identify avoidable risk factors after double-balloon and single-balloon enteroscopy.

Panel 1: Drugs for which a definite or probable association with acute pancreatitis has been reported (up to 2011)

Definite

Acetaminophen, asparaginase, azathioprine, bortezomib, capecitabine, carbamazepine, cimetidine, cisplatin, cytarabine, didanosine, enalapril, erythromycin, oestrogens, furosemide, hydrochlorothiazide, interferon alfa, itraconazole, lamivudine, mercaptopurine, mesalazine, olsalazine, methyldopa, metronidazole, octreotide, olanzapine, opiates, oxyphenbutazone, pentamidine, pentavalent antimony compounds, performin, simvastatin, steroids, sulfasalazine, co-trimoxazole

Probable

Atorvastatine, carboplatin, docetaxel, ceftriaxon, cyclopenthiazine, didanosine, doxycycline, enalapril, famotidine, ifosfamide, imatinib, liraglutide, maprotiline, mesalazine, orlistat, oxaliplatin, rifampin, secnidazole, sitagliptine, sorafenib, tigecyclin, vildagliptine, sulindac, tamoxifen, tetracycline, valproate

Modified with permission from reference 8.

Pathogenesis

Mechanisms of cellular injury

Pancreatic duct obstruction, irrespective of the mechanism, leads to upstream blockage of pancreatic secretion, which in turn impedes exocytosis of zymogen granules (containing digestive enzymes) from acinar cells. Consequently, the zymogen granules coalesce with intracellular lysosomes to form condensing or autophagic vacuoles containing an admixture of digestive and lysosomal enzymes. The lysosomal enzyme cathepsin B can activate the conversion of trypsinogen to trypsin. Findings from studies show lysosomal dysfunction in pancreatitis and an imbalance between the trypsinogen-activating isoform cathepsin B and the trypsin-degrading isoform cathepsin L [23]. The resulting accumulation of active trypsin within the vacuoles can activate a cascade of digestive enzymes leading to

Independent risk factors for PEP [20]

	Adjusted odds ratios (95% CI)	Pooled incidence of PEP (patients with vs. those without risk factor)
Patient-related risk factors		
Definite risk factors		
Suspected sphincter of Oddi dysfunction	4.09 (3.37–4.96)	10.3% vs. 3.9%
Female sex	2.23 (1.75–2.84)	4.0% vs. 2.1%
Previous pancreatitis	2.46 (1.93–3.12)	6.7% vs. 3.8%
Likely risk factors		
Younger age	1.09–2.87 (range 1.09–6.68)	6.1% vs. 2.4%
Non-dilated extrahepatic bile ducts	Not reported	6.5% vs. 6.7%
Absence of CP	1.87 (1.00–3.48)	4.0% vs. 3.1%
Normal serum bilirubin	1.89 (1.22–2.93)	10.0% vs. 4.2%
Procedure-related risk factors		
Definite risk factors		
Precut sphincterotomy	2.71 (2.02–3.63)	5.3% vs. 3.1%
Pancreatic injection	2.2 (1.60–3.01)	3.3% vs. 1.7%
Likely risk factors		
High number of cannulation attempts	2.40–3.41 (range 1.07–5.67)	3.7% vs. 2.3%
Pancreatic sphincterotomy	3.07 (1.64–5.75)	2.6% vs. 2.3%
Biliary balloon sphincter dilation	4.51 (1.51–13.46)	9.3% vs. 1.9%
Failure to clear bile duct stones	3.35 (1.33–9.10)	1.7% vs. 1.6%

PEP=postendoscopic retrograde cholangiopancreatography. CP=chronic pancreatitis.

autodigestive injury (a concept first proposed by Hans Chiari [24]). A block in the healthy apical exocytosis of zymogen granules can cause basolateral exocytosis in the acinar cell, releasing active zymogens into the interstitial space (rather than the acinar lumen), with subsequent protease-induced injury to the cell membranes [25]. Evidence supporting a role for premature trypsinogen activation and autodigestion in acute pancreatitis comes from the discovery in patients with hereditary pancreatitis of a mutation in the trypsinogen gene, resulting in the formation of active trypsin that is resistant to degradation [26]. Genetically engineered mice with an absence of the trypsinogen 7 gene are protected from supramaximal caerulein-induced acinar injury, which supports this theory [26].

Acinar injury due to autodigestive processes stimulates an inflammatory response (infiltration of neutrophils and macrophages, and release of cytokines tumour necrosis factor α and interleukins 1, 6, and 8) within the pancreatic parenchyma. However, parenchymal inflammation has also been shown in trypsinogen-null mice after caerulein hyperstimulation [27] suggesting that inflammatory infiltration can occur independent of trypsinogen activation. Whatever the stimulus for inflammation, in a few cases the reaction is severe, with multiorgan failure and sepsis; sepsis is particularly thought to result from an increased propensity for bacterial translocation from the gut lumen to the circulation [28].

The toxic effects of bile acid itself on acinar cells have attracted attention as a possible pathogenetic factor in biliary pancreatitis. Bile acids can be taken up by acinar cells via bile acid transporters located at apical and basolateral plasma membranes [29] or by a G-protein-coupled receptor for bile acids (Gpbar1) [30]. Once within the cell, bile acids increase intra-acinar calcium concentrations via inhibition of sarcoendoplasmic Ca^{2+} -ATPase and activate signalling pathways, including MAPK and PI3K, and transcription factors such as NF- κ B, thereby inducing synthesis of proinflammatory mediators [31]. However, whether these processes are clinically important remains unclear since clinical evidence for biliopancreatic reflux is scarce.

Alcoholic pancreatitis

Alcohol is known to exert direct toxic effects on the pancreas, but additional triggers or cofactors seem to be necessary to initiate overt pancreatitis. Early studies focused on the effects of alcohol on the sphincter of Oddi as a possible mechanism of duct obstruction leading to pancreatitis (similar to that for biliary pancreatitis). However, the results were controversial, with both decreased and increased sphincter of Oddi tone reported [32]. There is more consistent evidence that the effects of alcohol on small pancreatic ducts and the acinar cells themselves play a part in alcohol-induced pancreatic injury [32]. Alcohol increases the propensity for precipitation of pancreatic secretions and the formation of protein plugs within pancreatic ducts owing to changes of lithostathine and glycoprotein 2, two non-digestive enzyme components of pancreatic juice with self-aggregation properties; and to increased viscosity of pancreatic secretions because of CFTR dysfunction [32, 33]. The protein plugs enlarge and form calculi, causing ulceration of adjacent ductal epithelium, scarring, further obstruction, and, eventually, acinar atrophy and fibrosis [33].

Experimental studies have shown that alcohol increases digestive and lysosomal enzyme content within acinar cells and destabilises the organelles that contain these enzymes [34], thereby increasing the potential for contact between digestive and lysosomal enzymes, and facilitating premature intracellular activation of digestive enzymes. These effects of alcohol on acinar cells are probably a result of the metabolism of alcohol within the cells, leading to the generation of toxic metabolites (acetaldehyde, fatty acid ethyl esters, and reactive oxygen species) and changes in the intracellular redox state (appendix, figure).

Alcohol exerts toxic effects on pancreatic stellate cells (resident cells of the pancreas that regulate healthy extracellular matrix turnover) [32]. PSCs are activated by alcohol, its metabolites, and oxidative stress to convert into a myofibroblast-like phenotype that

Definition of severity in acute pancreatitis

	Atlanta classification 1992 [45]	Revised Atlanta classification 2012 [46]	Determinant-based classification 2012 [47]
Mild	No organ failure and no local complications	No organ failure and no local or systemic complications	No (peri)pancreatic necrosis and organ failure
Moderately severe	–	Transient organ failure (<48 h) and/or local or systemic complications without persistent organ failure (>48 h)	Sterile (peri)pancreatic necrosis and/or transient organ failure (<48 h)
Severe	Local complications and/or organ failure: PaO ₂ ≤60% or creatinine ≥152.6 μmol/L or shock (systolic blood pressure ≤60 mm Hg) or gastrointestinal bleeding (>500 mL/24 h)	Persistent organ failure (>48 h):* single organ failure or multiple organ failure	Infected (peri)pancreatic necrosis or persistent organ failure (>48 h)
Critical	–	–	Infected (peri)pancreatic necrosis and persistent organ failure

Neither Atlanta classifications have a fourth critical group; this group is solely in the determinant-based classification. *Persistent organ failure is now defined by a modified Marshall score (appendix) [48].

synthesizes cytokines, which can contribute to the inflammatory process during acute pancreatitis (figure).

Despite the known detrimental effects of alcohol and its metabolites on the pancreas, only a few drinkers develop overt disease, prompting a search for the additional insult needed for precipitating pancreatitis. Unfortunately, none of the candidate trigger factors investigated so far (diet, amount and type of alcohol consumed, pattern of alcohol consumption, presence of hyperlipidaemia, smoking, and inherited factors) have been shown to have a clear role. The role of smoking in alcoholic acute pancreatitis is particularly controversial [35, 36] because although animal studies have shown detrimental effects of cigarette smoke extract, nicotine, and nicotine-derived nitrosamine ketone on duct or acinar cells [37–39], the clinical relevance of these findings is mitigated by the very close association between heavy smoking and drinking, making it difficult to ascribe the initiation of acute pancreatitis in human beings to smoking alone. Nevertheless, there is general consensus that smoking accelerates the progression of alcoholic pancreatitis [40]. Bacterial endotoxaemia is another possible trigger factor, as shown by experimental evidence that an endotoxin challenge in alcohol-fed rats leads to acute pancreatitis, whereas alcohol feeding alone causes no damage [41]. Since alcohol is known to increase gut permeability, an inability to detoxify circulating endotoxin could make some drinkers susceptible to overt disease.

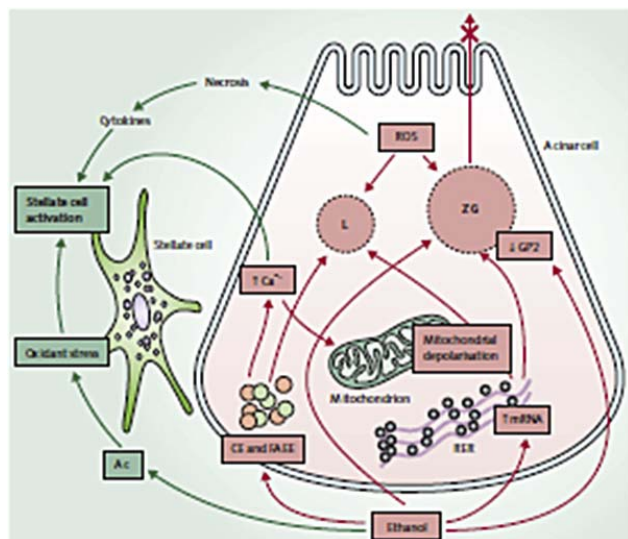


Figure: Effects of alcohol on the pancreatic acinar and stellate cell, on the basis of experimental in-vitro and in-vivo evidence.

Pancreatic acinar cells metabolise alcohol via both oxidative and non-oxidative pathways, and exhibit changes that predispose the cells to autodigestive injury, necroinflammation, and cell death. These changes include: destabilisation of lysosomes and zymogen granules (mediated by oxidant stress [ROS, CE, FAEE, and decreased.

GP2, a major structural component of zymogen membranes); increased digestive and lysosomal enzyme content (because of increased synthesis [increased mRNA] and impaired secretion); increased activation of transcription factors (NF-κB and AP-1) that regulate cytokine expression; and a sustained increase in cytoplasmic Ca²⁺ and mitochondrial Ca²⁺ overload, leading to mitochondrial depolarisation. Pancreatic stellate cells have the capacity to oxidise alcohol to acetaldehyde, which is associated with the generation of reactive oxygen species, leading to oxidant stress. Pancreatic stellate cells are activated, on exposure to alcohol, to a myofibroblast-like phenotype, stimulating synthesis of proinflammatory mediators and cytokines by the cells. This sensitises the pancreas such that in the presence of an appropriate trigger or cofactor, overt injury is initiated. The effects of ethanol on acinar cells are represented by red arrows and on stellate cells by green arrows. Ca²⁺ = calcium. Ac = acetaldehyde.

CE = cholesteryl esters. FAEE = fatty acid ethyl esters. GP2 = glycoprotein 2. L = lysosomes. RER = rough endoplasmic reticulum. ROS=reactive oxygen species. ZG=zymogen granules. Reproduced with permission from reference 30.

Genetic factors related to digestive enzymes, trypsin inhibitors, cytokines, CFTR, MHC antigens, alcoholmetabolizing enzymes, oxidant stress-related proteins, and detoxifying enzymes have not shown an association with alcoholic pancreatitis. Investigators of a genome-wide association study reported an association between overexpression of claudin 2 (a tight-junction protein) and increased risk of alcoholic pancreatitis, with the protein overexpressed on the basolateral membranes of acinar cells in these patients [42]. However, the functional significance of this finding remains unclear. A final aspect of pathogenesis is the multitude of signalling pathways and molecules that are perturbed within the acinar cell upon exposure to injurious agents, but accumulating evidence points to aberrant intracellular calcium signalling as the final common mechanism for acinar injury (appendix) [43, 44].

Classification

The Atlanta classification [45] is the standard classification of the severity of acute pancreatitis. The recently published revised classification [46] provides definitions of the clinical and radiologic severity of acute pancreatitis. Clinical severity of acute pancreatitis is stratified into three categories: mild, moderately severe, and

severe (table 2). Patients with mild acute pancreatitis (no organ failure or systemic or local complications) usually do not need pancreatic imaging and are frequently discharged within 3–7 days of onset of illness.

Moderately severe acute pancreatitis is characterized by one or more of transient organ failure (defined as organ failure lasting <48 h), systemic complications, or local complications. Organ failure includes respiratory, cardiovascular, and renal failure using the same criteria as in the Atlanta Symposium of 1992 [45]. The revised classification recommends that the modified Marshall scoring system should be used to characterise the severity of failure of these three systems. Systemic complications are defined as exacerbations of pre-existing comorbidities, including congestive heart failure, chronic liver disease, and chronic lung disease. Local complications include interstitial pancreatitis (peripancreatic fluid collections and pancreatic pseudocysts) and necrotising pancreatitis (acute necrotic collections and walled-off necrosis; panel 2). Patients who have moderately severe acute pancreatitis might need a longer stay in hospital and have a higher mortality than patients with mild acute pancreatitis.

Severe acute pancreatitis is characterised by the presence of persistent single-organ or multiorgan failure (defined by organ failure that is present for ≥ 48 h). Most patients who have persistent organ failure have pancreatic necrosis and a mortality of at least 30%.

An alternative stratification of acute pancreatitis severity has been proposed, which includes four categories rather than three (table 2) [47]. These are mild (absence of necrosis or organ failure), moderately severe (sterile necrosis and/or transient organ failure), severe (infected necrosis or persistent organ failure), and critical (infected necrosis and persistent organ failure). Studies will be needed to ascertain whether it is more clinically relevant to stratify patients into these three or four categories of severity.

For radiological severity of acute pancreatitis, the revised classification provides detailed definitions of the imaging features of the disease. Acute peripancreatic fluid collections occur within the first several days of interstitial pancreatitis. They are homogeneous in appearance, usually remain sterile, and most often resolve spontaneously. An acute peripancreatic fluid collection that does not resolve can develop into a pseudocyst, which contains a well defined inflammatory wall. There is very little, if any, solid material within the fluid of a pseudocyst.

Of particular importance is the radiological definition of acute necrotic collections and walled-off necrosis. Previously, the site of acute necrotic collections in necrotizing pancreatitis was thought to include the pancreatic parenchyma and peripancreatic tissue or, on rare occasions, only the pancreatic parenchyma. It is now recognized that acute necrotic collection can include only the peripancreatic tissue. Patients with peripancreatic necrosis have an increased morbidity and mortality compared with interstitial pancreatitis. Acute necrotic collections in necrotizing pancreatitis can be sterile or infected. The natural history of acute necrotic collections is variable. They can become smaller and, on rare occasions, wholly disappear. Most often, acute necrotic collections develop a well defined inflammatory wall surrounding varying amounts of fluid and necrotic debris—termed walled-off necrosis—which can be either sterile or infected.

Panel 2: Revised definitions of morphological features of acute pancreatitis

Interstitial oedematous pancreatitis

Acute inflammation of the pancreatic parenchyma and peripancreatic tissues, but without recognisable tissue necrosis.

- CECT criteria
- Pancreatic parenchyma enhancement by intravenous contrast agent.

- No peripancreatic necrosis.

Necrotising pancreatitis

Inflammation associated with pancreatic parenchymal necrosis and/or peripancreatic necrosis.

- CECT criteria
- Lack of pancreatic parenchymal enhancement by intravenous contrast agent.
- Presence of findings of peripancreatic necrosis.

Acute pancreatitis fluid collection

Peripancreatic fluid associated with interstitial oedematous pancreatitis with no associated peripancreatic necrosis. Applies only to areas of peripancreatic fluid seen within the first

4 weeks after onset of interstitial oedematous pancreatitis and without the features of a pseudocyst.

- CECT criteria
- Occurs in the setting of interstitial oedematous pancreatitis.
- Homogeneous collection with fluid density.
- Confined by normal peripancreatic fascial planes.
- No definable wall encapsulating the collection.
- Adjacent to pancreas (no intrapancreatic extension).

Pancreatic pseudocyst

An encapsulated collection of fluid with a well defined inflammation wall, usually outside the pancreas, with little or no necrosis. Usually occurs more than 4 weeks after onset of interstitial oedematous pancreatitis.

- CECT criteria
- Well circumscribed; usually round or oval.
- Homogeneous fluid density.
- No non-liquid component.
- Well defined wall that is wholly encapsulated.
- Maturation usually needs > 4 weeks after onset of acute pancreatitis; occurs after interstitial oedematous pancreatitis.

Acute necrotic collection

A collection containing variable amounts of both fluid and necrosis associated with necrotising pancreatitis; the necrosis can include the pancreatic parenchyma and/or the peripancreatic tissue.

- CECT criteria
- Occurs only in the setting of acute necrotizing pancreatitis.
- Heterogeneous and non-liquid density of varying degrees in different locations (some seem homogeneous early in their course).
- No definable wall encapsulating the collection
- Intrapancreatic and/or extrapancreatic.

Walled-off necrosis

A mature, encapsulated collection of pancreatic and/or peripancreatic necrosis that has developed a well defined inflammatory wall. Usually occurs >4 weeks after onset of necrotising pancreatitis.

- CECT criteria
- Heterogeneous with liquid and non-liquid density, with varying locations (some can seem homogeneous)
- Well-defined wall that is wholly encapsulated.
- Intrapancreatic and/or extrapancreatic.
- Maturation usually needs 4 weeks after onset of acute necrotising pancreatitis.

CECT=contrast-enhanced CT. Reproduced with permission from reference 46.

This revised classification needs to be tested to assess its clinical usefulness, and is likely to undergo further revisions in the future. The appendix lists clinical presentation and physical examination, and the essential abdominal and systemic complications of acute pancreatitis.

Diagnosis**Main diagnostic procedures**

Clinicians are interested in confirmation of the diagnosis and exclusion of differential diagnoses (appendix). In accordance with the revised Atlanta classification, acute pancreatitis can be diagnosed if at least two of the following three criteria are fulfilled: abdominal pain (acute onset of persistent and severe epigastric pain, often radiating to the back); serum lipase (or amylase) activity at least three times the upper limit of normal; or characteristic findings of acute pancreatitis on contrast-enhanced CT or, less often, MRI or transabdominal ultrasonography [46]. Diagnostic imaging is essential in patients with a slight enzyme elevation (appendix). Importantly, pancreatic enzyme concentrations on admission are not associated with disease severity [49]. The disease can be serious, even fatal, although the enzymes are only slightly increased (< three-times normal).

Laboratory tests

In addition to serum amylase and lipase, the following variables should be established on admission: complete blood count without differential; concentrations of electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, serum glutamic pyruvic transaminase, serum glutamic oxalic transaminase, alkaline phosphatase, and blood sugar; coagulation status; and total albumin. Arterial blood gas analysis is generally indicated whenever oxygen saturation is less than 95% or the patient is tachypnoeic. The frequency of repeat determinations depends on the clinical course.

ECG and chest radiograph

50% or fewer cases of ST segment elevations and negativities are registered, mainly in the posterior wall, without myocardial infarction. Chest radiographs in two planes can show pleural effusions and pulmonary infiltrates, which are signs of severe disease. Abdominal panoramic radiographs (upright or left lateral position) can be used for diagnosis too. Ileus is shown by a sentinel loop (isolated bowel loop in left-upper or middle abdomen) or colon cutoff sign (absence of air in left colonic flexure or descending colon). Pancreatic calcifications represent proof of chronic pancreatitis, that the patient is having an episode of acute superimposed on chronic pancreatitis, rather than a first episode of acute pancreatitis.

CT

Unenhanced CT scoring systems assess the extent of pancreatic and peripancreatic inflammatory changes (Balthazar score [50] or pancreatic size index [51]), or both peripancreatic inflammatory changes and extrapancreatic complications (mesenteric oedema and peritoneal fluid score [52], extrapancreatic score [53], or extrapancreatic inflammation on CT score) [54].

Two CT scoring systems need intravenous contrast agents to establish the presence and extent of pancreatic parenchymal necrosis. The CT severity index [55] combines quantification of extrapancreatic inflammation with extent of pancreatic necrosis, whereas the modified CT severity index [56] assigns points for extrapancreatic (eg, vascular, gastrointestinal, or extrapancreatic parenchymal) complications and presence of pleural effusions or ascites.

Contrast-enhanced CT is the gold standard for diagnostic imaging to help to establish disease severity (the appendix contains axial contrast-enhanced CT scans of the pancreas of a patient with acute pancreatitis on admission and 1, 10, and 20 days later). However, the predictive accuracy of CT scoring systems for severity of acute pancreatitis is similar to clinical scoring systems. A CT scan on admission solely for severity assessment in acute pancreatitis is therefore not recommended [57]. An early CT scan—i.e., done within the first 4 full days after symptom onset (days 0–4)—does not show an alternative diagnosis, help with the distinction of

interstitial versus necrotising pancreatitis, or provide evidence of an important complication [58]. An early CT scan should therefore be obtained only when there is clinical doubt about the diagnosis of acute pancreatitis, and other life-threatening disorders have to be excluded.

Prognostic variables

Existing scoring systems (appendix) seem to have reached their maximum effectiveness in the prediction of persistent organ failure in acute pancreatitis. Sophisticated combinations of predictive rules are more accurate, but cumbersome, and therefore of restricted clinical use, and new approaches are needed [59].

One such approach is the harmless acute pancreatitis score (HAPS), which enables identification of mild cases of acute pancreatitis (which is most of them) within 30 min of inpatient admission, even by non-specialists. Two prospective studies [60], one monocentric and the other multicentric, showed that mild acute pancreatitis can be predicted with 98% accuracy in patients with no rebound tenderness or guarding and normal haematocrit and serum creatinine concentrations. Studies from Sweden [61] and India [62] support the accuracy of HAPS. This score

thus identifies most patients who have neither developed, or will develop, necrotising pancreatitis or organ failure, and will therefore not need intensive care. HAPS can be used in the community care setting, in which the treating physician can triage the patients who need early transfer to more specialised centres for more aggressive management and meticulous monitoring [62]. The score might even be able to establish whether the patient could be cared for adequately and more economically as an outpatient.

Therapy

The patient's management begins on the emergency ward, where acute pancreatitis has to be confirmed, the risk stratified, and basic treatment initiated. This treatment includes early fluid resuscitation, analgesia, and nutritional support (appendix). Patients undergoing volume resuscitation should have the head of the bed raised, undergo continuous pulse oximetry, and receive supplemental oxygen. Supplemental oxygen has been shown to more than half mortality in patients older than 60 years [63].

In experimental pancreatitis in the rat, pancreatic microvascular perfusion is reduced, which is aggravated by arterial hypotension [64]. The situation in human beings, however, remains unclear. Neither comparisons of aggressive versus non-aggressive resuscitation protocols (4 L vs. 3.5 L within the first 24 h) nor goal-directed fluid therapy (goals have included BUN concentration, central venous pressure, haematocrit concentration, heart rate, blood pressure, and urine output) have yielded clear results [65]. The investigators of one retrospective study showed that early fluid resuscitation was associated with reduced incidence of systemic inflammatory response syndrome and organ failure at 72 h [66], but too little fluid is just as deleterious as too much. In one study, rapid haemodilution increased both the incidence of sepsis within 28 days and in-hospital mortality [67]. In another, the administration of a small amount of fluid was not associated with a poor outcome, but the need for a large amount of fluid was [68].

With regard to what should be infused, the recommendations of the American College of Gastroenterology (ACG) and International Association of Pancreatology (IAP)/American Pancreatic Association (APA) guidelines are very similar: ACG suggests that lactated Ringer's solution might be preferred to isotonic crystalloid replacement fluid [1], whereas IAP/APA merely state [2] that Ringer's lactate should not be given to the few patients with hypercalcaemia for initial fluid resuscitation. The two sets of guidelines differ with regard to rate of infusion, with ACG suggesting a rate of 250–500 mL/h and IAP/APA suggesting 5–10 mL/kg per h. If the ACG recommendation

is assumed to be for a patient weighing 70 kg, following the IAP/ APA guideline would lead to a much higher rate of infusion, of 50–700 mL/h. Only ACG makes a firm recommendation as to when infusion should begin, stating that early aggressive intravenous hydration is most beneficial in the first 12–24 h and could have little benefit beyond this time [1].

These recommendations are essentially based on a prospective multicentre randomised study [69] in which resuscitation with lactated Ringer's solution reduced by 84% during the first 24 h compared with normal saline. Infusion started with a bolus of 20 mL/kg bodyweight followed by 3 mL/kg for 8–12 h. Crucial, however, is adjustment of the infusion rate depending on the results of measurements of intervals of no more than 6 h for at least 24–48 h. One decisive variable is BUN because investigators have shown that increased BUN concentration at admission and during the first 24 h are independent risk factors for mortality in acute pancreatitis [70, 71]. The recommendation has been made to adjust fluid resuscitation during the first 24 h on the basis of whether BUN concentration increases or decreases [72].

Pain treatment has absolute priority on admission. Unfortunately, findings from a systematic review showed that the randomised controlled trials (RCTs) comparing different analgesics were of low quality and did not clearly favour any particular analgesic for pain relief [73]. Until a conclusive study is reported, the prevailing guidelines for acute pain management in the perioperative setting should be followed [74].

Patients in high-volume centres (≥ 118 admissions per year) have a 25% lower relative risk of death than do those in low-volume centres [75]. Patients who do not respond to early resuscitation or display persisting organ failure or widespread local complications should therefore be transferred to a pancreatitis centre (if available) with multidisciplinary expertise, including therapeutic endoscopy, interventional radiology, and surgery. Patients with persistent systemic inflammatory response syndrome, increased concentrations of BUN or creatinine, increased haematocrit, or underlying cardiac or pulmonary illness, should be admitted for monitoring—either intensive or intermediate care, depending on availability. All other patients, especially those in whom HAPS [60] predicts harmless acute pancreatitis, can be treated on a general ward.

In mild acute pancreatitis, oral feedings can be started if there is no nausea and vomiting, and abdominal pain has resolved [1]. Findings from a systematic review of 15 RCTs [76] showed that either enteral or parenteral nutrition is associated with a lower risk of death than no supplementary nutrition. Enteral nutrition was associated with a lower risk of complications than parenteral nutrition, but not with a significant change in mortality. However, timing is crucial. The investigators of a systematic review of 11 RCTs showed that when started within 48 h of admission, but not later, enteral nutrition, compared with parenteral nutrition, significantly reduces the risk of multiorgan failure, pancreatic infectious complications, and mortality [77]. Many studies have proposed that enteral nutrition should be given via a nasoduodenal rather than nasojejunal tube, but a firm recommendation cannot yet be given [78–81]. An initial attempt at nasoduodenal intubation seems advisable, but the pancreatic head inflammation in severe acute pancreatitis can cause duodenal stenosis, necessitating endoscopic placement. Nausea and vomiting because of persisting gastroparesis, ileus, or postprandial pain suggests parenteral nutrition via a central venous catheter.

Glutamine supplementation has been discussed for patients with critical acute pancreatitis leading to catabolism. Findings from a meta-analysis of 12 RCTs [82] showed that glutamine supplementation significantly reduced the risk of mortality and total infectious complications in parenterally – but not enterally – fed patients, but did not shorten the hospital stay. The absence of a

positive effect of enteral glutamine supplementation was attributed to the fact that glutamine is largely metabolised in the gut and liver so that the plasma glutamine concentration is lower after enteral than after intravenous administration. An additional point to note is that treatment with antioxidants is ineffective [83–85].

A Cochrane review [86] showed no evidence that routine early endoscopic retrograde cholangiopancreatography significantly affects mortality and local or systemic complications in patients with acute gallstone pancreatitis, irrespective of predicted severity. The results, however, support present recommendations [86] that early endoscopic retrograde cholangiopancreatography should be considered in patients with coexisting cholangitis or biliary obstruction.

Management of local complications

Necrosis

Prophylactic antibiotics are not indicated [87–90]. Surgical resection of pancreatic necroses can be achieved by open, laparoscopic, or staged necrosectomy (open-staged or closed-continuous lavage). These methods do not compete with, but rather complement, other techniques. No guidelines exist, but there is consensus that surgical intervention should be done—if at all—at a late stage, at least 2 weeks after the onset of pancreatitis [91].

More conservative interventions than surgery now predominate [92, 93] as a result of two pioneering advances. Antibiotic treatment alone can heal infected necrosis [94]. This is now the first step when such lesions are shown. Antibiotic treatment is possible in almost two-thirds of patients with necrotising pancreatitis, with a mortality of 7% [95]. Seifert and colleagues [96] successfully introduced debridement of infected necrosis after fenestration of the gastric wall. This form of intervention has become widely used and other routes of access have been developed, but it should be restricted to specialist centres. Long-term success can then be achieved in two-thirds of patients [97]. Endoscopic transgastric necrosectomy compares favourably with surgery [98]. Clinical trials are needed to validate the various options for intervention.

Van Santvoort and colleagues [99] compared step-up management of infected necrosis (placement of percutaneous catheters in addition to treatment with antibiotics, if necessary followed by minimally invasive necrosectomy) with open necrosectomy. This step-up approach reduced new-onset multiorgan failure by 29%. However, the study was underpowered to detect a difference in mortality.

In patients with walled-off necrosis, physicians should intervene only in the event of symptoms attributable to the collection (persistent abdominal pain, anorexia, nausea, or vomiting from mechanical obstruction or secondary infection) [72]. In this case, direct endoscopic necrosectomy is possible in skilled hands [100].

Pseudocyst

Prognostic factors for the development of pseudocysts are alcohol misuse and initially severe disease. Spontaneous resolution occurs in a third of patients with a pseudocyst. Prognostic factors for this resolution are no or mild symptoms, and a pseudocyst diameter of no more than 4 cm [101]. Symptomatic pseudocysts can be successfully decompressed by endoscopic cystogastrostomy with endoscopic ultrasound guidance [102].

Ductal disruption

Ductal disruption can result in unilateral pleural effusion, pancreatic ascites, or enlarging fluid collection. If the disruption is focal, placement of a bridging stent via endoscopic retrograde cholangiopancreatography usually promotes duct healing [103]. When ductal disruption occurs in an area of widespread necrosis, optimum management needs a multidisciplinary team of therapeutic endoscopists, interventional radiologists, and surgeons [104].

Peripancreatic vascular complications

Splenic vein thrombosis has been reported in up to 20% of patients with acute pancreatitis undergoing imaging [105]. The risk of bleeding from gastric varices is less than 5%, and splenectomy is not recommended. Pseudoaneurysms are rare, but cause serious complications in 4–10% of cases [106]. Mesenteric angiography with transcatheter arterial embolisation is the first-line treatment [107].

Management of extrapancreatic complications

Extrapancreatic infections, such as bloodstream infections, pneumonia, and urinary tract infections, occur early in up to 24% of patients with acute pancreatitis, and can double mortality [108, 109]. If sepsis is suspected, it is reasonable to start antibiotics while waiting for blood culture results. If culture results are negative, antibiotics should be discontinued to reduce the risk of fungaemia [110] or *Clostridium difficile* infection [72].

Aftercare**Refeeding**

Basic treatment of acute pancreatitis should be continued until the patient shows distinct clinical improvement (freedom from pain and normal body temperature and abdominal findings). No binding recommendation for severe acute pancreatitis exists; the decision is taken on an individual basis. In mild acute pancreatitis, oral feeding should be resumed as soon as possible according to the present European Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines [111]. When and how this feeding should be resumed remains undefined. The beginning of refeeding certainly does not depend on the normalisation of lipase [112]. The decision should perhaps be left to the patients—ie, they can eat when they are hungry [112, 113]. Positive experience with refeeding at the patient's request has been reported with widely varying diets: unspecified [114], soft diet [115], and full diet with [116] or without [117] fat restriction. Unfortunately, however, oral refeeding can lead to pain relapse and therefore to a longer hospital stay (appendix).

Imaging procedures

Patients with acute pancreatitis of unknown origin should undergo endosonography to exclude stones or sludge in the gallbladder or bile ducts. Endosonography or magnetic resonance cholangiopancreatography can be indicated to exclude a tumour. Tumour-related acute pancreatitis can seem to heal before flaring up again [118].

Transient exocrine and endocrine pancreatic insufficiency

Both exocrine and endocrine transient pancreatic insufficiency can occur during healing [119–121]. Pancreatic function should therefore be monitored, which is generally normal again 3 months after abatement of acute pancreatitis. Pancreatic enzyme substitution is not usually necessary, but can be temporarily necessary after a severe attack.

Endocrine pancreatic function should be checked after about 3 months (by fasting and postprandial blood sugar concentrations, possibly by HbA1C measurement). Severe acute pancreatitis is often followed by diabetes mellitus [122].

Transition to chronic pancreatitis

In a German study [123] over a period of almost 8 years, only alcoholics developed chronic pancreatitis, independently of both severity of first acute pancreatitis and discontinuation of alcohol and nicotine. The cumulative risk of the development of chronic pancreatitis was 13% within 10 years and 16% within

20 years. The risk of chronic pancreatitis in those who survived the second episode of acute pancreatitis was 38% within 2 years. Nicotine misuse increased the risk substantially. Similar investigations

from Denmark [124] and the USA [125] showed a transition to chronic from acute pancreatitis in 24.1% of patients after 3.5 years and 32.3% after 3.4 years, respectively. In both studies, transition also occurred occasionally in patients with non-alcohol-induced pancreatitis.

Ductal scarring can be seen on endoscopic retrograde cholangiopancreatography, even after healing, but should, under no circumstances, lead to diagnosis of chronic pancreatitis and substitution of pancreatic enzymes [126].

Prevention

One study [127] showed that interventions by medical personnel (structured talks with patients by nurses trained to inform patients how and why they should stay abstinent) at 6-month intervals significantly lowered the recurrence rate of alcohol-induced pancreatitis within 2 years. In patients with mild biliary acute pancreatitis, cholecystectomy should be done before discharge. In patients with necrotising biliary acute pancreatitis, cholecystectomy should be postponed to prevent infection until active inflammation subsides and fluid collections resolve or stabilize [1]. In patients who cannot undergo surgery, the recurrence rate can be greatly lowered by endoscopic sphincterotomy, with the aim of achieving spontaneous passage of any stones still present in the gallbladder [128].

Prophylactic stent placement and precut sphincterotomy is recommended to prevent postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [20]. Findings from two meta-analyses [129, 130] show that prophylactic pancreatic stent placement reduces the risk of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Indomethacin inhibits prostaglandin production in vivo, and is a powerful inhibitor of serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis. More than three decades ago, we showed that indomethacin given before or shortly after an acute pancreatitis attack was triggered markedly reduced mortality in rats [131]. Later, the application of indomethacin suppositories reduced the frequency and intensity of pain attacks in patients with acute pancreatitis [132]. This favourable effect of indomethacin was then forgotten, until the recommendation of routine rectal administration of 100 mg diclofenac or indomethacin immediately before or after endoscopic retrograde cholangiopancreatography [20] on the basis of findings from three meta-analyses [133–135]. By contrast, routine prophylactic use of nitroglycerin, cephazidime, somatostatin, gabexate, ulinastatin, glucocorticoids, antioxidants, heparin, interleukin 10, pentoxifylline, semapimod, and the recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase is not recommended [20]. The results of a network meta-analysis show that rectal non-steroidal anti-inflammatory drugs are better than pancreatic duct stents for the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [136].

Conclusions

From the pathophysiological viewpoint, the consensus has been that exposure of acinar cells to injurious agents (alcohol or bile salts) perturbs a multitude of acinar functions (exocytosis, enzyme activation, lysosomal function, cytokine production, mitochondrial function, and autophagy); however, findings from studies suggest that the final common mechanism that mediates acinar cell death (irrespective of the cause of acute pancreatitis) might be aberrant intracellular calcium signaling [44]. Novel evidence is accumulating to show that the pathogenesis of acute pancreatitis might not be limited to acinar cell perturbation alone, but that pancreatic stellate cells might also have a key early role, possibly via secretion of inflammatory mediators upon activation, by factors such as alcohol and its metabolites [32, 137].

With regard to the clinical management of acute pancreatitis, the Atlanta classification has been revised⁴⁶ and will have to stand the test of clinical application. The potential for new prognostic variables to assess severity of pancreatitis seems to be exhausted. Great promise is shown by the novel HAPS, which, by contrast with the existing variables, identifies patients whose pancreatitis is only mild and who therefore do not need intensive treatment. The past few years have seen particular interest in criteria for patient transfer, methods of fluid replacement and nutrition, and treatment of infected and sterile necrosis, with implications for clinical practice. Finally, attention has focused on the prevention of repeated episodes of pancreatitis by alcohol weaning after alcohol-induced acute pancreatitis and cholecystectomy before discharge in patients with mild biliary acute pancreatitis, together with prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by means of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs or pancreatic stents.

Contributors

All authors took part in the literature research, figure creation, data analysis and interpretation, and manuscript writing. PGL coordinated the project.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Acknowledgments

MA is supported by project grants from the National Health and Medical Research Council, and the Cancer Council of New South Wales, Australia.

REFERENCES

1. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S., and the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 1400–1415; 1416.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013; 13 (suppl 2): e1–5.
3. Frossard J.L., Steer M.L., Pastor C.M. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143–52.
4. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1252–1261.
5. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1179–1187, e1–3.
6. Lowenfels A.B., Lankisch P.G., Maisonneuve P. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology*. 2000; 119: 879–880.
7. Lankisch P.G., Lowenfels A.B., Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002; 25: 411–412.
8. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J., Ritter C.A., Lerch M.M., Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2012; 14: 131–138.
9. Sadr-Azodi O., Andren-Sandberg A., Orsini N., Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. 2012; 61: 262–267.
10. Tolstrup J.S., Kristiansen L., Becker U., Gronbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 603–609.
11. Lindkvist B., Appelros S., Manjer J., Berglund G., Borgstrom A. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008; 8: 63–70.
12. Girman C.J., Kou T.D., Cai B., et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 766–771.
13. Urushihara H., Taketsuna M., Liu Y., et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One* 2012; 7: e53224.
14. Lai S.W., Muo C.H., Liao K.F., Sung F.C., Chen P.C. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1697–1704.
15. Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 834–838.
16. Butler P.C., Elashoff M., Elashoff R., Gale E.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013; 36: 2118–25.
17. Nauck M.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013; 36: 2126–2132.
18. Bertin C., Pelletier A.L., Vullierme M.P., et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 311–317.
19. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 318–320.
20. Dumonceau J.M., Andriulli A., Deviere J., et al. and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2010; 42: 503–515.
21. Aktas H., Mensink P.B., Haringsma J., Kuipers E.J. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? *Endoscopy*. 2009; 41: 670–673.
22. Aktas H., de Ridder L., Haringsma J., Kuipers E.J., Mensink P.B. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy*. 2010; 42: 365–368.
23. Gukovskiy I., Pandol S.J., Mareninova O.A., Shalbuева N., Jia W., Gukovskaya A.S. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27 (suppl 2): 27–32.
24. Chiari H. Uber die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Z. Heilkunde*. 1896; 17: 69–96 (in German).
25. Gaisano H.Y., Lutz M.P., Leser J. et al. Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface, redirecting apical exocytosis to the basal membrane. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1597–1611.
26. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996; 14: 141–145.
27. Dawra R., Sah R.P., Dudeja V., et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011; 141: 2210–2217.e2.
28. Capurso G., Zerboni G., Signoretti M., et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46 (suppl): S46–51.
29. Kim J.Y., Kim K.H., Lee J.A., et al. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca²⁺-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1941–53.
30. Perides G., Laukkarinen J.M., Vassileva G., Steer M.L. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1. *Gastroenterology* 2010; 138: 715–725.
31. Perides G., van Acker G.J., Laukkarinen J.M., Steer M.L. Experimental acute biliary pancreatitis induced by retrograde infusion of bile acids into the mouse pancreatic duct. *Nat. Protoc.* 2010; 5: 335–341.
32. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 1816–1826.
33. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis—chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1974; 66: 604–616.
34. Apte M.V., Wilson J.S., Korsten M.A., McCaughan G.W., Haber P.S., Pirola R.C. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*. 1995; 36: 287–293.
35. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. Where there's smoke there's not necessarily fire. *Gut*. 2005; 54: 446–447.
36. Pandol S.J., Lugea A., Mareninova O.A., et al. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35: 830–837.
37. Chowdhury P., Walker A. A cell-based approach to study changes in the pancreas following nicotine exposure in an animal model of injury. *Langenbecks Arch. Surg.* 2008; 393: 547–555.

38. *Alexandre M., Uduman A.K., Minervini S., et al.* Tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone initiates and enhances pancreatitis responses. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 303: G696–704.
39. *Park C.H., Lee I.S., Grippo P., Pandol S.J., Gukovskaya A.S., Edderkou M.* Akt kinase mediates the prosurvival effect of smoking compounds in pancreatic ductal cells. *Pancreas.* 2013; 42: 655–662.
40. *Rebours V., Vullierme M.P., Hentic O., et al.* Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas.* 2012; 41: 1219–1224.
41. *Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B., et al.* Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1293–1303.
42. *Whitcomb D.C., LaRusch J., Krasinskas A.M., et al.* and the Alzheimer's Disease Genetics Consortium. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1–PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2012; 44: 1349–1354.
43. *Sutton R., Petersen O.H., Pandol S.J.* Pancreatitis and calcium signaling: report of an international workshop. *Pancreas.* 2008; 36: e1–14.
44. *Frick T.W.* The role of calcium in acute pancreatitis. *Surgery.* 2012; 152 (suppl 1): S157–163.
45. *Bradley E.L.* 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch. Surg.* 1993; 128: 586–590.
46. *Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al.* and the Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62: 102–111.
47. *Dellinger E.P., Forsmark C.E., Luyer P., et al.* and the Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann. Surg.* 2012; 256: 875–880.
48. *Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J.* Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1638–1652.
49. *Lankisch P.G., Burchard-Reckert S., Lehnick D.* Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut.* 1999; 44: 542–544.
50. *Balthazar E.J., Ranson J.H., Naidich D.P., Megibow A.J., Caccavale R., Cooper M.M.* Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology.* 1985; 156: 767–772.
51. *London N.J., Neoptolemos J.P., Lavelle J., Bailey I., James D.* Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br. J. Surg.* 1989; 76: 268–272.
52. *King N.K., Powell J.J., Redhead D., Siriwardena A.K.* A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 433–436.
53. *Schroder T., Kivisaari L., Somer K., Standertskjold-Nordenstam C.G., Kivilaakso E., Lempinen M.* Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis. *Eur. J. Radiol.* 1985; 5: 273–275.
54. *De Waele J.J., Delrue L., Hoste E.A., De Vos M., Duyck P., Colardyn F.A.* Extrapaneatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas.* 2007; 34: 185–190.
55. *Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H.* Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990; 174: 331–336.
56. *Mortele K.J., Wiesner W., Intriere L., et al.* A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 1261–1265.
57. *Bollen T.L., Singh V.K., Maurer R., et al.* A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 612–619.
58. *Spanier B.W., Nio Y., van der Hulst R.W., Tuynman H.A., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J.* Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatol.* 2010; 10: 222–228.
59. *Mounzer R., Langmead C.J., Wu B.U., et al.* Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1476–1482; quiz e15–16.
60. *Lankisch P.G., Weber-Dany B., Hebel K., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.* The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 702–705; quiz 607.
61. *Oskarsson V., Mehrabi M., Orsini N., et al.* Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2011; 11: 464–468.
62. *Talukdar R., Nageshwar Reddy D.* Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian. J. Gastroenterol.* 2013; 32: 143–151.
63. *Imrie C.W., Blumgart L.H.* Acute pancreatitis: a prospective study on some factors in mortality. *Bull. Soc. Int. Chir.* 1975; 34: 601–603.
64. *Kerner T., Vollmar B., Menger M.D., Waldner H., Messmer K.* Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats. *J. Surg. Res.* 1996; 62: 165–171.
65. *Haydock M.D., Mittal A., Wilms H.R., Phillips A., Petrov M.S., Windsor J.A.* Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann. Surg.* 2013; 257: 182–188.
66. *Warndorf M.G., Kurtzman J.T., Bartel M.J., et al.* Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 705–709.
67. *Mao E.Q., Tang Y.Q., Fei J., et al.* Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009; 122: 169–173.
68. *de-Madaria E., Soler-Sala G., Sanchez-Paya J., et al.* Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1843–1850.
69. *Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., et al.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 710–717; e1.
70. *Wu B.U., Johannes R.S., Sun X., Conwell D.L., Banks P.A.* Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009; 137: 129–135.
71. *Wu B.U., Bakker O.J., Papachristou G.I., et al.* Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 669–676.
72. *Wu B.U., Banks P.A.* Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1272–1281.
73. *Meng W., Yuan J., Zhang C., et al.* Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol.* 2013; 13: 201–206.
74. *American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management.* Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012; 116: 248–273.
75. *Singla A., Simons J., Li Y., et al.* Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009; 137: 1995–2001.
76. *Petrov M.S., Pylypchuk R.D., Emelyanov N.V.* Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 704–712.
77. *Petrov M.S., Pylypchuk R.D., Uchugina A.F.* A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br. J. Nutr.* 2009; 101: 787–793.
78. *Petrov M.S., McIlroy K., Grayson L., Phillips A.R., Windsor J.A.* Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2013; 32: 697–703.
79. *Eatock F.C., Chong P., Menezes N., et al.* A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 432–439.
80. *Kumar A., Singh N., Prakash S., Saraya A., Joshi Y.K.* Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 431–434.
81. *Singh N., Sharma B., Sharma M., et al.* Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas.* 2012; 41: 153–159.

82. *Asrani V., Chang W.K., Dong Z., Hardy G., Windsor J.A., Petrov M.S.* Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatol.* 2013; 13: 468–474.
83. *Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S., et al.* Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut.* 2007; 56: 1439–1444.
84. *Mohseni Salehi Monfared S.S., Vahidi H., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Abdollahi M.* Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 4481–4490.
85. *Bansal D., Bhalla A., Bhasin D.K., et al.* Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol.* 2011; 17: 174–179.
86. *Tse F., Yuan Y.* Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 5: CD009779.
87. *Bai Y., Gao J., Zou D.W., Li Z.S.* Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 705–707.
88. *Wittau M., Mayer B., Scheele J., Henne-Bruns D., Dellinger E.P., Isenmann R.* Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46: 261–270.
89. *Jiang K., Huang W., Yang X.N., Xia Q.* Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 279–284.
90. *Villatoro E., Bassi C., Larvin M.* Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD002941.
91. *Mofidi R., Lee A.C., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W.* Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.* 2007; 31: 2002–2007.
92. *Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C., et al., and the International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators.* Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas.* 2012; 41: 1176–1194.
93. *Wittau M., Scheele J., Golz I., Henne-Bruns D., Isenmann R.* Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 1300–1304.
94. *Runzi M., Niebel W., Goebell H., Gerken G., Layer P.* Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 2005; 30: 195–199.
95. *van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., et al., and the Dutch Pancreatitis Study Group.* A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1254–1263.
96. *Seifert H., Wehrmann T., Schmitt T., Zeuzem S., Caspary W.F.* Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet.* 2000; 356: 653–655.
97. *Seifert H., Biermer M., Schmitt W., et al.* Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut.* 2009; 58: 1260–1266.
98. *Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., et al., and the Dutch Pancreatitis Study Group.* Endoscopic transgastric vs. surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307: 1053–1061.
99. *van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., et al., and the Dutch Pancreatitis Study Group.* A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1491–1502.
100. *Gardner T.B., Coelho-Prabhu N., Gordon S.R., et al.* Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73: 718–726.
101. *Lankisch P.G., Weber-Dany B., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.* Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; 12: 85–90.
102. *Varadarajulu S., Christein J.D., Tamhane A., Drellichman E.R., Wilcox C.M.* Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68: 1102–1111.
103. *Varadarajulu S., Noone T.C., Tutuian R., Hawes R.H., Cotton P.B.* Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61: 568–575.
104. *Lawrence C., Howell D.A., Stefan A.M., et al.* Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67: 673–679.
105. *Butler J.R., Eckert G.J., Zyromski N.J., Leonardi M.J., Lillemo K.D., Howard T.J.* Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford).* 2011; 13: 839–845.
106. *Bergert H., Hinterseher I., Kersting S., Leonhardt J., Bloomenthal A., Saeger H.D.* Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis. *Surgery.* 2005; 137: 323–328.
107. *Balachandra S., Siriwardena A.K.* Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 489–495.
108. *Besselink M.G., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., et al., and the Dutch Acute Pancreatitis Study Group.* Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2009; 96: 267–273.
109. *Wu B.U., Johannes R.S., Kurtz S., Banks P.A.* The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008; 135: 816–820.
110. *Berzin T.M., Rocha F.G., Whang E.E., Mortelet K.J., Ashley S.W., Banks P.A.* Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatol.* 2007; 7: 63–66.
111. *Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M., et al., and the DGEM (German Society for Nutritional Medicine), and the ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).* ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 275–284.
112. *Teich N., Aghdassi A., Fischer J., et al.* Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas.* 2010; 39: 1088–1092.
113. *Li J., Xue G.J., Liu Y.L., et al.* Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas.* 2013; 42: 88–91.
114. *Eckert G.E., Axelsson J.B., Andersson R.G.* Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann. Surg.* 2006; 244: 959–965; discussion 965–967.
115. *Sathiaraj E., Murthy S., Mansard M.J., Rao G.V., Mahukar S., Reddy D.N.* Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 777–781.
116. *Jacobson B.C., Vander Vliet M.B., Hughes M.D., Maurer R., McManus K., Banks P.A.* A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 946–951; quiz 886.
117. *Moraes J.M., Felga G.E., Chebli L.A., et al.* A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 517–522.
118. *Mujica V.R., Barkin J.S., Go V.L., and the Study Group Participants.* Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. *Pancreas.* 2000; 21: 329–332.
119. *Wu D., Xu Y., Zeng Y., Wang X.* Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011; 40: 1006–1011.
120. *Pezzilli R., Simoni P., Casadei R., Morselli-Labate A.M.* Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8: 316–319.
121. *Symersky T., van Hoorn B., Masclee A.A.* The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP.* 2006; 7: 447–453.
122. *Doepel M., Eriksson J., Halme L., Kumpulainen T., Hockerstedt K.* Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1993; 80: 1583–1586.
123. *Lankisch P.G., Breuer N., Bruns A., Weber-Dany B., Lowenfels A.B., Maisonneuve P.* Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2797–2805; quiz 2806.

124. *Nojgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J.R., Holst C., Bendtsen F.* Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011; 40: 1195–1200.
125. *Yadav D., O'Connell M., Papachristou G.I.* Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1096–1103.
126. *Seidensticker F., Otto J., Lankisch P.G.* Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. *Int. J. Pancreatol.* 1995; 17: 225–229.
127. *Nordback I., Pelli H., Lappalainen-Lehto R., Jarvinen S., Raty S., Sand J.* The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009; 136: 848–855.
128. *Bakker O.J., van Santvoort H.C., Hagenaars J.C., et al, for the Dutch Pancreatitis Study Group.* Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 2011; 98: 1446–1454.
129. *Mazaki T., Mado K., Masuda H., Shiono M.* Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2013; 49: 343–355.
130. *Cennamo V., Fuccio L., Zagari R.M., et al.* Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*. 2010; 42: 381–388.
131. *Lankisch P.G., Koop H., Winckler K., Kunze H., Vogt W.* Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 629–633.
132. *Ebbehoj N., Friis J., Svendsen L.B., Bulow S., Madsen P.* Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985; 20: 798–800.
133. *Dai H.F., Wang X.W., Zhao K.* Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8: 11–16.
134. *Elmunzer B.J., Scheiman J.M., Lehman G.A., et al, and the U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE).* A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1414–1422.
135. *Zheng M.H., Xia H.H., Chen Y.P.* Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut*. 2008; 57: 1632–1633.
136. *Akbar A., Abu Dayyeh B.K., Baron T.H., Wang Z., Altayar O., Murad M.H.* Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 778–783.
137. *Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S.* Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front. Physiol.* 2012; 3: 344.

Abstract

Acute pancreatitis, an inflammatory disorder of the pancreas, is the leading cause of admission to hospital for gastrointestinal disorders in the USA and many other countries. Gallstones and alcohol misuse are long-established risk factors, but several new causes have emerged that, together with new aspects of pathophysiology, improve understanding of the disorder. As incidence (and admission rates) of acute pancreatitis increase, so does the demand for effective management. We review how to manage patients with acute pancreatitis, paying attention to diagnosis, differential diagnosis, complications, prognostic factors, treatment, and prevention of second attacks, and the possible transition from acute to chronic pancreatitis.

Key words: aetiology of acute pancreatitis, pathogenesis, prognostic parameters, complications, death, treatment, prognosis.

Authors

Paul Georg Lankisch – DSc, Professor of the Department of General Internal Medicine and Gastroenterology, Clinical Centre of Luneburg, Reiherstieg 23, D-21337 Luneburg, Germany, e-mail: paulgeorg.lankisch@t-online.de;

Minoti Apte – DSc, Professor Hard of the Pancreatic Research Group, South Western Sydney Clinical School, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; Ingham Institute for Applied Medical Research, Liverpool Hospital, Liverpool, NSW, Australia;

Peter A. Banks – DSc, Professor of the Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Harvard Medical School, and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.

Corresponding author:

Paul Georg Lankisch; e-mail: paulgeorg.lankisch@t-online.de.

Suggested citation for this article:

Paul Georg Lankisch, Minoti Apte, Peter A Banks. Acute pancreatitis. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017; (2): 3–14.

Published Online:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8).

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.366-003.7-085.244:616.12-008.331.1

Поступила 25.01.2017

Острый панкреатит

П. Г. Ланкиш¹, М. Анте², П. А. Бэнкс³¹Клинический центр Люнебурга, Люнебург, Германия; ²Университет Нового Южного Уэльса, Сидней, Австралия; ³Гарвардская медицинская школа, Бостон, США.

Аннотация

Острый панкреатит, воспалительное заболевание поджелудочной железы, является основной причиной госпитализации среди всех желудочно-кишечных заболеваний в США и многих других странах мира. Желчные камни и злоупотребление алкоголем давно стоят на первом месте среди факторов риска развития острого панкреатита, но в настоящее время появились новые причины, которые вместе с новыми аспектами патофизиологии улучшают понимание патогенеза заболевания. Поскольку частота развития (и частота госпитализации) пациентов с острым панкреатитом возрастает, растет и необходимость в эффективном лечении. В статье рассмотрены вопросы, касающиеся особенностей лечения пациентов с острым панкреатитом. Особое внимание уделено правилам постановки диагноза, дифференциальной диагностики, возможным осложнениям, прогностическим факторам, лечению и предотвращению рецидивов, а также риску перехода заболевания из острой в хроническую форму.

Ключевые слова: этиология острого панкреатита, патогенез, прогностические параметры, осложнения, смерть, лечение, прогноз.

Сведения об авторах:

Поль Георг Ланкиш – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей внутренней медицины и гастроэнтерологии, Клинический центр Люнебурга, Рейхштинг 23, D-21337 Люнебург, Германия, e-mail: paulgeorg.lankisch@t-online.de;

Миноти Анте – доктор медицинских наук, профессор группы исследований поджелудочной железы, Юго-Западная Сиднейская клиническая школа, медицинский факультет Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, NSW, Австралия; Институт прикладных медицинских исследований Ингам, Ливерпульская больница, Ливерпуль, NSW, Австралия;

Питер А. Бэнкс – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии, гепатологии и эндоскопии Гарвардской медицинской школы и Бригам и женской больницы, Бостон, Массачусетс, США.

Для контактов:

Поль Георг Ланкиш, e-mail: paulgeorg.lankisch@t-online.de.

Как цитировать:

Ланкиш П.Г., Анте М., Бэнкс П.А. Острый панкреатит. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 3–14.

Опубликована он-лайн:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.37—002.2 / —006.6—036.3

Получена 01.02.2017

«Роковая цепочка»:

от острого панкреатита к раку поджелудочной железы

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, Н.В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

*Для врача самое лучшее – позаботиться о способности предвидения...
Задача лечения наилучше будет совершаться,
если он из настоящих страданий предугадает будущее.*

Гиттократ [3]

Что такое «роковая цепочка»? Напомним, что под этим термином академик Е.М. Тареев имел в виду «цирроз и весь комплекс его развития: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и рак печени» [4].

Но применим ли этот термин в панкреатологии? На современном этапе развития панкреатологии мы можем уверенно утверждать: «Да, в панкреатологии тоже разворачивается «роковая цепочка»: от острого панкреатита (ОП) к его рецидивам и хроническому панкреатиту (ХП), прогрессированию ХП с развитием цирроза поджелудочной железы (ПЖ) и аденокарциномы». Необходимо отметить, что цирроз ПЖ – патоморфологический термин и нозологической единицей не является. Однако не слишком ли смелое утверждение о «роковой цепочке» в панкреатологии? Если оно верно, то возможно ли и как остановить этот роковой ход событий? Не будем голословными и обоснуем название статьи.

Начнем с острого панкреатита. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 случаев на 100000 человек [84]. У пациентов, лечившихся в стационарах США в 2009 г., ОП был самым частым основным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени [15]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30% выше, чем в 2000 г. ОП являлся второй по частоте причиной госпитализации, внося наибольший вклад в общие затраты и являясь пятой по частоте причиной смерти в стационаре [49].

Основными факторами риска развития ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомной ЖКБ риск билиарного панкреатита не выше 2% [53], а для алкогольного панкреатита этот показатель не превышает 2–3% при выраженном злоупотреблении [50]. Вероятно, играют определенную роль другие факторы, возможно генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [31].

Курение может увеличить риск ОП [21, 71, 83]. Связь между курением и билиарным панкреатитом отсутствует, но риск небилиарного ОП более чем в 2 раза выше (относительный риск 2,29, 95% ДИ 1,60–3,22) у тех, кто в настоящее время курит от 20 или более пачко-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у злостных курильщиков с потреблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск ОП увеличивается более чем в 4 раза (4–12, 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Важно бросить курить, но только через 2 десятилетия риск ОП станет таким же, как и у некурящих [21]. На основании этих выводов [21] можно было бы утверждать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие фак-

торы и недостающие данные потребления алкоголя являются ограничениями исследования [49].

Тем не менее, в более позднем ретроспективном исследовании S. Munigala и соавторов (2015), которое включало 484624 курящих и некурящих людей, получены более четкие результаты. Пациентов наблюдали до развития ОП или до окончания исследования (тех, у кого ОП не развился). Исследование, продолжавшееся с 2000 г. до ноября 2007 г. [41], показало, что курение является независимым фактором риска ОП, а также увеличивает риск ОП, связанный с алкоголем. Самостоятельно и в сочетании с алкоголем курение повышает риск ОП, снижает средний возраст начала ОП и повышает риск рецидива.

O. Sadr-Azodi et al. (2012) также показали, что курение является независимым фактором риска ОП и ХП, а прекращение курения снижает риск этих заболеваний (рис. 1).

В четырех крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что диабет 2 типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [44, 45, 67, 77]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с диабетом (показатель заболеваемости 5,26 у лиц моложе 45 лет (95% ДИ 4,31–6,42); 2,44 (2,23–2,66) у лиц старше 45 лет) [44]. Риск возможно снизить при помощи противодиабетических препаратов [77].

Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [23, 58].

Неизвестно, имеет ли значение pancreas divisum для развития ОП. В группе больных с ОП и ХП распространенность pancreas divisum была сходной среди пациентов с и без идиопатического (7,5%) и алкогольного (7,0%) панкреатита. Это указывает на то, что pancreas divisum сама по себе не вызывает заболевание [62]. Тем не менее, наблюдались ассоциации между pancreas divisum и мутациями регулятора кистозного фиброза (CFTR) в 47%, серинового ингибитора протеаз Казалья типа 1 (SPINK 1) в 16%, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод не является определенным, ассоциация не

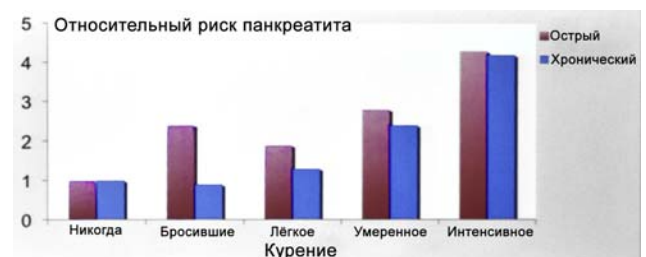


Рис. 1. Относительный риск ОП и ХП в зависимости от курения (по O. Sadr-Azodi et al., 2012 [21]).

обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с *pancreas divisum* и мутациями CFTR должны быть направлены на генетическое консультирование; а при необходимости – на эндоскопическое или хирургическое лечение [28].

ОП является наиболее частым осложнением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [9].

Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, из-за повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связок. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% – с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [22, 54]. Необходимы крупные проспективные исследования для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами [49].

Итак, ОП – первое звено «роковой цепочки», и мы должны постараться повлиять на указанные выше этиологические факторы, чтобы снизить риск его развития. Что возможно в этом отношении? Для предотвращения панкреатита после ЭРХПГ рекомендуются профилактические стентирование и сфинктеротомия [9]. Выводы двух метаанализов [18, 70] показывают, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после ЭРХПГ. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы A₂ при ОП. Более трех десятилетий назад было показано, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызывал заметное снижение смертности у крыс [46]. Позднее было продемонстрировано, что применение суппозитория индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у больных с ОП [47]. Этот благоприятный эффект индометацина был тогда забыт до получения рекомендации ректального введения 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после ЭРХПГ [9] на основе выводов из трех метаанализов [10, 26, 85]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазида, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина 10, пентоксифиллина, семипимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [9]. Результаты серии метаанализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в предупреждении панкреатита после ЭРХПГ [49, 74].

ЭРХПГ – только одна из многих причин ОП. Но профилактика других этиологических вариантов ОП в настоящее время сводится к «размытым» утверждениям о необходимости борьбы со злоупотреблением алкоголем и курением.

Перейдем к рецидивам ОП, которые во многих случаях по существу являются проявлением ХП. P.G. Lankisch et al. (2009) в рамках многоцентрового исследования в течение 20 лет наблюдали 532 больных, перенесших ОП. В течение этого периода рецидив ОП развился у 88 (16,5%) пациентов. Частота рецидивов составила 5,3; 1,5; 0,6 и 1,9/100 в год у больных ОП вследствие злоупотребления алкоголем, ЖКБ, других выявленных причин и после идиопатического ОП соответственно. ХП развился только у алкоголиков независимо от тяжести ОП и длительности злоупотребления алкоголем и курения. Общая частота развития ХП составила 13% за 10 лет и 16% за 20 лет. В случае развития второй атаки ОП в течение двух лет после первого эпизода панкреатита частота ХП возрастала до 38%. Курение значительно повышало риск прогрессирования от ОП до ХП при алкогольном панкреатите (рис. 2) [57].

Опубликованы и другие данные о частоте рецидивов ОП и его трансформации в ХП. F. Нао и соавторы (2016) ретроспективно проанализировали состояние здоровья 159 детей в течение 12 лет после перенесенного ОП. У 45 (28,3%) больных развился хотя бы один рецидив ОП, в том числе у 19 (12,0%) больных – 2 эпизода ОП (не учитывая первый ОП). У 9 (5,7%) пациентов сформировался ХП. Рецидивы ОП чаще развивались в случае идиопатического панкреатита. Предикторами рецидивирующего ОП были панкреонекроз, асцит, системные осложнения (со стороны других органов и систем) при первом ОП. Развитие более двух рецидивов ОП было предиктором ХП, причем с увеличением количества рецидивов риск ХП повышался [29].

P.K. Garg и соавторы (2007) наблюдали 75 больных с рецидивирующим ОП. В течение наблюдения ХП сформировался у 47% пациентов (рис. 3) [37].

Свои результаты по поводу частоты функциональной недостаточности ПЖ после перенесенного ОП, которая уже однозначно свидетельствует о ХП, на встрече Европейского Клуба панкреатологов в 2013 г. в Цюрихе доложили M. Vujasinovic и соавторы. Были обследованы 55 больных, перенесших ОП; наблюдение длилось 3 года. За этот период фекальная эластаза снизилась в 23,6% случаев, преимущественно после алкогольного ОП; сахарный диабет развился в 12,7% случаев (этиология панкреатита значения не имела). Не выявлена связь между тяжестью ОП и вероятностью развития функциональной недостаточности ПЖ. Был сделан вывод, что необходимо наблюдение за больными, перенесшими ОП [33].

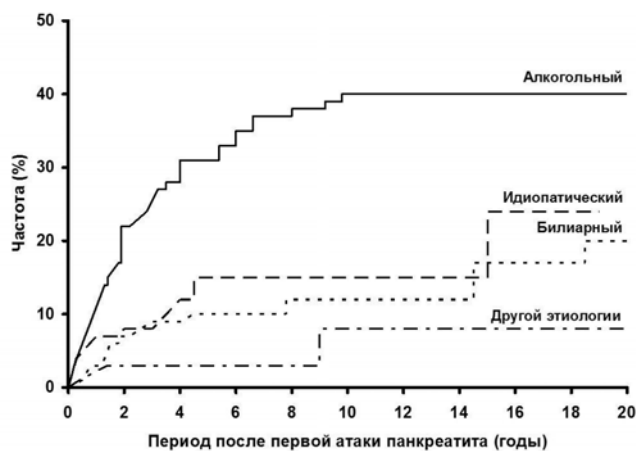


Рис. 2. Частота рецидивов после первого эпизода ОП в зависимости от его этиологии (по P.G. Lankisch et al., 2009 [57]).

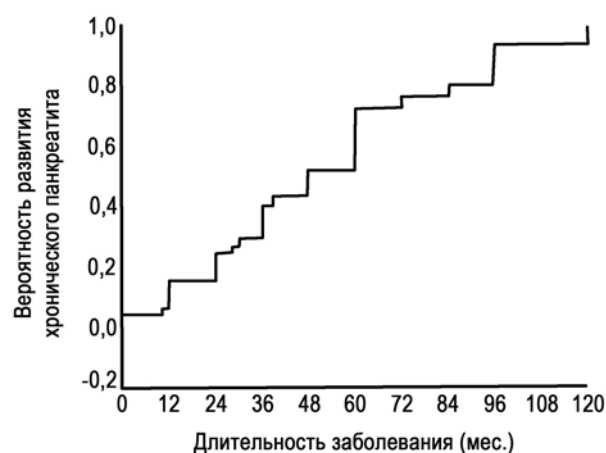


Рис. 3. Вероятность развития ХП у больных с рецидивирующим ОП (по P. K. Garg et al., 2007 [37]).

Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности

Показатель	Панкреатит	Рак ПЖ
Встречаемость в развитых странах	5–10 до 68 на 100 тысяч населения	Мужчины – 5–10, женщины – 3–7 на 100 тысяч населения
Этиологический вариант	Алкогольный: чаще у мужчин. Идиопатический: чаще у женщин	Частота у мужчин на 30%–40% выше, чем у женщин
Раса	Темнокожие люди имеют повышенный риск	У темнокожих людей риск выше на 40%-50%
Начало болезни (возраст)	40–49 лет	60 и более лет
Доля пациентов до 50 лет	80%–90%	5%–10%
Курение	Кофактор	Риск повышен в 2 раза по сравнению с некурящими
Алкоголь	Сильный фактор риска	Данные отсутствуют
Сахарный диабет	У 50% пациентов	У 10%–15% пациентов
Генетические факторы	Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями 7q35; идиопатический панкреатит ассоциируется с мутациями SPINK 1 и CFTR; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию SPINK 1	BRCA 2 является частым генетическим дефектом
Частота мутаций K-ras гена	Около 5–10%	Около 80%

Следует отметить, что другие авторы, напротив, находят связь между тяжестью ОП и развитием после него функциональной недостаточности ПЖ, то есть ХП (рис. 4) [55]. Те же авторы сформулировали гипотезу динамики внешней секреции ПЖ у больных до, во время и после ОП (рис. 5).

Что можно сделать для предотвращения рецидивов ОП и его трансформации в ХП, то есть для предотвращения «разворачивания» «роковой цепочки» на этом этапе? Исследование I. Nordback и соавторов (2009) [75] показало, что структурированные беседы с пациентами специально подготовленных медицинских сестер о необходимости отказа от алкоголя (интервал между беседами 6 месяцев) значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. У пациентов с легким билиарным ОП перед выпиской должна выполняться холецистэктомия. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомию следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации, чтобы предотвратить инфекцию [8]. У больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которая выполняется с целью достижения свободного прохождения любых камней, до сих пор присутствующих в желчном пузыре [34]. Конечно, необходимо объяснять пациентам роль курения в развитии и рецидивировании ОП.

Прежде чем говорить о необходимости торможения прогрессирования ХП, постараемся ответить на вопрос: «Действительно ли ХП – предраковое заболевание?».

Связь между ХП и раком ПЖ изучалась во многих исследованиях. Полученные результаты оказались противоречивыми. В одних исследованиях эта связь подтверждалась: у пациентов с ХП развивался рак ПЖ. В других наблюдениях хронология была обратной: рак ПЖ выявлялся раньше, чем развивался сам панкреатит [63, 64].

В большинстве исследований типа «случай-контроль» была показана высокая частота предшествующего панкреатита у пациентов с раком ПЖ [12, 39, 61, 65]. В 1993 г. были опубликованы результаты мультицентрового ретроспективного выборочного исследования связи ХП с раком ПЖ. В шести странах обследовали 1552 пациента с ХП с продолжительностью заболевания не менее 2 лет. У 29 из них развился рак ПЖ; риск его развития составил 16,5%, что достоверно выше, чем в общей популяции. У пациентов с длительностью заболевания до 5 лет соответствующий риск был сходным (14,4%). Не было выявлено различий частоты рака ПЖ у пациентов с алкогольным и неалкогольным (главным образом идиопатическим) панкреатитом. В этом исследовании риск развития рака ПЖ в течение 10 лет у пациентов с продолжительностью панкреатита 2 или более лет составил 2% и в течение 20 лет – 4% [66].

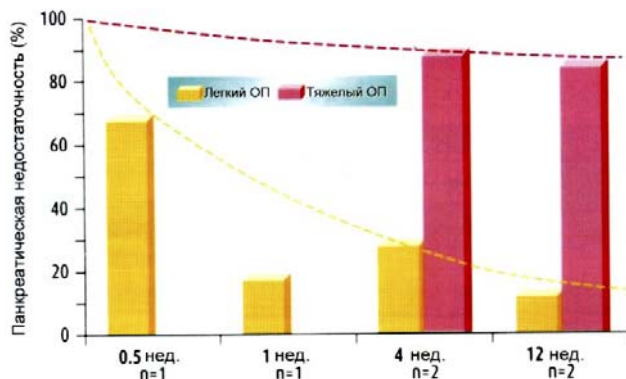


Рис. 4. Частота снижения внешнесекреторной функции ПЖ в период реконвалесценции после ОП в зависимости от тяжести ОП (по Ad A. M. Masclee et al., 2005 [55]).

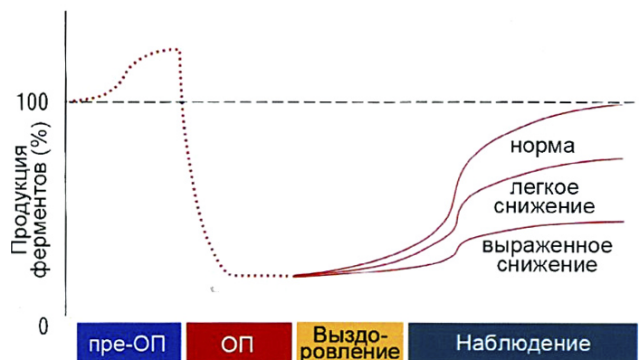


Рис. 5. Концепция состояния экзокринной функции ПЖ непосредственно перед ОП, в начальной фазе заболевания, в период реконвалесценции и при последующем длительном наблюдении (по Ad A.M. Masclee et al., 2005 [55]).

Во Франции в Центре по изучению панкреатита были обследованы 567 пациентов. Продолжительность наблюдения за ними составила 7,8 года. Через 2,5 года исследования у 3 из включенных в исследование развился рак ПЖ (риск составил 13,7%) [79].

Результаты этих исследований показали, что, хотя риск развития рака ПЖ значительно повышен у пациентов с установленным диагнозом ХП, только у некоторых из них когда-нибудь разовьется рак.

Принимая во внимание связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные этих двух заболеваний (табл. 1). Для трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, в раковые клетки нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет.

Некоторые из факторов риска ХП также являются факторами риска для рака ПЖ, в частности курение. В то же время алкоголь – мощный фактор риска для панкреатита, но не для рака ПЖ (см. ниже). Заболеваемость сахарным диабетом увеличивается с продолжительностью ХП (риск развития диабета при панкреатите составляет около 45%-50%). Напротив, риск развития сахарного диабета у пациентов с раком ПЖ составляет 10%. Представители негроидной расы более склонны к обшим заболеваниям (и к панкреатиту, и к раку ПЖ), чем европеоидной. Причина этого не установлена, но, возможно, играют роль расовые различия в способности метаболизма токсических веществ, содержащихся в табачном дыме.

Какие же варианты ХП особенно предрасполагают к раку ПЖ? Прежде всего, это наследственный панкреатит. Он протекает длительно, к 70 годам риск развития рака ПЖ у пациентов с этим заболеванием достигает 40%. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ, – 55–60 лет. Такие же данные были получены в двух других крупных международных исследованиях [32, 42].

Очень высокий риск развития рака ПЖ при этом варианте панкреатита, вероятно, связан с его большей продолжительностью по сравнению с другими (более частыми) вариантами ХП.

В Индии проведено исследование с участием 266 пациентов с тропическим панкреатитом. У 22 (8,3%) из них развился рак ПЖ при продолжительности заболевания более 8 лет. Средний возраст, в котором развивался рак ПЖ, был 47,5 года. Это на 15 лет раньше, чем у пациентов с раком ПЖ без предшествующего тропического панкреатита в том же регионе. При анализе локализации опухолей было обнаружено, что только небольшая их часть была локализована в головке ПЖ, а большинство – в теле и хвосте [13].

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в том числе ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск увеличен в 5-10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных с кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, – 37 лет, что почти на 30 лет раньше, чем развивается рак ПЖ без предшествующего кистозного фиброза. Большинство пациентов с кистозным фиброзом не доживают до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта увеличивается [17, 78].

В исследовании N. Malats и соавторов (2001) [24] изучалась одна из разновидностей мутации гена CFTR – F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования было обнаружено, что частота мутации F508 у пациентов с раком ПЖ была 2,4%, что сходно с частотой

той в общей популяции [24]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена CFTR была выявлена у 14 (8,4%) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1%) из 5349 пациентов с раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [25].

Риск рака ПЖ повышен и при билиарном ХП, хотя меньше, чем при наследственном, тропическом панкреатите и кистозном фиброзе. Так, риск рака ПЖ повышается через 5 лет и более после холецистэктомии, что связывают с ростом уровня холецистокинина в крови. В свою очередь, холецистокинин стимулирует онкогенез ПЖ [36, 72].

Метаанализ всех известных исследований с 1966 по 2000 гг. доказал, что в целом алкоголь не повышает риск рака ПЖ, а вызывает только ХП (связь с раком косвенная). В подгруппе некурящих лиц прием алкоголя (особенно пива) повышал риск развития рака ПЖ в 3 раза (относительный риск – 3,15). Напротив, употребление вина достоверно не повышало риск рака ПЖ. Пиво – источник нитрозаминов, тогда как вино, особенно красное, имеет антиоксидантные свойства и может уменьшить риск рака, предотвращая свободнорадикальное повреждение [6]. В более позднем исследовании PanScan также не выявлено связи между приемом алкоголя и развитием рака ПЖ, но при употреблении более 60 г этанола в день риск возростал до 1,38, а у мужчин, употреблявших крепкие алкогольные напитки, до 2,23 [7].

Что касается курения, то в исследовании PanC4 показано, что риск рака ПЖ у курильщиков – 2,20, у злостных курильщиков (больше 35 сигарет в день) – 3,39, у бывших курильщиков – 1,17 [82].

Ассоциация аутоиммунного панкреатита с раком ПЖ не описана. Нам удалось найти в доступной литературе только клиническое наблюдение цистаденокарциномы ПЖ у женщины 74 лет, страдающей ХП, который расценили как внекишечное проявление болезни Крона [38].

Может ли у пациентов с ХП другим фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация K-гана гена? По данным литературы, общая частота этой мутации у больных с ХП составляет приблизительно 13%, а у пациентов с раком ПЖ – 80–90% (значительно чаще, чем при каких либо других формах рака) [35].

Мутации K-гана гена изучались во многих исследованиях. Однако были получены противоречивые результаты. По данным одного, более раннего исследования, сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией K-гана гена после наблюдения их в течение 78 месяцев [52]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП в течение 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 пациентов, имеющих мутацию K-гана гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [68]. Сочетание мутации K-гана гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ у пациентов с ХП [73]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией K-гана гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

Некоторые типы опухолей проявляются специфическими предраковыми изменениями, предшествующими малигнизации: в органах-мишенях определенные гистологические изменения всегда следуют по пути к озлокачествлению. В ПЖ такие предраковые изменения обозначают термином «PanIN» (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия), есть убедительные доказательства повышенного риска их последующей малигнизации. Существует несколько типов PanIN: от PanIN-I (интраэпителиальная протоковая гиперплазия) до PanIN-III (дисплазия или карцинома). У пациентов с раком ПЖ чаще определяется PanIN-III. При обнаружении этих клеток в материале ПЖ при тонкоигольной биопсии у пациентов с семей-

Препараты, способные тормозить фиброз ПЖ (по М. Arpe et al., 2015 [11])

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

ным раком ПЖ в анамнезе возможно проведение своевременного лечения. Эта стратегия также может быть применена у тех пациентов с ХП, у которых обнаружены предопухольные изменения в паренхиме ПЖ [14, 80].

Хотя многие исследования пациентов с ХП были направлены на изучение риска развития рака ПЖ, риск рака другой локализации также оказался значительно повышенным. В Италии наблюдали 715 пациентов с ХП в течение 10 лет. У 61 из них развился рак, но только у 14 пациентов – рак ПЖ. В течение 20-25 лет после дебюта панкреатита более чем у 20% пациентов развивается злокачественная неоплазма [43]. В другом исследовании показано, что в течение 20 лет более половины больных ХП умерли (показатель смертности у них был в 3,6 раза выше, чем в общей популяции). Частым фактором риска смерти у этих пациентов являлось курение, особенно при алкогольной этиологии панкреатита. Развитие рака ПЖ и других органов у этих больных было самой частой причиной смерти. Большинство случаев смерти от рака также было связано с

фактором курения [69]. Сходные результаты были получены в Японии при обследовании пациентов с ХП: рак был причиной 50% смертей [59]. Во всех этих работах подчеркивается, что у курящих пациентов чаще встречается рак другой локализации, чем рак ПЖ.

Итак, мы убедились, что ХП – предраковое заболевание. Поэтому нам необходимо подходить к лечению этого заболевания еще и с этой точки зрения. Теперь переходим к очередному звену «роковой цепочки» – прогрессированию ХП от начальных стадий с минимальным фиброзом ПЖ до ее кальцификации и цирроза (рис. 6). Можем ли мы прервать нежелательный ход событий на этом этапе?

Доказано, что прогрессирование ХП, кальцификация ПЖ увеличиваются при продолжении злоупотребления алкоголем и снижаются при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 7).

При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше,

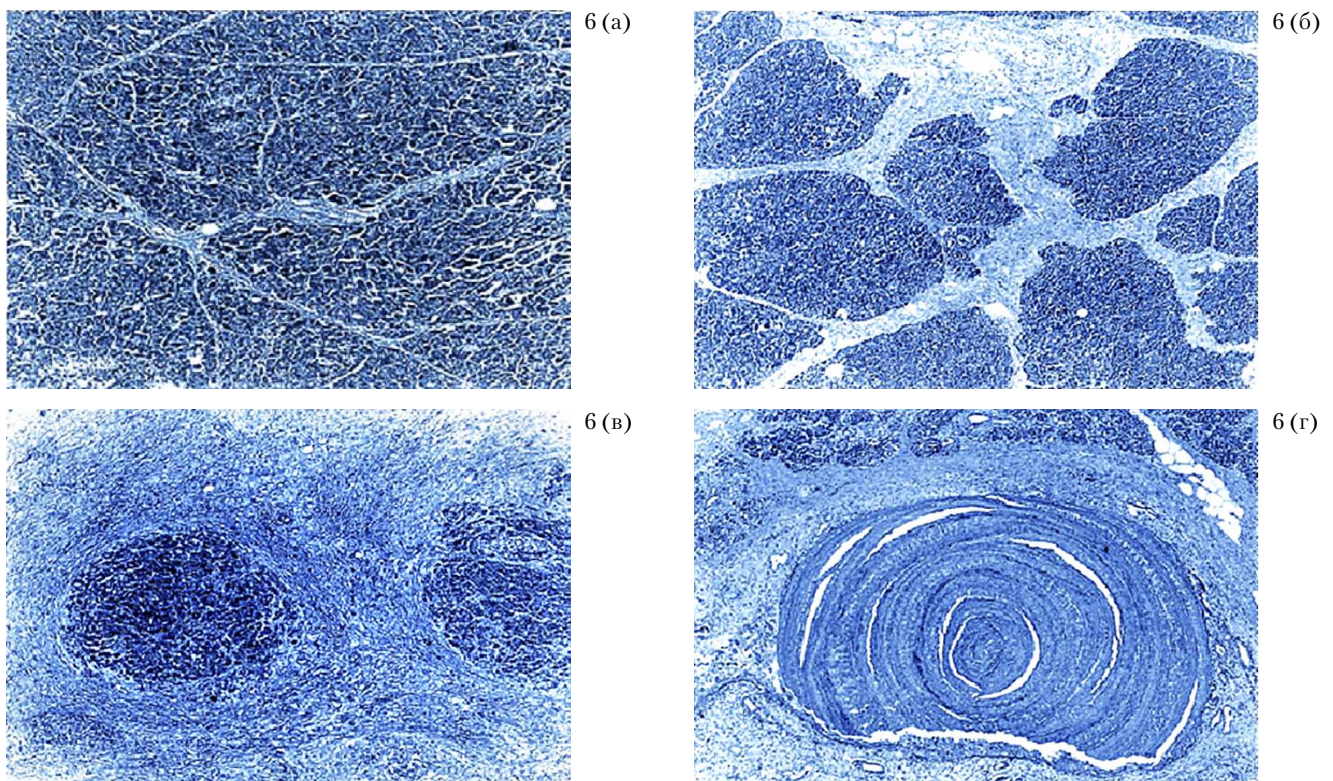


Рис. 6. Прогрессирование фиброза ПЖ при ХП от тонких слоев соединительной ткани между дольками (а) до цирроза ПЖ (б) с участками атрофичной паренхимы, которые изолированы друг от друга мощными слоями соединительной ткани (в) и замещением паренхимы концентрическими слоями соединительной ткани (г) (по К. Suda, 2007 [60]). Гематоксилин-эозин, увеличение × 40.

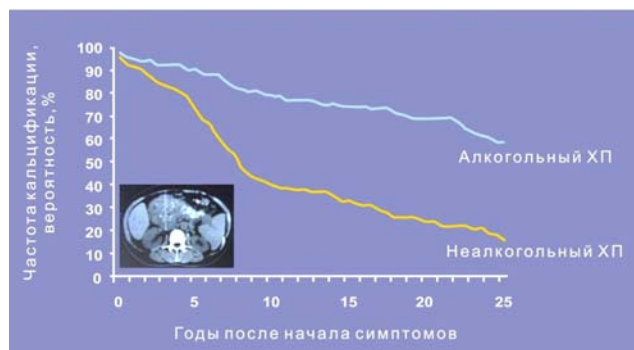


Рис. 7. Снижение риска кальцификации ПЖ при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности ХП (по P. Layer et al., 1994 [27]).

чем у тех пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 8).

Однако и курение имеет большое значение для дальнейшего течения патологии ПЖ (рис. 9).

В эксперименте доказано, что этанол и курение стимулируют звездчатые клетки ПЖ [5]. Таким образом, мы вновь возвращаемся к рекомендациям прекращения приема алкоголя и курения. А можем ли мы оказать более конкретное воздействие в отношении торможения фиброобразования ПЖ? В настоящее время известен ряд препаратов, способных оказывать такое воздействие (табл. 2). Однако эффект этих средств изучен преимущественно в эксперименте. Их применение в клинической практике для торможения фиброза ПЖ – недалекая перспектива.

А сегодня практически врач может нормализовать нутритивный статус пациентов с ХП и панкреатической недостаточностью, чтобы улучшить состояние больных и продлить им жизнь. Так, B.S. Sandhu и соавторы (2007) доказали, что, чем ниже нутритивные показатели (изучали интегральный показатель – MyNutritionIndex), тем выше частота рецидивов боли и частота госпитализаций – рис. 10 [76]. Безусловно, это является отражением прогрессирования ХП как причины абдоминальной боли. Кроме того, коррекция нутритивного статуса – не только важное направление терапии в устранении дефицита нутриентов, но и в предупреждении рецидивов и прогрессирования ХП.

В течение многих лет «золотым стандартом» заместительной ферментной терапии в мире является минимикросферический ферментный препарат. Это связано с тем, что препарат соответствует требованиям к идеальному ферментному препарату: высокая активность ферментов, особенно липазы; минимикросферическая форма выпуска с диаметром минимикросфер 1,2–1,3 мм и их большим (280–500) количеством в капсуле, что обеспечивает максимально возможную на современном этапе площадь соприкосновения с химусом (в 18 раз больше, чем у таблетированных и в 2 раза выше, чем у микрокапсулированных препаратов) и беспрепятственную эвакуацию с ним из желудка; надежная кислотоустойчивая оболочка, которая быстро растворяется в дуоденальном просвете; физиологическое действие панкреатических ферментов, эквивалентное эффекту собственных ферментов ПЖ [51].

Было показано, что даже незначительное увеличение размера частиц до 1,8–2,0 мм вело к практически четырехкратному замедлению времени начала работы ферментов и снижению эффективности пищеварения, а, как следствие, и к улучшению коррекции нутритивного статуса на 25% [51].

Заместительная терапия минимикросферическим ферментным препаратом (пожизненная) в адекватной дозе способствует достоверному снижению смертности и увеличению продол-

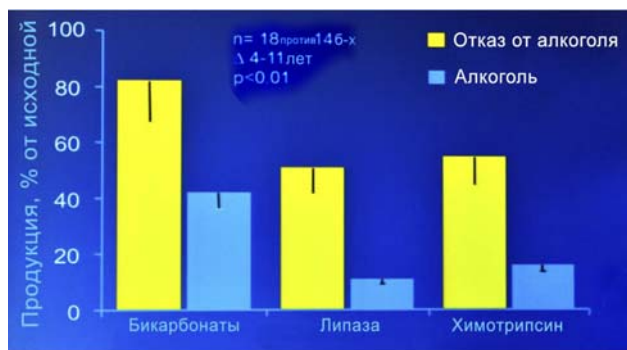


Рис. 8. Продукция бикарбонатов и ферментов ПЖ у больных ХП, продолжающих и прекративших прием алкоголя (по L. Gullo et al., 1988 [40]).

жительности жизни больных ХП. Так, N. Vallejo-Senra и соавторы (2015) при наблюдении 480 больных в течение 5 лет доказали, что у пациентов, получавших минимикросферический ферментный препарат, смертность составила 6,1% (12,3% в год) против 17,4% (34,3% в год) у больных без заместительной ферментной терапии ($p < 0,05$). Средний возраст смерти больных, не получавших такой препарат, составил 57 лет, а пациентов, получавших адекватные его дозы – 63 года ($p < 0,05$) [56]. Таким образом, минимикросферический ферментный препарат продлевает жизнь пациентам с ХП в среднем на 6 лет!

Те же авторы в более позднем ретроспективном исследовании (охватывало период наблюдения 15 лет), включавшем 445 пациентов, показали, что заместительная ферментная терапия в адекватных дозах достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе критических (инфаркта миокарда, гипертонических кризов), за счет коррекции липидного спектра крови [19].

Следовательно, заместительная терапия минимикросферическим ферментным препаратом в дозе 40–50 тыс. ед. FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. ед. FIP на промежуточный прием пищи – необходимое условие для prolongации жизни больных ХП и, возможно, ослабления связи в звеньях «рочковой цепочки».

Доказано, что правильное и своевременное лечение ХП, недопущение его прогрессирования делает возможным снижение риска рака ПЖ [1, 2]. В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое вошли 147 больных, оперированных по поводу ХП (выполнены резекции ПЖ, панкреатэктомию), показано, что продолжительность жизни пациентов после хирургического вмешательства достоверно больше при условии назначения адекватной заместительной терапии (минимикросферический препарат в дозе 50000 ед.

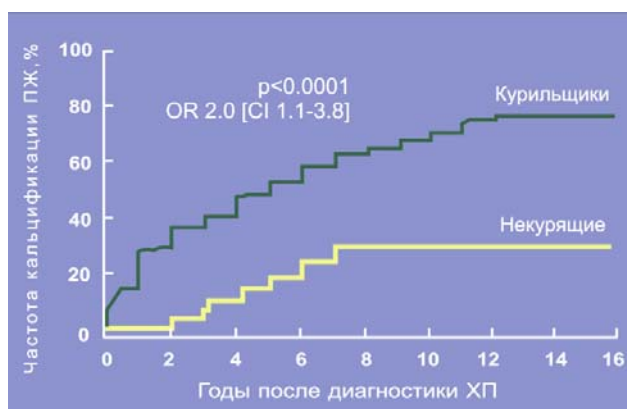
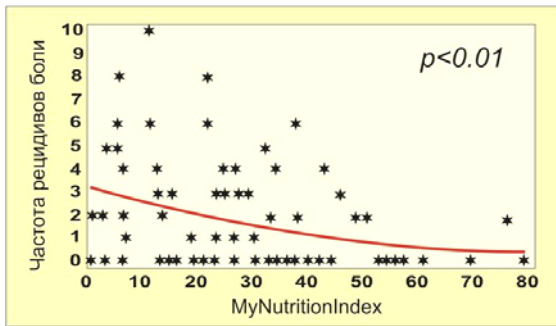
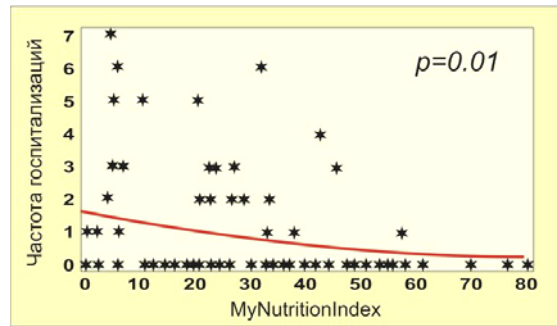


Рис. 9. Риск кальцификации ПЖ у больных ХП в зависимости от курения (по P. Maisonneuve et al., 2005 [20]).



10 (а)



10 (б)

Рис. 10. Зависимость между интегральным индексом нутритивного статуса и частотой рецидивов боли при ХП (а), частотой госпитализаций пациентов (б) (по B.S. Sandhu et al., 2007 [76]).

FIP на основной прием пищи и 25 000 ед. FIP при перекусе) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которые после операции не получали ферментные препараты. Причем через 6 лет после хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость больных, получавших ферментные препараты, была почти вдвое больше, чем выживаемость пациентов, не принимавших заместительную терапию. Важно, что ни в одном случае рак ПЖ не развился [48] (рис. 11).

В исследовании Н.В. Корочанской и соавторов (2008) принимали участие 74 пациента, из которых были сформированы 2 группы: в первую группу (n = 54) вошли пациенты с осложненным ХП, перенесшие оперативное лечение (малоинвазивное, резецирующее или дренирующее), во вторую – пациенты с раком ПЖ (n = 20). Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация заключались в назначении щадящего режима питания, антисекреторной терапии, ферментных препаратов, анальгетиков. Для коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ больным назначался минимикросферический ферментный препарат, который пациенты получали длительно. Все больные с осложненным ХП после оперативного лечения находились на диспансерном наблюдении в течение 5–8 лет. Совокупность органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволила предотвратить раковую трансформацию у наблюдаемых больных. За весь период наблюдения после различных типов оперативного лечения не было выявлено ни одного случая раковой трансформации. Вместе с тем, у 40% пациентов с раком

ПЖ в анамнезе имел место неосложненный ХП. Таким образом, вторичная профилактика рака ПЖ заключается в скрининговом наблюдении пациентов с предраковыми состояниями (ХП) и предраковыми изменениями протокового эпителия (дисплазия, метаплазия) по данным морфологического исследования ПЖ и в длительной комплексной ферментозаместительной и ферментокорректирующей терапии.

При обследовании пациентов, не получавших заместительную терапию в адекватных дозах, после оперативного лечения панкреатита было обнаружено, что у 14 из 484 оперированных больных впоследствии развился рак ПЖ в течение 7,7 года [81]. У 4 пациентов рак ПЖ развился в течение 1 года после операции. Это наводит на мысль о том, что рак ПЖ может развиваться до панкреатита или параллельно ему.

И, наконец, последнее звено «роковой цепочки» – аденокарцинома ПЖ. Имеет ли терапевт, семейный врач, гастроэнтеролог возможность продлить жизнь даже в фатальной ситуации? Оказывается, да.

Обратимся к исследованию проф. J. E. Dominguez-Munoz et al. (2013). Были обследованы 66 пациентов с неоперабельным раком ПЖ. У пациентов с помощью триглицеридного дыхательного теста диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая является одной из причин похудения у таких больных (наряду с активацией каскада острофазовых реакций, приводящей к уменьшению объема мышечной и жировой ткани; увеличением расхода энергии; уменьшением объема пищи из-за анорексии; тошнотой и рвотой). В то же время известно, что

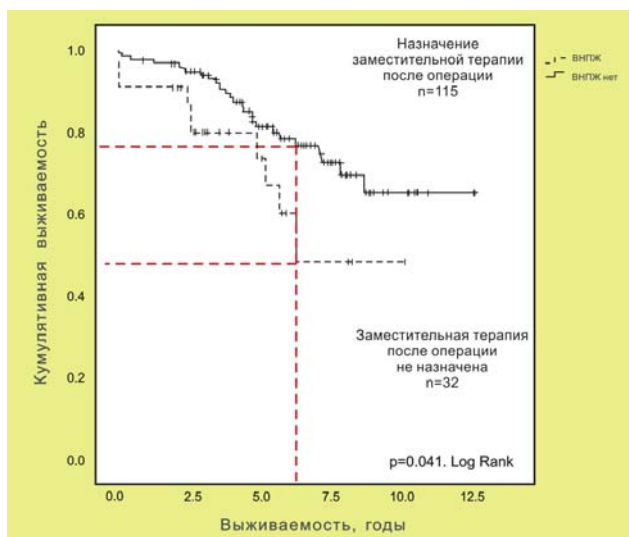


Рис. 11. Продолжительность жизни больных ХП после оперативных вмешательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по M. Winny et al., 2014 [48]).

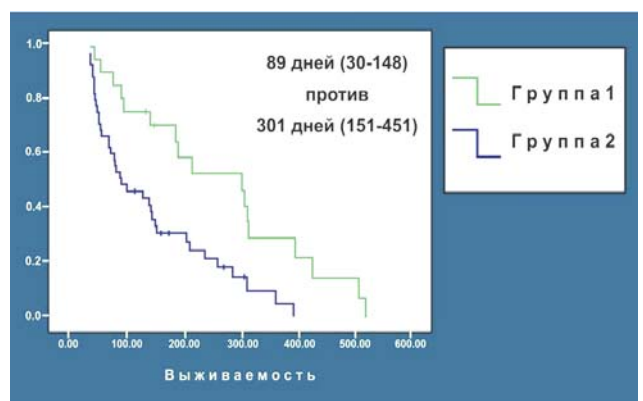


Рис. 12. Ретроспективный анализ – влияние лечения панкреатической недостаточности на выживаемость больных с неоперабельным раком ПЖ (по J.E. Dominguez-Munoz et al. (2013) [30]).

Группа 1 – лечение недостаточности ПЖ (50000 ед. FIP на основной прием пищи и 25000 ед. FIP при перекусе) + паллиативная химиотерапия;
Группа 2 – паллиативная химиотерапия.

кахексия негативно влияет на выживаемость пациентов и даже достоверно увеличивает вероятность метастазирования [16]. Профессор J.E. Dominguez-Munoz и соавторы разделили больных на две группы, в первой из которых назначали минимикросферический ферментный препарат в указанных выше дозах в сочетании с паллиативной химиотерапией, а больные второй группы заместительную ферментную терапию не получали. В первой группе продолжительность жизни составила в среднем 301 день, тогда как во второй – 89 дней, $p < 0,05$ (рис. 12) [30].

Таким образом, на современном этапе развития медицины и, в частности, панкреатологии, правильно используемые у нас в арсенале лекарственные средства, мы способны разорвать или, по крайней мере, ослабить практически все звенья «роковой цепочки» от ОП к его рецидивам и ХП, прогрессированию ХП с развитием цирроза и аденокарциномы ПЖ.

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта М.Я. Мудрова: «Взять на свои руки людей здоровых, предохранить их от болезней ... угрожающих, есть честно и для врача покойно, ибо легче предохранить от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность» [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Корочанская Н.В., Роголь М.Л., Гришина И.Ю. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации осложненного хронического панкреатита. Гастро News. 2008; 5: 46–50.
2. Корочанская Н.В., Роголь М.Л., Гришина И.Ю. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации хронического панкреатита. М.: 4TE АРТ; 2008. 56.
3. Циммерман Я.С. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. 4-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 256.
4. Практическая гепатология / под ред. акад. РАМН Н.А. Мухина. Материалы «Школы гепатолога», проводимой на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова. М.; 2004. 294.
5. Lee A.T., Xu Z., Pothula S.P. et al. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2015; 39 (11): 2123–2133. DOI: 10.1111/acer.12882.
6. Bagnardi V., Rota M., Botteri E. et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br. J. Cancer. 2015; 112 (3): 580–593. DOI: 10.1038/bjc.2014.579.
7. Michaud D.S., Jiao L. et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). Cancer Causes Control. 2010; 21 (8): 1213–1225. DOI: 10.1007/s10552-010-9548-z.
8. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 1400–1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218.
9. Dumonceau J.M., Andriulli A., Deviere J. et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. Endoscopy. 2010; 42: 503–515. DOI: 10.1055/s-0029-1244208.
10. Elmunzer B.J., Scheiman J.M., Lehman G.A. et al. U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1414–1422. DOI: 10.1056/NEJMoa1111103.
11. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. Curr. Opin. Gastroenterol. 2015; 31 (5): 416–423. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000196.
12. Bueno de Mesquita H.B., Maisonneuve P., Moerman C.J., Walker A.M. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. Int. O. Cancer. 1992; 52: 17–23.
13. Augustine P., Ramesh H. Is tropical pancreatitis premalignant? Am. J. Gastroenterol. 1992; 87: 1005–1008.
14. Brentnall T.A. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. Curr. Treat. Options Oncol. 2005; 6: 437–445.
15. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology. 2012; 143: 1179–1187, e1–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.
16. Bachmann J., Buchler M.W., Friess H., Martignoni M.E. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. Nutr. Cancer. 2013; 65 (6): 827–833. DOI: 10.1080/01635581.2013.804580.
17. Maisonneuve P., FitzSimmons S.C., Neglia J.P. et al. Cancer risk in non-transplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study. J. Natl. Cancer Inst. 2003; 95: 381–387.
18. Cennamo V., Fuccio L., Zagari R.M. et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. Endoscopy. 2010; 42: 381–388. DOI: 10.1055/s-0029-1243992.
19. Vallejo-Senra N., De la Inglesia-Garsia, Lopez-Lopez A. et al. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis. Pancreatology. 2016; 16 (3S1): S80.
20. Maisonneuve P., Löwenfels A.B., Mülhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. Gut. 2005; 54 (4): 510–514. DOI: 10.1136/gut.2004.039263.
21. Sadr-Azodi O., Andren-Sandberg A., Orsini N., Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study Gut. 2012; 61: 262–267. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300566.
22. Aktas H., de Ridder L., Haringsma J. et al. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. Endoscopy. 2010; 42: 365–368. DOI: 10.1055/s-0029-1243931.
23. Butler P.C., Elashoff M., Elashoff R., Gale E.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? Diabetes Care. 2013; 36: 2118–2125. DOI: 10.2337/dc12-2713.
24. Malats N., Casals T., Porta M. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. Gut. 2001; 48: 70–74.
25. McWilliams R., Highsmith W.E., Rabe K.G. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma. Gut. 2005; 54: 1661–1662.
26. Dai H.F., Wang X.W., Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009; 8: 11–16.
27. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1994; 107 (5): 1481–1487.
28. DiMaggio M.J., DiMaggio E.P. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 318–320. DOI: 10.1038/ajg.2011.430.
29. Hao F., Guo H., Luo Q., Guo C. Disease progression of acute pancreatitis in pediatric patients. J. Surg. Res. 2016; 202 (2): 422–427. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.016.
30. Dominguez-Munoz J.E., Nieto L., Iglesias-Garcia J. Survival of patients with unresectable pancreatic cancer: impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition. Pancreatology. 2013; 13 (4): e5.
31. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J. et al. Drug-induced pancreatitis. Curr. Gastroenterol. Rep. 2012; 14: 131–138. DOI: 10.1007/s11894-012-0245-9.
32. Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 2: 52–61.
33. Vujasinovic M., Tepes B., Makuc J. et al. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis. Pancreatology. 2013; 13 (3S): S65. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18432.
34. Bakker O.J., van Santvoort H.C., Hagenaars J.C. et al. For the Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. Brit. J. Surg. 2011; 98: 1446–1454. DOI: 10.1002/bjs.7587.
35. Lohr M., Kloppel G., Maisonneuve P. et al. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. Neoplasia. 2005; 7: 17–23. DOI: 10.1593/neo.04445.

36. Chow W.H., Johansen C., Gridley G. et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br. J. Cancer.* 1999; 79 (3–4): 640–644. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690101.
37. Garg P.K., Tandon P.K., Madan K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (1): 75–79. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.06.023.
38. Gotian A., Katz S. Pancreatitis associated with Crohn's disease: a premalignant state for cystadenocarcinoma of pancreas? *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94 (8): 2301–2302. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01322.x.
39. Gradirian P., Simard A., Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer.* 1991; 67: 2664–2670.
40. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1988; 95 (4): 1063–1068.
41. Munigala S., Conwell D.L., Gelrud A., Agarwal B. Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence. *Pancreas.* 2015; 44 (6): 876–881. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000364.
42. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., DiMango E. P. et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 442–446.
43. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1253–1260.
44. Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 834–838. DOI: 10.2337/dc08-1755.
45. Urushihara H., Taketsuna M., Liu Y. et al. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One.* 2012; 7: e53224. DOI: 10.1371/journal.pone.0053224.
46. Lankisch P.G., Koop H., Winckler K. et al. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 629–633.
47. Ebbehøj N., Friis J., Svendsen L.B. et al. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985; 20: 798–800.
48. Winny M., Paroglou V., Bektas H. et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery.* 2014; 155 (2): 271–279. DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.012.
49. Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis. *The Lancet.* 2015; 386 (9988): 85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
50. Lankisch P.G., Lowenfels A.B., Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002; 25: 411–412.
51. Lohr J.M., Oliver M.R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013; 1 (2): 79–83. DOI: 10.1177/2050640613476500.
52. Furuya N., Kawa S., Akamatsu T., Furihata K. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology.* 1997; 113: 593–598.
53. Lowenfels A.B., Lankisch P.G., Maisonneuve P. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology.* 2000; 119: 879–880.
54. Aktas H., Mensink P.B., Haringsma J., Kuipers E.J. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? *Endoscopy.* 2009; 4: 670–673. DOI: 10.1055/s-0029-1214976.
55. Masclee A.A.M., Symersky T. Pancreatic exocrine insufficiency after acute pancreatitis. *Asian Pacific digestive disease week 2005. Proceedings of a Solvay satellite symposium.* 27 September 2005. Seoul, Korea: 9–12.
56. Vallejo-Serra N., Iglesias-Garcia J., Larino-Noia J. et al. Mortality in patients with chronic pancreatitis (CP) with and without exocrine pancreatic insufficiency (EPI). *Pancreatol.* 2015; 15 (3): S12–S13.
57. Lankisch P.G., Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (11): 2797–2805. DOI: 10.1038/ajg.2009.405.
58. Nauck M.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2126–2132. DOI: 10.2337/dc12-2504.
59. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J. Gastroenterol.* 2003; 38: 315–326. DOI: 10.1007/s005350300058.
60. Suda K. et al. *Pancreas – pathological practice and research.* Karger. 2007; 318. DOI: 10.1159/000100540.
61. Mack T.M., Yu M.C., Hanisch R., Henderson B.E. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *O. Natl. Cancer Inst.* 1986; 76: 49–60.
62. Bertin C., Pelletier A.L., Vullierme M.P. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 311–317. DOI: 10.1038/ajg.2011.424.
63. Haas O., Guillard G., Rat P. et al. Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases. *Hepatogastroenterology.* 1990; 37: 350–351.
64. Schlosser W., Schoenberg M.H., Rhein E. et al. Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas. *Gastroenterol.* 1996; 34: 3–8.
65. Fernandez E., Vecchia C.La, Porta M. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas.* 1995; 11: 185–189.
66. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1433–1437.
67. Girman C.J., Kou T.D., Cai B. et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 766–771. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x.
68. Arvanitakis M., Van Laethem J.L., Parma J. et al. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation. *Endoscopy.* 2004; 36: 535–542. DOI: 10.1055/s-2004-814401.
69. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G. et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1467–1471.
70. Mazaki T., Mado K., Masuda H., Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2013; 49: 343–355. DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1.
71. Lindkvist B., Appelros S., Manjer J. et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008; 8: 63–70. DOI: 10.1159/000114868.
72. Shibata A., Mack T.M., Paganini-Hill A. et al. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int. J. Cancer.* 1994; 58 (1): 46–49.
73. Crnogorac-Jurcevic T., Gangeswaran R., Bhakta V. et al. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1454–1463. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
74. Akbar A., Abu Dayyeh B.K., Baron T.H. et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 778–783. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.043.
75. Nordback I., Pelli H., Lappalainen-Lehto R. et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterology.* 2009; 136: 848–855. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.044.
76. Sandhu B.S., Hackworth W.A., Stevens S. et al. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (9): 1085–1091. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.04.011.
77. Lai S.W., Muo C.H., Liao K.F. et al. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1697–1704. DOI: 10.1038/ajg.2011.155.
78. Neglia J.P., FitzSimmons S.C., Maisonneuve P. et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis and Cancer Study Group.* *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 494–499.
79. Malka D., Hammel P., Maire A. et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002; 51: 849–852.

80. *Rulyak S.J., Brentnall T.A.* Inherited pancreatic cancer: improvements in our understanding of genetics and screening. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2004; 36: 1386–1392. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.02.010.
81. *Sakofaras G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35: 482–485.
82. *Pelucchi C., Galeone C., Polesel J. et al.* Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2014; 43 (1): 47–52. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
83. *Tolstrup J.S., Kristiansen L., Becker U., Gronbaek M.* Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 603–609. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.601.
84. *Yadav D., Lowenfels A.B.* The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
85. *Zheng M.H., Xia H.H., Chen Y.P.* Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut.* 2008; 57: 1632–1633.

Аннотация

В статье представлен обзор литературы о «роковой цепочке» в панкреатологии. Имеется в виду связь переходов от острого панкреатита к его рецидивам, формированию хронического панкреатита, прогрессированию фиброза поджелудочной железы и повышению риска аденокарциномы поджелудочной железы (по аналогии с «роковой цепочкой» в гепатологии: от острого

гепатита к хроническому, циррозу и раку печени). Логические связи подтверждены данными литературы и результатами доказательных исследований. Обсуждены профилактические и лечебные действия для прерывания «роковой цепочки».

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, этапы прогрессирования, факторы риска, патогенез, лечение.

Сведения об авторах:

Губергриц Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114; e-mail: profnbg@mail.ru;

Лукашевич Галина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114;

Фоменко Павел Геннадиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114; e-mail: fomenko_pg@mail.ru;

Беляева Надежда Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114; e-mail: 771984_@mail.ru.

Для контактов:

Губергриц Наталья Борисовна, e-mail: profnbg@mail.ru.

Как цитировать:

Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Беляева Н. В. «Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (2): 15–27.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 01.02.2017

“Fatal chain”: from acute pancreatitis to pancreatic cancer

N.B. Gubergrits, G.M. Lukashevich, P.G. Fomenko, N.V. Byelayeva

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Abstract

The article provides a review of literature on the “fatal chain” in pancreatology. This refers to the links starting from acute pancreatitis to its relapse, development of chronic pancreatitis, pancreatic fibrosis progression and increasing risk of pancreatic adenocarcinoma (similar to the “fatal chain” in hepatology: from acute to chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer). Logical links are confirmed by the literature data and results of the evidence-based research. Preventive and curative actions aimed to interrupt “fatal chain” are discussed.

Key words: pancreatic diseases, stages of progression, risk factors, pathogenesis, treatment.

REFERENCES

1. Korochanskaya N.V., Rogal M.L., Grishina I.Yu. Surgical and medicinal prophylaxis of cancerous transformation of complicated chronic pancreatitis. *Gastro News*. 2008; 5: 46–50. Russian.
2. Korochanskaya N.V., Rogal M.L., Grishina I.Yu. Surgical and medicinal prophylaxis of cancerous transformation of chronic pancreatitis. M.: 4TE ART; 2008. 56. Russian.
3. Zimmerman Ya.S. Wise thoughts about medicine and healing: sayings, aphorisms, quotes. 4th ed., Ext. M.: GOATAR-Media; 2015. 256. Russian.
4. *Practical hepatology* / ed. Acad. RAMS N.A. Mukhina. Materials of the “School of hepatology”, conducted on the basis of the Nephrology, Internal and Occupational Diseases Clinic named after. E.M. Tareeva MMA after. I.M. Sechenov. M.; 2004. 294. Russian.
5. Lee A.T., Xu Z., Pothula S.P. et al. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015; 39 (11): 2123–2133. DOI: 10.1111/acer.12882.
6. Bagnardi V., Rota M., Botteri E. et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br. J. Cancer*. 2015; 112 (3): 580–593. DOI: 10.1038/bjc.2014.579.
7. Michaud D.S., Jiao L. et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*. 2010; 21 (8): 1213–1225. DOI: 10.1007/s10552-010-9548-z.
8. Tenner S., Baillye J., DeWitt J., Vege S.S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 1400–1416. DOI: 10.1038/ajg.2013.218.
9. Dumonceau J.M., Andriulli A., Deviere J. et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2010; 42: 503–515. DOI: 10.1055/s-0029-1244208.
10. Elmunzer B.J., Scheiman J.M., Lehman G.A. et al. U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1414–1422. DOI: 10.1056/NEJMoa1111103.
11. Apte M., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015; 31 (5): 416–423. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000196.
12. Bueno de Mesquita H.B., Maisonneuve P., Moerman C.J., Walker A.M. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. O. Cancer*. 1992; 52: 17–23.
13. Augustine P., Ramesh H. Is tropical pancreatitis premalignant? *Am. J. Gastroenterol.* 1992; 87: 1005–1008.
14. Brentnall T.A. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005; 6: 437–445.
15. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1179–1187, e1–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.
16. Bachmann J., Buchler M.W., Friess H., Martignoni M.E. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. *Nutr. Cancer*. 2013; 65 (6): 827–833. DOI: 10.1080/01635581.2013.804580.
17. Maisonneuve P., FitzSimmons S.C., Neglia J.P. et al. Cancer risk in non-transplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 381–387.
18. Cennamo V., Fuccio L., Zagari R.M. et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy*. 2010; 42: 381–388. DOI: 10.1055/s-0029-1243992.
19. Vallejo-Senra N., De la Inglesia-Garsia, Lopez-Lopez A. et al. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2016; 16 (3S1): S80.
20. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54 (4): 510–514. DOI:10.1136/gut.2004.039263.
21. Sadr-Azodi O., Andren-Sandberg A., Orsini N., Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut*. 2012; 61: 262–267. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300566.
22. Aktas H., de Ridder L., Haringsma J. et al. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy*. 2010; 42: 365–368. DOI: 10.1055/s-0029-1243931.
23. Butler P.C., Elashoff M., Elashoff R., Gale E.A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013; 36: 2118–2125. DOI: 10.2337/dc12-2713.
24. Malats N., Casals T., Porta M. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *PANKRAS II Study Group. Gut*. 2001; 48: 70–74.
25. McWilliams R., Highsmith W.E., Rabe K.G. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma. *Gut*. 2005; 54: 1661–1662.
26. Dai H.F., Wang X.W., Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8: 11–16.
27. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994; 107 (5): 1481–1487.
28. DiMaggio M.J., Dimaggio E.P. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 318–320. DOI: 10.1038/ajg.2011.430.
29. Hao F., Guo H., Luo Q., Guo C. Disease progression of acute pancreatitis in pediatric patients. *J. Surg. Res.* 2016; 202 (2): 422–427. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.016.
30. Dominguez-Munoz J.E., Nieto L., Iglesias-Garcia J. Survival of patients with unresectable pancreatic cancer: impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition. *Pancreatology*. 2013; 13 (4): e5.
31. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J. et al. Drug-induced pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2012; 14: 131–138. DOI: 10.1007/s11894-012-0245-9.

32. *Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al.* European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 52–61.
33. *Vujasinovic M., Tepes B., Makuc J. et al.* Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013; 13 (3S): S65. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18432.
34. *Bakker O.J., van Santvoort H.C., Hagenaars J.C. et al.* For the Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 2011; 98: 1446–1454. DOI: 10.1002/bjs.7587.
35. *Lohr M., Kloppel G., Maisonneuve P. et al.* Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia.* 2005; 7: 17–23. DOI: 10.1593/neo.04445.
36. *Chow W.H., Johansen C., Gridley G. et al.* Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br. J. Cancer.* 1999; 79 (3–4): 640–644. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690101.
37. *Garg P.K., Tandon P.K., Madan K.* Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (1): 75–79. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.06.023.
38. *Gotian A., Katz S.* Pancreatitis associated with Crohn's disease: a premalignant state for cystadenocarcinoma of pancreas? *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94 (8): 2301–2302. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01322.x.
39. *Gradirian P., Simard A., Baillargeon J.* Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer.* 1991; 67: 2664–2670.
40. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1988; 95 (4): 1063–1068.
41. *Mumigala S., Conwell D.L., Gelrud A., Agarwal B.* Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence. *Pancreas.* 2015; 44 (6): 876–881. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000364.
42. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., DiMango E. P. et al.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 442–446.
43. *Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al.* Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1253–1260.
44. *Noel R.A., Braun D.K., Patterson R.E., Bloomgren G.L.* Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009; 32: 834–838. DOI: 10.2337/dc08-1755.
45. *Urushihara H., Taketsuna M., Liu Y. et al.* Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. *PLoS One.* 2012; 7: e53224. DOI: 10.1371/journal.pone.0053224.
46. *Lankisch P.G., Koop H., Winckler K. et al.* Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 629–633.
47. *Ebbehoj N., Friis J., Svendsen L.B. et al.* Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985; 20: 798–800.
48. *Wimny M., Paroglou V., Bektas H. et al.* Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery.* 2014; 155 (2): 271–279. DOI: 10.1016/j.surg.2013.08.012.
49. *Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A.* Acute pancreatitis. *The Lancet.* 2015; 386 (9988): 85–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
50. *Lankisch P.G., Lowenfels A.B., Maisonneuve P.* What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002; 25: 411–412.
51. *Lohr J.M., Oliver M.R., Frulloni L.* Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013; 1 (2): 79–83. DOI: 10.1177/2050640613476500.
52. *Furuya N., Kawa S., Akamatsu T., Furihata K.* Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice. *Gastroenterology.* 1997; 113: 593–598.
53. *Lowenfels A.B., Lankisch P.G., Maisonneuve P.* What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology.* 2000; 119: 879–880.
54. *Aktas H., Mensink P.B., Haringsma J., Kuipers E.J.* Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? *Endoscopy.* 2009; 4: 670–673. DOI: 10.1055/s-0029-1214976.
55. *Masclée Ad A.M., Symersky T.* Pancreatic exocrine insufficiency after acute pancreatitis. Asian Pacific digestive disease week 2005. Proceedings of a Solvay satellite symposium. 27 September 2005. Seoul, Korea: 9–12.
56. *Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., Larino-Noia J. et al.* Mortality in patients with chronic pancreatitis (CP) with and without exocrine pancreatic insufficiency (EPI). *Pancreatol.* 2015; 15 (3): S12–S13.
57. *Lankisch P.G., Breuer N., Bruns A. et al.* Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (11): 2797–2805. DOI: 10.1038/ajg.2009.405.
58. *Nauck M.A.* A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2126–2132. DOI: 10.2337/dc12-2504.
59. *Otsuki M.* Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J. Gastroenterol.* 2003; 38: 315–326. DOI: 10.1007/s005350300058.
60. *Suda K. et al.* Pancreas – pathological practice and research. *Karger.* 2007; 318. DOI: 10.1159/000100540.
61. *Mack T.M., Yu M.C., Hanisch R., Henderson B.E.* Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *O. Natl. Cancer Inst.* 1986; 76: 49–60.
62. *Bertin C., Pelletier A.L., Vullierme M.P. et al.* Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 311–317. DOI: 10.1038/ajg.2011.424.
63. *Haas O., Guillard G., Rat P. et al.* Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases. *Hepatogastroenterology.* 1990; 37: 350–351.
64. *Schlosser W., Schoenberg M.H., Rhein E. et al.* Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas. *Gastroenterol.* 1996; 34: 3–8.
65. *Fernandez E., Vecchia C.La, Porta M. et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas.* 1995; 11: 185–189.
66. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G. et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1433–1437.
67. *Girman C.J., Kou T.D., Cai B. et al.* Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12: 766–771. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x.
68. *Arvanitakis M., Van Laethem J.L., Parma J. et al.* Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation. *Endoscopy.* 2004; 36: 535–542. DOI: 10.1055/s-2004-814401.
69. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G. et al.* Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1467–1471.
70. *Mazaki T., Mado K., Masuda H., Shiono M.* Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 2013; 49: 343–355. DOI: 10.1007/s00535-013-0806-1.
71. *Lindkvist B., Appelros S., Manjer J. et al.* A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2008; 8: 63–70. DOI: 10.1159/000114868.
72. *Shibata A., Mack T.M., Paganini-Hill A. et al.* A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int. J. Cancer.* 1994; 58 (1): 46–49.
73. *Crnogorac-Jurcevic T., Gangeswaran R., Bhakta V. et al.* Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1454–1463. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.012.
74. *Akbar A., Abu Dayyeh B.K., Baron T.H. et al.* Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 778–783. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.043.
75. *Nordback I., Pelli H., Lappalainen-Lehto R. et al.* The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterology.* 2009; 136: 848–855. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.044.

76. Sandhu B.S., Hackworth W.A., Stevens S. et al. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (9): 1085–1091. DOI:10.1038/j.cgh.2007.04.011.
77. Lai S.W., Muo C.H., Liao K.F. et al. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1697–1704. DOI: 10.1038/ajg.2011.155.
78. Neglia J.P., FitzSimmons S.C., Maisonneuve P. et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 494–499.
79. Malka D., Hammel P., Maire A. et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002; 51: 849–852.
80. Rulyak S.J., Brentnall T.A. Inherited pancreatic cancer: improvements in our understanding of genetics and screening. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2004; 36: 1386–1392. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.02.010.
81. Sakofaras G.H., Sarr M.G. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35: 482–485.
82. Pelucchi C., Galeone C., Polesel J. et al. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2014; 43 (1): 47–52. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182a7c74b.
83. Tolstrup J.S., Kristiansen L., Becker U., Gronbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 603–609. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.601.
84. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1252–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
85. Zheng M.H., Xia H.H., Chen Y.P. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut.* 2008; 57: 1632–1633.

Authors:

Huberhrits Natalia B., DMSc, Professor of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru

Lukashevich Galina M., PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine.

Fomenko Pavlo G. PhD, Assistant of Professor of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine; e-mail: fomenko_pg@mail.ru

Bieliaieva Nadiia V., PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine; e-mail: 771984_@mail.ru

Corresponding author:

Huberhrits Natalia B., e-mail: profnbg@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Gubergrits N. B., Lukashevich G. M., Fomenko P. G., Byelyayeva N. V. "Fatal chain": from acute pancreatitis to pancreatic cancer. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017; (2): 15–27.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Интеллектуальные системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в неотложной панкреатологии (систематический обзор)

А.А. Литвин

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия

Введение

Воспалительные заболевания поджелудочной железы (ПЖ) занимают первое место в структуре заболеваний ПЖ [1]. Особо остро стоит проблема своевременной диагностики, объективизации степени тяжести, прогнозирования исходов и лечения острого и хронического панкреатита. Это связано со сложностью данных заболеваний, высокой заболеваемостью и летальностью от панкреонекроза и осложнений хронического панкреатита [2, 3].

Использование в клинической практике современных персональных компьютеров позволило расширить возможности прогнозирования течения и исхода острого и хронического панкреатита (ОП и ХП), поскольку стал доступным быстрый анализ относительно больших по составу и числу групп параметров заболевания [4-6]. Весьма актуальными в настоящее время считаются компьютерные системы поддержки принятия решений на основе алгоритмов, разработанных с использованием методов интеллектуального анализа медицинских данных [7-9].

Известно, что при принятии медицинских решений проблемами являются недостаточность знаний, ограниченность временных ресурсов, отсутствие возможности привлечения большого числа компетентных экспертов, неполнота информации о состоянии больного и др. [8, 9]. В настоящее время сохраняется немалый процент врачебных ошибок, сопровождаемых дальнейшей потерей здоровья больного или летальным исходом из-за неточности в оценке его состояния, усложнения процесса принятия верных решений ввиду множественности факторов и признаков заболеваний, их взаимодействий. На состояние пациента могут оказывать влияние определенные факторы не только по отдельности, но и в определенных сочетаниях. Обработать большое количество информации и выявить закономерности врачу-клиницисту зачастую не под силу. Справиться с этим может только современная вычислительная техника с соответствующим программным обеспечением [8]. В настоящее время назрела необходимость более широкого использования различных методов компьютерной поддержки принятия решений [9-11]. Системы поддержки принятия решений (СППР) позволяют врачу не только проверить собственные прогностические и диагностические предположения, но и использовать искусственный интеллект в сложных клинических случаях [11]. Одним из примеров СППР являются системы, использующие программные реализации искусственных нейронных сетей [12, 13].

Целью статьи явился систематический обзор литературы об эффективности различных систем поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы.

Методы

Литературный поиск

Систематический поиск литературы был проведен по онлайн-базам данных PubMed, используя строку поиска: “automatic data processing”[MeSH Terms] OR “computer systems”[MeSH Terms] OR “artificial intelligence”[MeSH Terms] OR “medical informatics”[MeSH Terms] OR “computer security”[MeSH Terms] OR “information storage and retrieval”[MeSH Terms] AND “pancreatitis”[MeSH Terms] AND “humans”[MeSH Terms] AND (“1990/01/01”[PDAT] : “2017/02/28”[PDAT]), а также eLibrary: «искусственные нейронные сети» И «панкреатит» в эти же сроки публикации. Полученные публикации затем рассматривали на основе predetermined критериев включения и исключения.

Критерии включения и исключения

Были включены все опубликованные в медицинских журналах работы по проблеме использования искусственных нейронных сетей (ИНС) при остром и хроническом панкреатите в человеческой популяции. Были исключены публикации до 1990 года, описания случаев заболевания (case reports), сообщения редколлегии (editorials) и статьи-комментарии (commentaries).

Основные понятия

Искусственные нейронные сети являются математическими моделями, позволяющими, как правило, несколько лучше классифицировать объекты, чем стохастические модели [14-16]. Метод построения ИНС базируется на некоторых принципах обработки информации в биологических системах. Основу каждой ИНС составляют относительно простые, в большинстве случаев однотипные элементы, имитирующие работу нейронов мозга. Каждый искусственный нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Искусственный нейрон обладает группой «синапсов» – однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других искусственных нейронов, а также имеет аксон – выходную связь данного нейрона, с которой сигнал (возбуждения или торможения) поступает на синапсы следующих искусственных нейронов [14]. Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в так называемые слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Сила синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на новых данных (режим исполнения) [15]. Нейронные сети по-

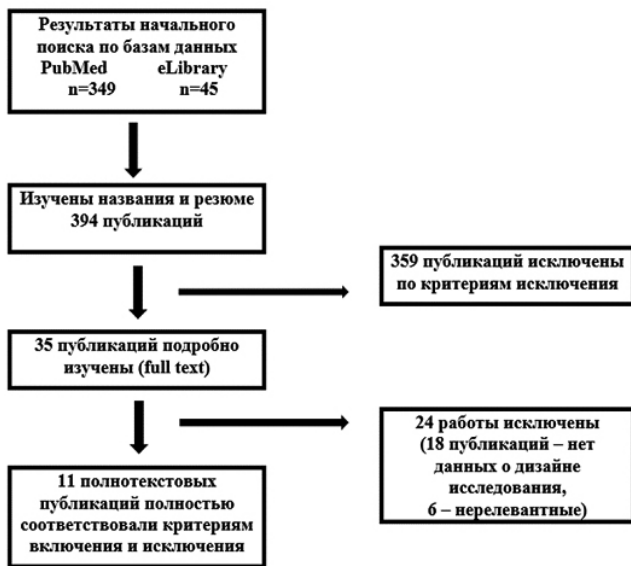


Рис. 1. Процесс отбора публикаций для анализа

звolyют принимать решения на основании выявляемых ими скрытых закономерностей в многомерных данных.

Нейронные сети нашли применение во многих областях человеческой деятельности, где они используются для решения многочисленных прикладных задач [15, 17]. В связи с бурным ростом технических возможностей современных компьютеров ИНС в настоящее время переживают очередной ренессанс [17]. Примеры использования компьютерного прогнозирования на основании технологии ИНС в медицине также являются достаточно многочисленными, в том числе в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии [18-23].

Результаты

Поиск

В ходе первоначального поиска были идентифицированы 349 работ по базе данных PubMed и 45 публикаций в базе данных eLibrary, из которых 11 соответствовали нашим критериям включения и исключения (рис. 1).

Анализ

Первую попытку прогнозирования степени тяжести острого панкреатита и обострения хронического панкреатита на основе ИНС предприняли S.C. Kazmierczak et al. (1993) путем анализа активности панкреатических ферментов сыворотки крови [24]. Панкреатическая липаза оказалась лучшим прогностическим фактором тяжелого ОП, ее точность составила 82% (95% ДИ: 77-87). Точность прогнозирования при использовании значения амилазы сыворотки крови оказалась достаточно низкой – 76% (71-81), комбинация же таких показателей как липаза и амилаза не позволила достоверно увеличить точность созданной ИНС – прогностическая точность составила 84% (79-89).

В исследовании M.T. Keogan et al. (2002) нейросетевая модель была использована для предсказания длительности лечения острого панкреатита дольше средней, составившей 8,4 дня [25]. Поскольку большое количество (23) входных переменных относительно небольшого числа больных (n=92) создавало риск так называемого переобучения ИНС, число переменных было сокращено с помощью пошагового дискриминантного анализа с 23 до 6: дефицит жидкости; уровень креатинина сыворотки; наличие тяжелого сопутствующего заболе-

вания; артериальное давление; степень воспаления по данным КТ; уровень кальция сыворотки крови. Вышеперечисленные данные были подвергнуты нейросетевому и линейному дискриминантному анализу. ИНС показала наилучшую прогностическую точность ($AUC=0,83\pm 0,05$) (Здесь и далее указаны стандартные ошибки оценки AUC) по сравнению со шкалами Ranson ($AUC=0,68\pm 0,06$; $P<0,02$) и Balthazar ($AUC=0,62\pm 0,06$; $P<0,003$). Однако по сравнению с линейной дискриминантной функцией значимых различий в прогнозировании длительности лечения ОП выявлено не было ($AUC=0,82\pm 0,05$; $P=0,53$). Недостатком данной модели ИНС и всего исследования было то, что она была обучена и протестирована на одном и том же наборе данных, поэтому полученные результаты должны быть проверены в других исследованиях.

K.I. Halonen et al. (2003) на основании ретроспективного анализа историй болезни 234 пациентов с тяжелым ОП разработали две прогностических модели для предсказания возможного летального исхода при панкреонекрозе [26]. В первой модели, названной «LR4», летальный исход прогнозировался методом логистической регрессии на основании анализа четырех показателей – возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, дыхательной недостаточности и наивысшего уровня креатинина крови в течение 72 часов с момента поступления. Во вторую модель на основе ИНС («ANN8») помимо вышеупомянутых переменных были включены еще четыре: необходимость вазопрессорной поддержки, пол, индекс массы тела и самый низкий уровень гемоглобина в течение первых 72 часов после госпитализации. Прогностическая точность различных моделей была сравнена при помощи ROC-анализа. Наибольшую прогностическую точность показали «LR4» ($AUC=0,862$) и «ANN8» ($AUC=0,847$). Остальные шкалы продемонстрировали следующие результаты в прогнозировании летального исхода при тяжелом ОП: шкала Glasgow – $AUC=0,536$, Ranson – $AUC=0,655$, MODS – $AUC=0,781$ и APACHE II – $AUC=0,817$. Причем более простая модель «LR4», в состав которой входят четыре общепринятых показателя, имела самую высокую точность [26].

W.E. Pofahl et al. (1998) использовали ИНС для прогнозирования длительности пребывания больных с панкреатитом в стационаре [27]. В своем исследовании они сравнили ИНС с системами Ranson, APACHE II по критериям чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости и точности. Входными признаками нейросети (входными нейронами) послужил 71 показатель клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, оцененный у 156 случайно отобранных больных при поступлении в стационар. Результаты на выходе из ИНС состояли из показателя «длительность пребывания в стационаре» с двумя возможными значениями « ≥ 7 суток» (тяжелый ОП) и « < 7 суток» (нетяжелый ОП). Обученная ИНС была протестирована на 39 пациентах с ОП. Авторы приводят сведения о высокой чувствительности (75%), специфичности (81%) и точности (79%) ИНС в определении степени тяжести острого панкреатита, выявляемую по прогнозируемой длительности пребывания больных в стационаре [27].

В 2007 г. R. Mofidi et al. разработали нейросетевую модель для классификации тяжести ОП, прогнозирования органной недостаточности и летального исхода [6]. Для этого авторы провели ретроспективный анализ 664 историй болезни пациентов с острым панкреатитом, в том числе 181 больного с тяжелым ОП (27,3%). Для разработки ИНС использован многослойный перцептрон (четыре слоя, два из них невидимых промежуточных слоя) с обратным распространением ошибки. 60% данных выделены для обучения ИНС, 15% – тестирования, 25% – валидации. Предварительно была снижена раз-

мерность признакового пространства с 29 до 10 признаков. В итоге разработанная ИНС базировалась на 10 клинических параметрах (возраст, наличие гипотензии, двух и более признаков ССВР, уровне PaO_2 , ЛДГ, глюкозы, мочевины, кальция, гематокрита и числа лейкоцитов крови), определенных при госпитализации и через 48 часов. Эта модель показала существенно лучшие результаты, чем системы APACHE II и Glasgow: ИНС была более точной, чем APACHE II и Glasgow при прогнозировании тяжелого острого панкреатита ($P < 0,05$ и $P < 0,01$, соответственно), предсказании развития полиорганной недостаточности ($P < 0,05$ и $P < 0,01$) и при прогнозировании летального исхода ($P < 0,05$). Данная работа отличается от рассмотренных выше включением большого количества больных ($n=664$), а также тем, что обучение и валидизация были выполнены на разных группах пациентов. Не менее важным преимуществом является то, что все десять входных переменных являются доступными для дежурного врача в пределах первых 6 часов после госпитализации.

V. Andersson et al. (2011) провели исследование, целью которого явилось разработка и проверка эффективности модели ИНС для раннего прогнозирования тяжести острого панкреатита [5]. Авторы провели ретроспективный анализ результатов лечения 208 пациентов с ОП (с 2002 по 2005 г., $n=139$, с 2007 по 2009 г., $n=69$). Тяжесть ОП определялась в соответствии с критериями, предложенными на конференции по острому панкреатиту в Атланте. Из 23 потенциальных показателей тяжести ОП авторы с помощью ИНС отобрали шесть наиболее информативных критериев: продолжительность болевого приступа, уровень креатинина крови, гемоглобин, аланинаминотрансфераза, частота сердечных сокращений и лейкоциты крови. Площадь под ROC-кривой у нейросетевой модели составила 0,92 (95% ДИ: 0,85-0,99), 0,84 (0,76-0,92) – у логистической регрессии ($P=0,030$, χ^2) и 0,63 (0,50-0,76) – при оценке тяжести острого панкреатита с помощью APACHE II ($P < 0,001$, χ^2). Авторы заключили, что разработанная ими ИНС на основании полученных при поступлении пациента в стационар данных является достаточно точной для прогнозирования тяжести ОП [5].

П.И. Миронов с соавт. (2011) также оценили возможности ИНС в определении тяжести состояния и прогнозировании исходов острого панкреатита [4]. В исследование были включены 100 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, находившихся под наблюдением авторов с 2004 по 2010 г. Для построения ИНС были выбраны 33 параметра по 5 категориям (демографические данные, физиологические переменные, лабораторные тесты, временные переменные, исходы заболевания). Впоследствии количество входных данных было уменьшено путем пошагового логистического регрессионного анализа до 6. Использовались стандартные трехслойные перцептроны с соединением каждого из скрытых и выходных нейронов со всеми элементами предыдущего слоя. Нейронные сети были обучены на всех случаях из базы данных с использованием алгоритма обратного распространения ошибки. Авторами заключено, что предиктивная способность ИНС ($\text{AUC}=0,83\pm 0,04$) в ранней идентификации группы пациентов, угрожаемых по развитию тяжелого острого панкреатита, существенно ($P < 0,001$, χ^2) превосходит возможности оценочных систем Ranson ($\text{AUC}=0,55\pm 0,06$), Glasgow ($\text{AUC}=0,58\pm 0,06$), ТФС ($\text{AUC}=0,53\pm 0,06$), APACHE II ($\text{AUC}=0,58\pm 0,06$) и критериев УЗИ/КТ ($\text{AUC}=0,68\pm 0,06$). При прогнозировании риска развития летального исхода авторами выявлено, что площадь под ROC-кривой для ИНС равнялась $0,83\pm 0,04$, шкалы Ranson – $0,55\pm 0,06$, Glasgow – $0,58\pm 0,06$, ТФС – $0,53\pm 0,06$, APACHE II – $0,58\pm 0,06$, SOFA – $0,72\pm 0,05$ и критериев УЗИ/КТ – $0,68\pm 0,06$. Прогностическая ценность ИНС при определении риска развития летального исхода оказалась выше всех

остальных систем ($P < 0,001$, для шкал Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II), ($P=0,033$ для критериев УЗИ/КТ), ($P=0,046$ для шкалы SOFA) [4].

А.А. Литвин с соавт. (2012) разработали систему прогнозирования инфицированного панкреонекроза на основании данных обследования, полученных в первые сутки после поступления больного с ОП в стационар [23]. Для этого использованы ретроспективные клинические, лабораторные и инструментальные данные 398 больных, находившихся на лечении с 1995 по 2005 год. Выборка из 398 объектов разделена произвольным образом на две группы: объекты первой группы использовались для обучения ИНС (298 примеров); объекты второй группы использовались для тестирования обученной ИНС (100 примеров). В целях определения валидности разработанной системы прогнозирования произведен анализ исходов в экзаменационной выборке из 128 больных с тяжелым ОП, наблюдавшихся в 2006-08 гг. С помощью генетического алгоритма отбора признаков авторами были выделены 12 наиболее информативных признаков возможного развития инфекционных осложнений панкреонекроза: 1) время от начала заболевания до госпитализации в стационар; 2) «ранние» операции в анамнезе у больных; 3) выраженный болевой синдром (купирующийся наркотическими анальгетиками); 4) индекс массы тела; 5) частота сердечных сокращений; 6) частота дыхания; 7) острые жидкостные скопления (по данным УЗИ и КТ) или пальпируемый инфильтрат; 8) вздутие живота (по клиническим данным); 9) число палочкоядерных форм лейкоцитов крови; 10) уровень глюкозы; 11) уровень мочевины сыворотки крови; 12) эффект от интенсивной комплексной терапии в течение 24 часов госпитализации [23].

Разработанная компьютерная программа показала достаточно высокую прогностическую способность в отношении инфицированного панкреонекроза на выборке больных с тяжелым ОП: чувствительность – 85,5% (95% ДИ: 73,3-93,5), специфичность – 91,8% (83,0-96,9). Данная система явилась более точной, чем сравниваемые шкалы для определения риска инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита: различия с М-APACHE II и шкалой Д.А. Тагановича обнаружены с $P=0,005$, Z-критерий, со шкалой С.И. Третьяка с соавт. – $P=0,003$, Z-критерий [23].

Те же авторы также разработали систему диагностики инфицированного панкреонекроза, использующуюся в процессе динамического наблюдения за пациентами с тяжелым острым панкреатитом для выявления перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный. С помощью ИНС были выделены 14 признаков, которые при использовании в качестве входных параметров ИНС позволяют с высокой вероятностью провести диагностику инфекционных осложнений панкреонекроза. В число информативных показателей вошли традиционные клинические исследования («время от начала заболевания», «ранние операции в анамнезе», «стационарное лечение ОП в анамнезе», «индекс массы тела», «температура тела», «частота сердечных сокращений», «частота дыхания», «вздутие живота», «эффект от консервативного лечения в течение 24 часов»); лабораторные показатели («лейкоциты крови», «СОЭ», «число палочкоядерных форм лейкоцитов», «глюкоза сыворотки крови») и инструментальные данные («наличие инфильтрата или жидкостных скоплений»). ИНС продемонстрировала очень хорошее качество диагностической модели в распознавании инфицированного панкреонекроза – площадь под ROC-кривой составила 0,854 (95% ДИ: 0,791-0,917). ИНС в исследуемой выборке больных продемонстрировала чувствительность 81,8% (75,3-88,3), специфичность – 89,0% (83,5-94,5). При сравнительном изучении диагностических возможностей ИНС с М-APACHE II, Infection Probability Score и ССВР 3-4 выяв-

лены статистически значимые различия – $P=0,03$, $P=0,001$ и $P=0,005$ (Z -критерий) соответственно [23].

Hong Wan-dong et al. (2013) разработали СППР на основе ИНС для прогнозирования персистирующей (более 48 часов) органной недостаточности у пациентов с острым панкреатитом [28]. Выборка включала 312 пациентов с ОП, в результате факторного анализа были отобраны 13 наиболее информативных в первые сутки от момента поступления в стационар показателей. Конечная трехслойная ИНС (5-5-1) с пятью входными параметрами: возраст, гематокрит, глюкоза крови, мочевины, кальций, была обучена на 312 примерах. Чувствительность обученной сети составила 81,3%, специфичность – 98,9%, точность – 96,2%. Прогностическая точность у созданной ИНС ($AUC=0,96\pm 0,02$) была статистически значимо лучше, чем построенной модели на основании логистической регрессии ($AUC=0,88\pm 0,03$, $P < 0,001$, χ^2) и АРАСНЕ II ($AUC=0,83\pm 0,03$, $P < 0,001$, χ^2). Авторы делают вывод, что созданная ИНС может быть полезной для прогнозирования развития персистирующей органной недостаточности у пациентов с острым панкреатитом [28].

Лутфарханов И.И. с соавт. (2016) сравнили дискриминационную способность ИНС с возможностями шкал SOFA, RISSC и АРАСНЕ для прогнозирования случаев абдоминального сепсиса у пациентов с панкреатитом. Площади под кривой операционных характеристик составили для модели нейронной сети – $0,79\pm 0,04$; SOFA шкалы – $0,76\pm 0,05$; $p=0,032$, шкалы АРАСНЕ II – $0,67\pm 0,05$; $p=0,036$, шкалы RISSC – $0,60\pm 0,06$; $p=0,001$. По заключению авторов модель искусственной нейронной сети позволила с высокой эффективностью прогнозировать развитие абдоминального сепсиса у больных с тяжелым острым панкреатитом [29].

Fei Y. et al. (2017) использовали ИНС для прогнозирования развития тромбоза воротной вены у пациентов с панкреатитом. ИНС оказалась более точной в прогнозировании тромбоза воротной вены по сравнению с методом логистической регрессии. Площадь под ROC-кривой составила 0,849 (95% ДИ, 0,807-0,901) у ИНС, при использовании логистической регрессии – $AUC = 0,716$ (95% ДИ, 0,679-0,761) [30].

Обсуждение

ИНС используются для диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями ПЖ почти 25 лет. Сначала была разработана ИНС для определения информативности лабораторных показателей в диагностике острого панкреатита и обострения хронического панкреатита [24]. В последующем, основным направлением исследований явилось прогнозирование в начале заболевания тяжести острого панкреатита с выделением больных, у которых в последующем будет диагностирован нетяжелый ОП (mild acute pancreatitis) или тяжелый ОП (severe acute pancreatitis). При этом определение тяжести острого панкреатита сначала проводилось косвенно через длительность нахождения больных в стационаре [25, 27], вероятность летального исхода [26]. В последующем исследователями была использована классификация острого панкреатита «Атланта-1992» с прогнозированием, в первую очередь, тяжелого острого панкреатита [4-6]. ИНС были также применены для предсказания возможного развития инфекционных осложнений ОП с целью их своевременной профилактики, а также для диагностики перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный панкреонекроз с целью коррекции лечения [23].

В последние годы произошло улучшение прогностической точности ИНС при ОП и обострении ХП по сравнению с традиционными шкалами (Ranson, Glasgow), шкалами тяжести физиологического состояния пациентов (АРАСНЕ II). Если

в первых публикациях по использованию ИНС искусственные нейронные сети не продемонстрировали значимых различий с традиционными шкалами [24, 25, 26, 27], то в последующем все авторы отметили прогностическое превосходство ИНС [4, 5, 6, 23, 28-30].

Вместе с тем все приведенные исследования по использованию ИНС в неотложной панкреатологии имеют определенные недостатки и ограничения. Во-первых, данные всех исследований оценивались ретроспективно, что могло привести к известным смещениям в результатах. Во-вторых, данные получались в больницах различного уровня, что ставит под сомнение вопрос воспроизводимости методики на основании данных других клиник. В-третьих, размер выборки в большинстве исследований был недостаточным для проведения обучения и тестирования ИНС, не во всех исследованиях обучение и тестирование ИНС осуществлялось на разных выборках пациентов. Наконец, разработка проблемы панкреатита сильно сопряжена с появлением различных вмешивающихся факторов (конфаундеров), связанных в основном с многопричинностью развития воспалительных заболеваний ПЖ, выраженной гетерогенностью выборок пациентов с острым и хроническим панкреатитом. Оценить степень влияния на конечный результат различных вмешивающихся факторов обычно крайне сложно [31, 32].

Заключение

Разработка и внедрение интеллектуальных СППР на основе использования ИНС является перспективным направлением улучшения прогнозирования, диагностики острого и хронического панкреатита и их осложнений. Вместе с тем, необходимы дальнейшее совершенствование ИНС с учетом недостатков предыдущих исследований, разработка простых, точных и максимально приближенных к рабочему месту врача-специалиста компьютерных систем поддержки решений в неотложной панкреатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beger H.G., Warshaw A.L., Buehler M.W., Kozarek R.A., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., Shiratori K., Whitcomb D.C., Rau B.M. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. John Wiley and Sons Ltd., 2009.
2. Beger H.G., Buchler M. Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management. Springer Science & Business Media, 2012.
3. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.А. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: «ВИДАР», 2013.
4. Миронов П.И., Медведев О.И., Ишмухаметов И.Х., Булатов Р.Д. Прогнозирование течения и исходов тяжелого острого панкреатита. Фундаментальные исследования. 2011; 10: 319-323.
5. Andersson B., Andersson R., Ohlsson M., Nilsson J. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. Pancreatol. 2011; 11(3):328-35. DOI: 10.1159/000327903. 8.
6. Mofidi R., Duff M.D., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. Surgery. 2007;141(1):59-66. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.022
7. Кобринский Б.А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении. Врач и информационные технологии. 2010; 2: 39-45.
8. Симанков В.С., Халафян А.А. Системный анализ и современные информационные технологии в медицинских системах поддержки принятия решений. М.: Бином, 2009.
9. Greenes R.A. Clinical decision support: the road ahead. Amsterdam; Boston: Elsevier, 2007.
10. Кобринский Б.А., Зарубина Т.В. Медицинская информатика. М.: Академия, 2009.

11. Литвин А.А., Литвин В.А. Системы поддержки принятия решений в хирургии. Новости хирургии. 2014; 1: 96-100.
12. Андрейчиков А.В., Андрейчикова О.Н. Интеллектуальные информационные системы. М.: Финансы и статистика, 2006.
13. Чубукова И.А. Data Mining. М.: БИНОМ, 2008.
14. Боровиков В.П. Нейронные сети. Statistica Neural Networks: методология и технологии современного анализа данных. М.: Горячая линия-Телеком, 2008.
15. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации: пер. с польск. М.: Финансы и статистика, 2004.
16. Реброва О.Ю., Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Приложение). 2004; 12:23-28.
17. Baskin I.I., Winkler D., Tetko I.V. A renaissance of neural networks in drug discovery. Expert Opin. Drug Discov. 2016; 11(8):785-795. DOI: 10.1080/17460441.2016.1201262.
18. Horowitz N., Moshkowitz M., Halpern Z., Leshno M. Applying data mining techniques in the development of a diagnostics questionnaire for GERD. Dig Dis Sci. 2007; 52(8):1871-1878. DOI: 10.1007/s10620-006-9202-5.
19. Lee Y.C., Lee W.J., Lee T.S., Lin Y.C., Wang W., Liew P.L., Huang M.T., Chien C.W. Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery by data mining technologies. Obes. Surg. 2007; 17(9): 1235-1241.
20. Bartosch-Härdid A., Andersson B., Aho U., Nilsson J., Andersson R. Artificial neural networks in pancreatic disease. Br J Surg. 2008; 95(7):817-826. DOI: 10.1002/bjs.6239.
21. Grossi E., Mancini A., Buscema M. International experience on the use of artificial neural networks in gastroenterology. Dig Liver Dis. 2007; 39(3): 278-285. DOI: 10.1016/j.dld.2006.10.003.
22. Yıldız O., Koç M., Karaköse N., Kiliç M., Tez M. Prediction of clinical outcomes using artificial neural networks for patients with acute biliary pancreatitis. Pancreas. 2008; 36(1):90-92. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31812e964b.
23. Литвин А.А., Жариков О.Г., Ковалев В.А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза. Врач и информационные технологии. 2012; 2:54-63.
24. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Van Lente F. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis. Clin Chem. 1993; 39(9):1960-1965.
25. Keogan M.T., Lo J.Y., Freed K.S., Raptopoulos V., Blake S., Kamel I.R., Weisinger K., Rosen M.P., Nelson R.C. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network. Acad Radiol. 2002; 9(4):410-419.
26. Halonen K.I., Leppäniemi A.K., Lundin J.E., Puolakkainen P.A., Kempainen E.A., Haapiainen R.K. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. Pancreatol. 2003; 3(4):309-315. DOI: 10.1159/000071769
27. Pofahl W.E., Walczak S.M., Rhone E., Izenberg S.D. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis. Am Surg. 1998; 64(9): 868-872.
28. Hong W.D., Chen X.R., Jin S.Q., Huang Q.K., Zhu Q.H., Pan J.Y. Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(1):27-31.
29. Лутфаррахманов И.И., Миронов П.И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом. Практическая медицина. 2016; 5 (97):21-24.
30. Fei Y., Hu J., Li W.Q., Wang W., Zong G.Q. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. J. Thromb. Haemost. 2017; 15(3):439-445. DOI: 10.1111/jth.13588.
31. van den Heever M., Mittal A., Haydock M., Windsor J. The use of intelligent database systems in acute pancreatitis – a systematic review. Pancreatol. 2014; 14(1):9-16. DOI: 10.1016/j.pan.2013.11.010.
32. Castaneda C., Nalley K., Mammion C., Bhattacharyya P., Blake P., Pecora A., Goy A., Suh K.S. Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. J Clin Bioinforma. 2015; 5:4. DOI: 10.1186/s13336-015-0019-3.

Аннотация

Статья является систематическим обзором литературы об использовании интеллектуальных систем поддержки принятия решений в диагностике и лечении воспалительных заболеваний поджелудочной железы. Авторы приводят современные литературные данные об эффективности различных систем поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей для определения степени тяжести, диагностики, прогнозирования исходов панкреатита и его осложнений.

Ключевые слова: система поддержки принятия решений, искусственные нейронные сети, острый и хронический панкреатит

Сведения об авторах:

Литвин Андрей Антонович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических дисциплин ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», ул. А. Невского, д.14, Калининград, 236016, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9330-6513

Для контактов:

Литвин Андрей Антонович, e-mail: aalitvin@gmail.com

Как цитировать:

Литвин А.А. Интеллектуальные системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в неотложной панкреатологии (систематический обзор). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 28-33.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Автор выражает благодарность – Ребровой Ольге Юрьевне, доктору медицинских наук, профессору кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова за помощь в написании статьи.

Received 21.22.2017

Intelligent decision support systems on the basis of artificial neural networks in urgent pancreatology (a systematic review)

A.A. Litvin

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Abstract

This paper is a systematic review of the literature on the use of intelligent decision support systems in the diagnosis and treatment of acute inflammatory pancreatic diseases. The authors provide modern literature data on the efficacy of decision support systems based on artificial neural networks to determine the severity, diagnosis and outcome prognosis of pancreatitis and complications.

Keywords: decision support system, artificial neural networks, acute and chronic pancreatitis

REFERENCES:

1. *Beger H.G., Warshaw A.L., Büchler M.W., Kozarek R.A., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., Shiratori K., Whitcomb D.C., Rau B.M.* The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. John Wiley and Sons Ltd., 2009.
2. *Beger H.G., Büchler M.* Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management. Springer Science & Business Media, 2012.
3. *Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A., Grishin A.A.* Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita. M.: «VIDAR», 2013. Russian.
4. *Mironov P.I., Medvedev O.I., Ishmuhametov I.H., Bulatov R.D.* Prognozirovanie techenija i ishodov tjazhelogo ostrogo pankreatita. Fundamental'nye issledovanija. 2011; 10: 319-323. Russian.
5. *Andersson B., Andersson R., Ohlsson M., Nilsson J.* Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. Pancreatology. 2011; 11(3):328-35. DOI: 10.1159/000327903. 8.
6. *Mofidi R., Duff M.D., Madhavan K.K., Garden O.J., Parks R.W.* Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. Surgery. 2007; 141(1):59-66. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.022
7. *Kobrin'skij B.A.* Sistemy podderzhki prinjatija reshenij v zdravoohranenii i obuchenii. Vrach i informacionnye tehnologii. 2010; 2:39-45. Russian.
8. *Simankov V.S., Halafjan A.A.* Sistemnyj analiz i sovremennye informacionnye tehnologii v medicinskih sistemah podderzhki prinjatija reshenij. M.: Binom, 2009. Russian.
9. *Greenes R.A.* Clinical decision support: the road ahead. Amsterdam; Boston: Elsevier, 2007.
10. *Kobrin'skij B.A., Zarubina T.V.* Medicinskaja informatika. M.: Akademija, 2009. Russian.
11. *Litvin A.A., Litvin V.A.* Sistemy podderzhki prinjatija reshenij v hirurgii. Novosti hirurgii. 2014; 1: 96-100. Russian.
12. *Andrejchikov A.V., Andrejchikova O.N.* Intellektual'nye informacionnye sistemy. M.: Finansy i statistika, 2006. Russian.
13. *Chubukova I.A.* Data Mining. M.: BINOM, 2008. Russian.
14. *Borovikov V.P.* Nejronnye seti. Statistika Neural Networks: metodologija i tehnologii so-vremennogo analiza dannyh. M.: Gorjachaja linija-Telekom, 2008. Russian.
15. *Osovskij S.* Nejronnye seti dlja obrabotki informacii: per. s pol'sk. M.: Finansy i statistika, 2004. Russian.
16. *Rebrova O.Ju., Maksimova M.Ju., Piradov M.A.* Nejrosetevoj algoritm diagnostiki pato-geneticheskikh podtipov ishemičeskogo insul'ta. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't (Prilozhenie). 2004; 12:23-28. Russian.
17. *Baskin I.I., Winkler D., Tetko I.V.* A renaissance of neural networks in drug discovery. Expert Opin. Drug Discov. 2016; 11(8):785-795. DOI: 10.1080/17460441.2016.1201262.
18. *Horowitz N., Moshkowitz M., Halpern Z., Leshno M.* Applying data mining techniques in the development of a diagnostics questionnaire for GERD. Dig Dis Sci. 2007; 52(8):1871-1878. DOI: 10.1007/s10620-006-9202-5.
19. *Lee Y.C., Lee W.J., Lee T.S., Lin Y.C., Wang W., Liew P.L., Huang M.T., Chien C.W.* Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery by data mining technologies. Obes. Surg. 2007; 17(9):1235-1241.
20. *Bartosch-Härlid A., Andersson B., Aho U., Nilsson J., Andersson R.* Artificial neural networks in pancreatic disease. Br J Surg. 2008; 95(7):817-826. DOI: 10.1002/bjs.6239.
21. *Grossi E., Mancini A., Buscema M.* International experience on the use of artificial neural networks in gastroenterology. Dig Liver Dis. 2007; 39(3):278-285. DOI: 10.1016/j.dld.2006.10.003.
22. *Yoldaş O., Koç M., Karaköse N., Kiliç M., Tez M.* Prediction of clinical outcomes using artificial neural networks for patients with acute biliary pancreatitis. Pancreas. 2008; 36(1):90-92. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31812e964b.
23. *Litvin A.A., Zharikov O.G., Kovalev V.A.* Sistema podderzhki prinjatija reshenij v progno-zirovanii i diagnostike inficirovannogo pankreonekroza. Vrach i informacionnye tehnologii. 2012; 2:54-63.
24. *Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Van Lente F.* Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis. Clin Chem. 1993; 39(9):1960-1965.
25. *Keogan M.T., Lo J.Y., Freed K.S., Raptopoulos V., Blake S., Kamel I.R., Weisinger K., Rosen M.P., Nelson R.C.* Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network. Acad Radiol. 2002; 9(4):410-419.
26. *Halonen K.I., Leppäniemi A.K., Lundin J.E., Puolakkainen P.A., Kempainen E.A., Haapiainen R.K.* Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. Pancreatology. 2003; 3(4):309-315. DOI: 10.1159/000071769
27. *Pofahl W.E., Walczak S.M., Rhone E., Izenberg S.D.* Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis. Am Surg. 1998; 64(9):868-872.
28. *Hong W.D., Chen X.R., Jin S.Q., Huang Q.K., Zhu Q.H., Pan J.Y.* Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(1):27-31.
29. *Lutfarahmanov I.I., Mironov P.I.* Sovremennye puti prognozirovanija razvitiya sepsisa u bol'nyh tjazhelym ostrym pankreatitom. Praktičeskaja medicina. 2016; 5 (97):21-24.
30. *Fei Y., Hu J., Li W.Q., Wang W., Zong G.Q.* Artificial neural networks predict the incidence of portal-systemic venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. J. Thromb. Haemost. 2017; 15(3):439-445. DOI: 10.1111/jth.13588.
31. *van den Heever M., Mittal A., Haydock M., Windsor J.* The use of intelligent database systems in acute pancreatitis – a systematic review. Pancreatology. 2014; 14(1):9-16. DOI: 10.1016/j.pan.2013.11.010.
32. *Castaneda C., Nalley K., Mannion C., Bhattacharyya P., Blake P., Pecora A., Goy A., Suh K.S.* Clinical decision support systems for improving diagnostic accuracy and achieving precision medicine. J Clin Bioinforma. 2015; 5: 4. DOI: 10.1186/s13336-015-0019-3.

Authors:

Litvin Andrey A., professor of Surgery Department, Immanuel Kant Baltic Federal University, 14, A.Nevskogo street, Kaliningrad, 236016, Russia, ORCID ID: 0000-0002-9330-6513

Corresponding author:

Litvin Andrey, e-mail: aalitvin@gmail.com

Suggested citation for this article:

Litvin A.A. Intelligent decision support systems on the basis of artificial neural networks in urgent pancreatology (a systematic review). Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2017; (2): 28-33.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их прогностическое значение

Т.Н. Христич

Буковинский ГМУ, Черновцы, Украина

Поджелудочная железа (ПЖ) относится к органам смешанной эндокринной системы, участвующим не только в процессах пищеварения, но и адаптации. Благодаря наличию соответствующих гормонов и пептидов, ПЖ осуществляет экзокринную и эндокринную функции [5, 22]. Подтверждением тому можно считать исследования, указывающие на корреляционную зависимость между изменениями в деятельности ацинарных клеток и дисбалансом ее эндокринных функций [46]. Считается, что именно эндокринные клетки ПЖ регулируют деятельность при осуществлении внешнесекреторной функции. Внешнесекреторная недостаточность (особенно легкой и средней степени тяжести) наблюдается не только при заболеваниях ПЖ, в том числе при хроническом панкреатите (ХП), СД 2 типа, но и при остеопорозе, уремии, после операций на желудке, ПЖ, ожирении и иных патологических состояниях (что можно расценить как участие железы в адаптивных реакциях организма) [56].

Клинически недостаточность эндокринной функции ПЖ может проявляться нарушениями липидного и углеводного обмена, характерными для ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких, а также имеющими место при ожирении и прочих патологических состояниях [2, 3, 6]. Кроме того, внимание привлекает изучение значимости микропротеинемии, взаимодействия систем гемостаза, роли фибринолиза, гиперурикемии, оксида азота, адипокинов и ряда цитокинов, определяющих общность патогенеза ХП и других заболеваний органов пищеварения, ожирения, метаболического синдрома (МС) и СД типа 2 (с учетом развития хронического системного воспаления).

Средствами регуляции при этом выступают гормоны, секретирующиеся ПЖ: инсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный полипептид, рилизинг-фактор тиростимулирующего гормона, простагландины, эндогенные опиоидные гормоны и их предшественники.

Роль кишечных нейропептидов в патогенезе ожирения при ХП

Основными кластерами развития ожирения, МС, СД типа 2 при ХП является дисфункция гормонов пищевого поведения, функциональное состояние печени, ПЖ, микробная экология тонкой и толстой кишки [11], требующие изучения их роли в развитии и прогрессировании тех или иных синдромов и заболеваний. Активация нейропептидов, дисфункция эндоканнабиоидной системы, гормонов пищевого поведения, симпатической нервной системы, нарушение освобождения инсулина из β -клеток ПЖ, нарушение процессов пероксидации и метаболизма липидов печени, участие свободных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности могут вносить вклад в развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ и ожирения [4]. Наибольший процент выявления ожирения (89%), ИР (75%), дислипидемии атерогенного профиля (55%), метаболических изменений на ЭКГ (45%) зафиксирован при сочетании ХП с

эрозивным гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), с желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом [17].

Прослеживается серьезный научный интерес к изучению роли регуляторных кишечных нейропептидов в когорте больных МС, ожирением. Наиболее изученными являются нейропептид Y, агутизависимый протеин, аларин, CART и галанин. Так, нейропептид Y (являющийся панкреатическим полипептидом) и агутизависимый протеин (AgRP) – это 2 мощных эндогенных орексигенных пептида. Предполагается, что их совместная деятельность является одним из потенциальных механизмов формирования резистентности к лептину при ожирении [36], особенно у пациентов с синдромом склерокистозных яичников [53]. Обращает внимание, что в когорте пациентов различного возраста с нервной анорексией и дефицитом массы тела между содержанием AgRP и способностью к обучению (что получило название «интеллектуальная гибкость») установлена устойчивая негативная взаимосвязь [48]. Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) является основным мессенджером болевой чувствительности и анорексигенным пептидом, регулирующим пищевое поведение, терморегуляцию, аппетит [32]. Его уровень устойчиво позитивно коррелирует с количеством метаболических факторов риска, критериями МС, уровнем ТГ, постпрандиальной гипергликемией и негативно – с уровнем ХС ЛПНП, что весьма важно в развитии и липоидоза поджелудочной железы при ИБС [44].

Галанин – низкомолекулярный орексигенный нейропептид, широко представлен в коже, мозгу, сосудистой стенке, миокарде, щитовидной железе, тимусе и клетках костного мозга [55]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) подавляют продукцию галанина и снижают экспрессию его рецепторов, что рассматривают как один из ключевых механизмов анорексии и кахексии при различных воспалительных и онкозаболеваниях. Повышение экспрессии и циркулирующего уровня галанина ассоциируется с уровнем циркулирующего ТГ, ХС ЛПОНП, соотношением этерифицированных и неэтерифицированных жирных кислот в пищевом рационе и выявляется у пациентов с абдоминальным ожирением, МС, СД 2-го типа [51]. Наряду с влиянием на состояние обмена веществ снижение галанина вызывает широкий спектр нарушений поведения, эмоциональной сферы, включая депрессии, психозы, болезнь Альцгеймера [33], что весьма важно учитывать в прогнозе у больных с полиморбидностью ХП, МС, ожирением и СД 2 типа.

Особенности ответа иммунной системы при ХП, роль полиморфизма генов

Характер ответа иммунной системы определяет клиническую симптоматику, интенсивность развития и прогрессирование нарушений функции и структуры поджелудочной железы. Так, при остром панкреатите в течение одного часа отмечается транскрипция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО- α ,

ИЛ-6, ИЛ-8 и межклеточных молекул адгезии с последующей внутриклеточной транскрипцией таких хемокинов, как моноцитхемотаксический белок-1 (MCP-1), интерферон-индуцирующий белок [34]. Данные процессы при ХП часто протекают вяло, латентно. По-видимому, это обусловлено характером, интенсивностью хронической (системной) низкоинтенсивной воспалительной реакции с гистологической характеристикой по моноцитарно-инфильтративному типу, что может определять отсутствие выраженной абдоминальной боли при обострении ХП. К тому же, распространенный или очаговый фиброз и атрофические процессы ограничивают развитие активации трипсина (возможно, из-за недостатка трипсиногена и вследствие структурных изменений в ПЖ) [12, 13].

Мы изучали роль TNF- α , GCSF, IL-6 и уровень CD 95 на лимфоцитах периферической крови при хроническом панкреатите, учитывая, что патогенез и прогрессирование ХП определяются сочетанием персистирующих в ткани железы цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-8, PDGF, TGF- β . Было выявлено максимально достоверное повышение уровня IL-6, снижение GCSF и обратно пропорциональная достаточной силы корреляционная связь между ними ($r = -0,7$, $p < 0,05$). Согласно полученным данным, уровень TNF- α более 80 пкг/мл является неблагоприятным прогностическим признаком клинического течения ХП, а повышение показателей IL-6 более 400 пкг/мл согласно нашей интерпретации указывало на прогрессирование воспалительной реакции, воспалительного процесса с последующей фибротизацией ткани поджелудочной железы. В ходе изучения динамики уровня экспрессии CD95 в зависимости от степени воспалительных проявлений и тяжести течения заболевания была прослежена следующая закономерность: достоверно высокий уровень показателей ассоциировался с легким характером воспаления, а по мере прогрессирования заболевания уровень показателей достоверно уменьшался, указывая на гибель ацинарных клеток. Уровень CD95 выше 2% характеризовал возможность развития и персистенции ХП без видимых признаков воспаления, способствуя прогрессированию фиброза и развитию внешнесекреторной недостаточности железы, сводя на нет значимость абдоминальной боли. Многочисленные проспективные клинические исследования, указывающие на эволюцию болевого синдрома (от нарастающего до стабильного и даже отсутствующего) в связи давностью заболевания 10–14 лет, являются тому подтверждением [21]. Важным при этом можно считать выделение мононуклеарами фибронектина как в обострении, так и в ремиссии, вследствие чего фиброзирующий процесс персистирует (про персистенцию вирусов и микроорганизмов слышала, а про персистенцию болезней и процессов – нет, не знаю, можно ли так говорить). Регулирующее влияние фактора NF- κ B приводит к ингибированию апоптоза и стимуляции индуцируемой формы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [15]. Они, как известно, являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса. Активированные NF- κ B и AP-1 транслицируются в ядро клеток, в строго специфических участках ДНК последовательно соединяются с соответствующими воспринимающими элементами в промоторах генов и кодируют транскрипционное репрограммирование иммунных клеток. Большинство генов, принимающих участие в хроническом воспалении, контролируются NF- κ B и AP-1. Следовательно, экспрессия данных регуляторных субстанций поддерживает воспаление, стимулируя экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных протеиназ и других молекул воспаления, приводя к глюко- и липотоксичности.

Согласно теории активации хемокинов, патофизиологические механизмы проявляются на уровне ацинарных клеток, где активируется трипсиноген и блок секреции ферментов. В

последующем при участии непанкреатической фосфолипазы A2 группы II (типа IV) усиливается выделение радикалов кислорода, способствуя развитию оксидативного стресса, повреждению мембран клеточных органелл и мембран ациноцитов, несомненно, определяя развитие деструкции ткани органа [12], становясь (при длительном течении) фактором риска развития рака ПЖ [27].

Учитывая, что продукты ПОЛ изменяют синтез белков, проницаемость сосудистой стенки и характер воспалительной реакции, можно допустить возникновение неконтролируемой модификации белков, а потеря их биологической активности и накопление патологических метаболитов формируют метаболическую (эндогенную) интоксикацию [16]. Она обуславливает множество внутриклеточных изменений, в частности, процессы апоптоза [14]. Фибротическим изменениям способствует активация звездчатых клеток ПЖ, секретирующих большое количество протеинов внеклеточного матрикса (фибронектина, тубулина, ламинина, коллагенов I, III и IV типа, металлопротеиназ). Важно, что при панкреатических атаках и задержке или ослаблении процессов, регулирующих апоптоз, может распространяться и аутолиз.

Степенью нагромождения вторичных метаболитов определяется клиническое течение сочетанных заболеваний, развитие осложнений и прогноз. При тяжелом течении ХП в центроацинарных клетках выявляется ИЛ-8 и ядерный антиген мРНК-ENA78, в случае латентного и средней тяжести течения ХП алкогольной этиологии в ацинарной ткани экспрессируется протенин хемотаксиса моноцитов-1, являющийся мессенджером мРНК в центроацинарных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, макрофагах, Т-лимфоцитах, иногда в нервах (что характеризуется абдоминальной болью нарастающего характера и требует дифференциации с раком ПЖ) [25].

Согласно современным данным, одним из механизмов развития хронического (системного) низкоинтенсивного воспаления считается постоянно повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ) и других белков, регулирующих воспаление, контролируемое ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α . СРБ при ХП исполняет роль связывающего и регулирующего механизма, выступающего в качестве активирующего фактора многих неспецифических реакций, обеспечивая соответствующую симптоматику и клиническое течение (часто вялое), что может зависеть от различной биологической и физиологической активности СРБ-пентамера и СРБ-мономера, реализующих провоспалительную реакцию разными путями (быстрым и медленным) [17].

СРБ и цитокиновый механизм участвуют также и в патогенезе ожирения, МС и СД 2, типа, на что указывают В.М. Титов [17], Шварц [30] и другие авторы [39]. В.М. Титов (2008) выдвинул предположение, что индивидуальная разбросанность показателей СРБ определяется соответствующими генами при наличии экзогенного или эндогенного патогенного фактора. В развитии и хронизации ХП значимая роль принадлежит способности СРБ взаимодействовать с клетками иммунной системы [10], участвуя в липидном обмене, что важно для объяснения механизмов развития липогенного панкреатита, в том числе зависящего от полиморфизма ряда генов [27]. Они принимают участие в опухольевой супрессии *K-rass*, *p53*, способствуя утрате регулирующей роли в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Ивашук С.И., Сидорчук Л.П. (2016) у больных с обострением ХП, изучая показатели липидного обмена в зависимости от полиморфизма генов ИЛ-4 (C-590T), ФНО- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N24S) CFTR (del508C), установили достоверные дислипидемические изменения в зависимости от полиморфных вариантов гена ИЛ-4 (C-590T). У носителей геноти-

па ТТ выявлено возрастание содержания общего холестерина за счет ХС ЛПНП. В зависимости от полиморфных вариантов гена ФНО- α (G-308A) у носителей генотипа GG установлена гиперхолестеринемия, а у носителей GA-варианта – гипертриглицеридемия [8]. Не исключено, что это может быть ассоциировано с ухудшением и уменьшением функциональной активности β -клеток, уменьшением протекторных свойства инсулина, прогрессирующим феноменом десенситизации.

Роль висцеральной жировой ткани в развитии и прогрессировании ХП, в том числе при ожирении

Наряду с известными патогенетическими аспектами развития ХП роль некоторых из них, в частности, гормонов жировой ткани (адипокинов), изучена недостаточно, хотя влияние отдельных из них на функциональное состояние, инфильтрацию ацинарных клеток ПЖ жировыми включениями (особенно при СД 2 типа) изучаются в последние годы активно [6]. Parachristou G.I. и соавторы (2006) в проспективных исследованиях показали, что для больных с ожирением характерны тяжелые формы ХП, что, по мнению авторов, обусловлено дисбалансом в деятельности иммунной системы и адипокиновых механизмов [24, 49]. Так, при наличии хронического системного низкоуровневого воспаления в висцеральной жировой ткани лептин усиливает липолиз, а адипонектин – гидролиз триглицеролов, секретирует незатерифицированных жирных кислот в межклеточное пространство, активируя реакцию воспаления и способствуя апоптозу адипоцитов. Ряд исследователей считает, что воспаление жировой ткани является самоподдерживающимся процессом, прогрессирующим на разных уровнях: внутриклеточном, клеточном и тканевом [4, 30]. Нарушение баланса адипокинов в сторону повышения выработки грелина и лептина (провоспалительных адипокинов) и угнетения адипонектина (противовоспалительного цитокина) способствует гипертрофии, пролиферации адипоцитов, инфильтрации их макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, изменяющих метаболическую активность жировой ткани. Угнетение адипонектина может быть обусловлено подавлением экспрессии воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), участием в регуляции энергетического обмена и в делении клеток, ингибировании ангиогенеза путем активации PPAR- γ и запуска каскада каспаз [42].

Следовательно, не исключено, что адипокиновый механизм (в качестве цитокинового) может быть общим для развития патологических изменений в ПЖ при ХП, сочетающемся с МС, СД 2 типа, ожирением, поскольку процессы синтеза и секреции адипоцитокинов при наличии системного хронического воспаления влияют на их развитие и прогрессирование. Работами Ферфецкой Е.К. установлено, что у больных с ХП при сочетании с СД типа 2 и ожирением активация ФНО- α , СРБ, лептина, резистина и низкий уровень адипонектина ассоциируются с недостаточностью компенсаторных возможностей иммунной и эндокринной систем, повышая активность низкоинтенсивной системной хронической воспалительной реакции не только в цитокиновом звене иммунной системы, но и в висцеральной жировой ткани, влияя на качество жизни и прогноз, поскольку имеет истощающий характер развития [21, 38, 39, 47].

Жировая ткань является локусом воспаления, где липополисахаридами активируются toll-like рецепторы, стимулируя продукцию провоспалительных системных цитокинов, формируя не только СД 2 типа, ожирение, стеатопанкреатит, но и сердечно-сосудистую патологию, влияя на формирование атеросклероза, атеротромбоза [59], способствуя отложению жира и в эпикардиальной области. Эпикардиальный жир относится к бурой жировой ткани, и, находясь между миокардом и эпи-

кардом, рассматривается в качестве независимого предиктора развития коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца со всеми вытекающими последствиями [19]. В свою очередь, инсулинзависимые адипоциты, количественно увеличиваясь вследствие пролиферации, продолжают депонировать триглицериды, а следовательно, совместно с хроническим низкоуровневым воспалением нарушают гомеостаз, гемостаз, функцию экологии и адаптационные механизмы.

ФНО- α , продуцирующийся в жировой ткани, является одним из главных факторов, отвечающих (совместно с адипонектином и лептином) за формирование дислипидемии, дисфункции β -клеток ПЖ, инсулинорезистентности [45]. Среди цитокинов, продуцирующихся жировой тканью, выделяют не только ФНО- α , но и ИЛ-6, имеющих отношение к формированию инсулинорезистентности. Однако существует принципиальная разница в их действии: ФНО- α изменяет сигналы инсулина в мышечной и жировой ткани, а ИЛ-6 стимулирует секрецию глюкозы печенью и улучшает ее поглощение скелетной мускулатурой, являясь чувствительным к уровню гликемии [1, 28]. Следовательно, патологическое ожирение тесно связано с инсулинорезистентностью, хроническим воспалением как на локальном, так и системном уровне, способствуя накоплению липидов, дисфункции β -клеток ПЖ, снижению секреции инсулина. При этом ухудшается восстановление функциональной активности β -клеток, прогрессирует феномен десенситизации, уменьшаются протекторные свойства инсулина, предупреждающие апоптотическую гибель β -клеток, уменьшается масса β -клеток ПЖ, нарастают глюко- и липотоксичность (как следствие инсулиновой недостаточности). В этом процессе могут участвовать такие механизмы, как гиперинсулинемия и отсутствие пульсирующей секреции; монофазная секреция инсулина, отсутствие адекватного инсулинового ответа на стимуляцию глюкозой; нарушение регуляции экзоцитоза; повышение роли таких антагонистов секреции инсулина, как аргинин, секретин, ингибитор желудочного пептида, нейрогоморального антагониста холецистокинина; антициклическая секреция глюкагона, нарушение секреции амилина; дефицитный монотип [21]. В результате угнетается экспрессия генов, участвующих в метаболизме глюкозы, и повышается экспрессия генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот в печени [52].

Известно, что гиперлипидемия, формирующаяся при ожирении, действии ряда лекарственных средств, алкоголя, декомпенсации параллельно протекающего СД 2 типа, является фактором риска развития жировой инфильтрации ПЖ и стеатопанкреатита [6]. Причиной тому служит активация липолиза в адипоцитах висцерального жира, влияющего на продукцию свободных жирных кислот, способствующих стеатозу как печени, так и ПЖ [54].

Имеются сообщения, указывающие на риск изменений продукции липидных фракций у больных хроническим панкреатитом и в сочетании с ожирением, СД типа 2 с учетом и генотипов гена *Apo-B*. Оказалось, что при высокой продукции общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеролов риск мультиморбидности возрастает (при превышающих норму показателях общего холестерина в 4,48 раза, ХС ЛПНП – в 3,84 и триглицеролов – в 4,74 раза). Значения индекса атерогенности и уровень продукции ХС ЛПНП не влияли на риск возникновения ХП, СД типа 2, ожирения. По мнению автора, они в большей степени характеризовали прогрессирование атеросклероза у данных пациентов. При наличии Del-алеля гена *Apo-B* было отмечено, что наличие сопутствующего ожирения, СД типа 2 изменяло клиническую картину, нивелируя интенсивность абдоминальной боли, изменяя иррадиацию, характер диспепсического синдрома, степень внешнесекреторной недостаточ-

ности, ультрасонографические и рентгенологические показатели, характеризующие стеатоз поджелудочной железы, повышая, в свою очередь, риск прогрессирования сопутствующей патологии [20].

На активацию продукции ФНО- α влияет и концентрация такого адипокина как апелин, который по данным Л.В. Журавлевой и соавторов (2015) может быть вовлеченным в процессы, регулирующие ремоделирование ПЖ при ХП, сочетающемся с ожирением и СД 2 типа [7]. Авторами показано, что апелин снижает интенсивность воспаления поджелудочной железы [43], степень фиброза, изменяет особенности процесса ацинарной дегенерации. Кроме того, влияет и на прогноз течения ожирения, СД типа 2, формирование гипертрофии миокарда, развитие артериальной гипертензии [9], что следует учитывать и при сочетанном течении с ХП.

Таким образом, хронически повышенный уровень ФНО- α , ИЛ-6 при ХП, ожирении, МС (как показатель системного хронического воспаления, в том числе в адипоцитах висцеральной жировой ткани) приводит к активации панкреатических звездчатых клеток, нарушая углеводный и липидный обмен (особенно триглицеролов), синтез белка внеклеточного матрикса (разрушая его), формируя фиброз ПЖ, который является характерным признаком ХП, приводя в конечном итоге у ряда пациентов к раку ПЖ и развивающейся при этом внешнесекреторной недостаточности.

Ожирение как возможный фактор риска ХП и рака ПЖ

Следует отметить, что ожирение в последние годы стали рассматривать в качестве самостоятельного фактора развития ХП и рака ПЖ. Связь между ожирением и риском рака ПЖ выявил анализ 14 когортных исследований, причем у лиц с ожирением риск повышается на 47% [31]. Так, анализ более 10000 случаев РПЖ показал, что ожирение с ИМТ > 25 кг/м² является относительным риском развития рака ПЖ по сравнению с лицами, где ИМТ < 25 кг/м². Установлено, что страдающие ожирением молодые люди в возрасте 13–19 лет на 60% чаще болеют раком ПЖ, чем их более худые сверстники. Тучные люди в возрасте от 20 до 40 лет болеют в 2–3 раза чаще худых, а у пациентов, толстеющих на пятом десятке жизни, риск приобрести рак ПЖ не отличается от такового у лиц того же возраста с нормальным весом [41]. Ряд эпидемиологических исследований подтверждают, что ожирение является причиной около 20% случаев смерти от рака у женщин и 14% – у мужчин [25].

В пользу гипотезы, объясняющей патогенез развития ХП и рака ПЖ при ожирении, говорит снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия, вызванные продукцией активных молекул адипокинов, которые регулируют чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Согласно данной гипотезе именно повышенные уровни инсулина сыворотки крови определяют быстрый рост и увеличение агрессивности рака ПЖ [58]. В группе других когортных исследований была показана прямая зависимость между уровнем циркулирующего С-пептида и раком ПЖ. Учитывая, что жировая ткань влияет на развитие инсулинорезистентности и липотоксичности, а также иммунный ответ и ангиогенез, возникло предположение о роли низкоуровневого хронического воспаления не только в развитии ХП, ожирения, но и рака ПЖ [50].

Подтверждением значимости хронической системной воспалительной реакции в развитии как ХП, так и рака ПЖ при ожирении, являются работы, свидетельствующие о роли неалкогольной жировой болезни ПЖ (НАЖБПЖ) в данном процессе [57]. Стеатозу и липоидозу при этом уделяется внимание как патогенетическому фактору стеатопанкреатита (о нем можно думать, когда жировая дистрофия и/или липоидоз сочетаются с атрофией и фиброзом паренхимы ПЖ). Согласно

гипотезе неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы приводит к неалкогольному стеатозу органа, прогрессирующему в стеатопанкреатит, а в последующем может приводить к трансформации в рак ПЖ. В итоге выстроилась схема развития рака ПЖ при ожирении: неалкогольная жировая болезнь ПЖ (неалкогольный стеатоз) – хронический панкреатит (стеатопанкреатит) – рак (аденокарцинома) ПЖ.

Еще в 1986 году Cohen D.J. [35] выдвинул гипотезу о том, что протоковая обструкция при раке ПЖ, в свою очередь, может вызывать развитие стеатоза железы, стеатопанкреатита. В последние годы ряд авторов поддержал ее [37], что может указывать и на другие механизмы формирования стеатопанкреатита при раке ПЖ.

Заключение

Таким образом, приведенный анализ литературных источников позволяет предположить, что хроническая системная воспалительная реакция является одним из ведущих механизмов в развитии хронического панкреатита, метаболического синдрома, ожирения, СД типа 2, неалкогольной жировой болезни ПЖ, рака ПЖ. Данная реакция является итогом измененного патологического иммунного ответа на повреждение, влияющего на дифференцировку клеток поджелудочной железы, функционирование адипоцитов висцеральной жировой ткани, формирование фиброза не только ткани поджелудочной железы вследствие ХП, но и определяющего развитие пролиферации опухолевых клеток как следствия неалкогольной жировой болезни ПЖ (триггером которой может быть ожирение).

При неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы рак ПЖ имеет стадийность развития: неалкогольная жировая болезнь ПЖ (неалкогольный стеатоз) – хронический панкреатит (стеатопанкреатит) – рак ПЖ (аденокарцинома). В связи с этим включение в группу риска развития рака ПЖ больных хроническим панкреатитом, СД типа 2 и 3 типа, больных, страдающих метаболическим синдромом, ожирением является целесообразным, так как позволит выявлять рак ПЖ на ранних стадиях, поскольку будет существовать онкостороженность. Следовательно, перспективным направлением современной панкреатологии и онкопанкреатологии является разработка высокоспецифичных, высокочувствительных методов диагностики, в том числе маркеров генных мутаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Колесникова Е.В. Гипоадипонектинемия – ключевой фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. Журнал НАМН Украины. 2012; 2: 199–204.
2. Бабінець Л.С., Назарчук Н.В. Підшлункова залоза, хронічний панкреатит і тропологічна недостатність: етіологічні, патогенетичні та клінічні аспекти. Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. 2015; 2 (36): 56–57.
3. Бондаренко О.А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения. Вестник клуба панкреатологов. 2011; 3 (12): 31–33.
4. Гонцарюк Д.А., Христин Т.Н., Телеки Я.М. Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы развития. Сучасна гастроентерологія. 2015; 1 (87): 123–126.
5. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь»; 2000. 416.
6. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н., Бондаренко О.А. Жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: ООО «Лебедь»; 2013. 236.
7. Журавльова Л.В., Шеховцова Ю.О. Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу. Практикуючий лікар. 2015; 1 (13): 76–82.

8. *Иващук О.Л., Сидорчук Л.П.* Показники ліпідного обміну у хворих на набряковий панкреатит залежно від поліморфізму генів IL-4 (C-590T), TNF- α (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N24S) CFTR (del508C). Сучасна гастроентерологія. 2016; 4 (90): 24–30.
9. *Коваль С.М., Старченко Т.Г., Юшко К.О.* Роль апеліну в розвитку серцево-судинної патології. Український терапевтичний журнал. 2013; 2: 94–100.
10. *Козлов В.К.* Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики). Клинічна імунологія, алергологія, інфектологія. 2008; 2 (13): 39–50.
11. *Колеснікова О.В.* Кишкова мікробіота і метаболічний синдром. Сучасна гастроентерологія. 2016; 2 (88): 61–70.
12. *Маев И.И., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2009. С. 105–136.
13. *Мищук В.Г., Скоропад К.М.* Рівень колагену 1 типу і непрямих маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда-П'ю. Сучасна гастроентерологія. 2015; 3: 15–21.
14. *Потатнев М.П.* Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. Иммунология. 2002; 4: 237–243.
15. *Расин М.С., Кайдашев И.П.* Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). Укр. мед. часопис. 2014; 1 (99): 17–21.
16. *Смирнова А.В., Трубицина И.Е.* Панкреатит. Нарушение микроциркуляции. Обзор. Вестник клуба панкреатологов. 2014; 1 (22): 24–28.
17. *Титов В.Н.* С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа. Клиническая диагностика. 2008; 6: 3–17.
18. *Фадеев Г.Д., Просолов К.А., Дубров К.Ю.* Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными. Вестник клуба панкреатологов. 2010; 1: 21–25.
19. *Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А., Сытник К.А. и др.* Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной болезнью печени. Сучасна гастроентерологія. 2015; 2 (82): 22–27.
20. *Ферфецкая Е.В.* Клиническая характеристика и особенности липидного обмена при хроническом панкреатите, сочетанном с ожирением. Материалы II съезда терапевтов Забайкальского края 13–14 марта 2014 г. Чита; 2014. С. 66–68.
21. *Ферфецкая Е.В., Федив А.И.* Адипокиновый профиль пациентов с хроническим панкреатитом в зависимости от индекса массы тела. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Двадцать первой объединенной Российской гастроэнтерологической недели 12–14 октября 2015 года, Москва. 2015; 5: 58.
22. *Христин Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б.* Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы; 2006. 280.
23. *Христин Т.Н.* Поджелудочная железа: что свидетельствует в пользу участия в адаптивных процессах организма. Український медичний альманах. 2008; 2: 194–196.
24. *Христин Т.Н., Кендзерская Т.Б.* Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 83–91.
25. *Христин Т.Н.* Персистенция хронической воспалительной реакции, ее роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. Врачебное дело. 2014; II (1131): 3–10.
26. *Христин Т.М., Телеки Я.М., Кушнір Л.Д., Гінгуляк М.О.* Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. «Гастроентерологія». Міжвідомчий збірник. Випуск 42. Дніпропетровськ; 2009. С. 267–270.
27. *Циммерман Я.С.* Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии. Вестник клуба панкреатологов. 2016; 3 (32): 8–15.
28. *Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М.* Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008; 1: 32–43.
29. *Шварц Я.Ш.* Гипотеза о возможной роли эндотоксинемии в атерогенезе. В кн.: Вопросы атерогенеза (ред. акад. РАМН Ю.П. Никитин). Новосибирск; 2005. 372.
30. *Шварц В.* Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009; 5: 43–48.
31. *Anderson K.E., Genkinger J.M., Spiegelman D.* A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. Int. J. Cancer. 2011; 129 (7): 1708–1717. DOI: 10.1002/ijc.25794.
32. *Battistoni S., Kloting I., Cifani C. et al.* Gender differences in Nociceptin/Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of t5he cocaine-and amphetamine-regulated transcript system. S. Battistoni. Genes Nutr. 2011; 6 (2): 197–202. DOI: 10.1007/s12263-010-0189-3.
33. *Beck B., Kozak R.R., Moar K.M., Mercer J.G.* Hypothalamic orexigenic peptides are over expressed in young Long-evans rats after early life exposure to fatrich diets. 2006; 342 (2): 452–458. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.01.158
34. *Cohen D.J., Fagelman D.* Pancreas islet cell carcinoma with complete fatty replacement: CT characteristics. J. Comput. Assist. Tomogr. 1986; 10: 1050–1051.
35. *Demols A., Le Moine O., Desalle F. et al.* CD4(+) T cell play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. Gastroenterology. 2000; 118 (3): 582–590.
36. *Diano S., Liu Z.M., Jeong J.K. et al.* Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. Nat. Med. 2011; 17 (9): 1121–1127.
37. *Eriguchi N.* Insuloma occurring in association with fatty replacement of unknown etiology in the pancreas: report of a case. Surg. Today. 2000; 30 (10): 937–941. DOI: 10.1007/s005950070050.
38. *Fediv O. I., Ferfetska K.V.* Adiponectin and leptin Indices in Patients with chronic pancreatitis. Herald of Pancreatic Club. 2015; 1 (26): 26–28.
39. *Ferfetska K.V.* Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. The Unity of science. 2016; 2: 131–135.
40. *Gumbs A.A., Btssler M., Milone L. et al.* Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. Surg. Obes. Relat. Dis. 2008; 4 (2): 186–193. DOI: 10.1016/j.soard.2007.11.009.
41. *Han S., Englander E.W., Gomes G.A.* Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. Am. J. Physiol. 2013; 305: 139–150.
42. *Kapica M., Jankowska A., Antushevich H. et al.* The effect of exogenous apely on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats. J. Physiol. Pharmacol. 2012; 63: 53–60.
43. *Kendzierska T., Khrystych T.* Pancreas Morphological Changes Among Ischemic Heart Disease Patients. 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22–25 June 2011, Magdeburg, Germany. Abstractbook; 2011. 184.
44. *Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopien B.* The role of adipokines in connective tissue diseases. Eur. J. Nutr. 2012; 5: 513–528.
45. *Kim Y.B., Yoo B.M., Oh T.Y. et al.* Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of cerulean-induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model. Pancreatology. 2005; 5 (2–3): 165–176. DOI: 10.1159/000085268.
46. *Malka D., Levy Ph.* Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Pancreatic disease: Basic science and clinical management. 2004; 20: 251–266.
47. *Merle J., Haas V., Burghardt R. et al.* Agouti-related protein in patients with acute and weightprestored anorexia nervosa. Psychol. Mtd. 2011; 41 (10): 2183–2192. DOI: 10.1017/S0033291711000365.
48. *Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avua H.* Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-0 score and correlation with the inflammatory response. Panreatology. 2006; 19 (2): 279–285. DOI: 10.1159/000092689.
49. *Pitt H.A.* Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. HPB (Oxford). 2007; 9 (2): 92–97. DOI: 10.1080/13651820701286177.
50. *Poritsanos N.J., Mizuno T.M., Lautatzis M.E., Vrontakis M.* Chronic increase of circulating galani levels induced obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome J. Obes. (Lond). 2009; 33 (12): 1381–1389. DOI: 10.1038/ijo.2009.187.
51. *Rajala M.W., Scherer P.E.* Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinol. 2003; 144 (9): 3765–3773. DOI: 10.1210/en.2003-0580.

52. *Sheppard K.M., Padmanabhan V., Coolenlechman M.N.* Prenatal programming by testosterone of hypothalamic metabolic control neurons in the ewe. *J. Neuroendocrinol.* 2011; 23 (5): 401–411.
53. *Smits M.M., van Geneen E.J.M.* The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 169–177.
54. *Sternson S.M.* Metabolism: let them eat fat. *Nature.* 2011; 477 (7363): 166–167. DOI: 10.1038/477166a.
55. *Tamara Khrystych.* Chronic pancreatitis: psychophysiological features adaptation of the patient. *Pancreatology, 45st Meeting 2013 European Pancreatic Club, June 20–23, 2013, Prague. Czech Republic. Abstractbook.* 2013. 537.
56. *Toyama N.* Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (1): 76–80. DOI: 10.1007/s00535-003-1250-4.
57. *Tsugane S., Inoue M.* Insulineresistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science.* 2010; 101 (5): 1073–1079. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01521.x.
58. *Wang T.D., Lee W.J., Shin F.Y. et al.* Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intraabdominal adiposity. *Atherosclerosis.* 2010; 213 (1): 279–281. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.055.

Аннотация

Цель обзора – показать значимость хронического генерализованного (системного) низкоинтенсивного воспаления в развитии полиморбидности таких заболеваний, как хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет 2 типа, рак ПЖ.

В статье нашли отражение механизмы развития и прогрессирования хронического панкреатита, ожирения, приводящие к развитию рака ПЖ. Освещены вопросы особенностей ответа иммунной системы при хроническом панкреатите, роль полиморфизма генов при этом. Показана роль висцеральной жировой ткани в развитии и прогрессировании хронического панкреатита, липоидоза поджелудочной железы, в том числе при ожирении, и представлены литературные данные о значении ожирения как возможного фактора риска стеатопанкреатита и рака ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, метаболический синдром, СД типа 2, хроническое системное воспаление, полиморфизм генов.

Сведения об авторе:

Христич Тамара Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Высшего государственного медицинского учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.

Для контактов:

Христич Тамара Николаевна, difess@gmail.com.

Как цитировать:

Христич Т.Н. Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их прогностическое значение. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (2): 34–41.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 23.11.2016

Chronic pancreatitis and obesity: mechanism of development and the ir prognostic value

T.N. Hristich

Higher State Educational Establishment Of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernovtsy, Ukraine

Abstract

The purpose of there view – show the importance of chronic generalized (systemic) inflammation in the development of low-intensity polymorbidity diseases suchas chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes, the pancreas cancer.

The articlereflects the mechanisms of development and progression of chronic pancreatitis, obesity, leading to the development of pancreatic cancer. The questions of features of there sponse of the immune system in chronic pancreatitis, the role of polymorphisms of genes at the sametime. Discribed the role of visceral adipose tissue in the development and progression of chronic pancreatitis, pancreatic lipidozsis, including obesity and presented information from the literature on the significance of obesity as a possible risk factor for pancreatic cancer and steatopankreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, chronic systemic inflammation, genepolymorphism.

REFERENCES

1. Babak O.Ya., Kravchenko N.A., Kolesnikova E.V. Hypoadiponektinemia is a key risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. Journal of the NASL of Ukraine. 2012; 2: 199–204. Ukrainian.
2. Babinets L.S., Nazarchuk N.V. Pancreas, chronic pancreatitis and troflohichna failure: etiological, pathogenetic and clinical aspects. Health Ukraine. Gastroenterology, Hematology, Coloproctology. 2015; 2 (36): 56–57. Ukrainian.
3. Bondarenko O. Clinical features of chronic pancreatitis, which occurs against the background of obesity. Bulletin of the club of pancreatologists. 2011; 3 (12): 31–33. Russian.
4. Gontsiuk D.A., Khristich T.N., Teleki Ya.M. Chronic pancreatitis in combination with obesity, metabolic syndrome: possible common mechanisms of development. Gastroenterology is common. 2015; 1 (87): 123–126. Russian.
5. Gubergits N.B., Khristich T.N. Clinical pancreatology. Donetsk; LLC "Lebed"; 2000. 416. Russian.
6. Gubergits N.B., Khristich T.N., Bondarenko O.A. Fatty disease of the pancreas. Donetsk, LLC "Lebed"; 2013. 236. Russian.
7. Zhuravleva L., Shekhovtsov Y.O. Influence adypotsytokiniv dysfunction of pancreas in type 2 diabetes. Prakticyuyshy lekar. 2015; 1 (13): 76–82. Ukrainian.
8. Ivashchuk O.I., Sydorchuk L.P. Lipid abnormalities in patients with edematous pancreatitis depending on the gene polymorphism IL-4 (C-590T), TNF-a (G-308A), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N24S) CFTR (del508C). Suchasna gastroenterologiya. 2016; 4 (90): 24–30. Ukrainian.
9. Koval S.M., Starchenko T.G., Jusko K.O. Apelinu role in the development of cardiovascular disease. Ukraïns'kij terapevtichnij zhurnal. 2013; 2: 94–100. Ukrainian.
10. Kozlov V.K. Sepsis, severe sepsis, septic shock as semantic and clinical categories (general diagnostic methodology). Klinichna imunologiya, alergologiya, infekctologiya. 2008; 2 (13): 39–50. Ukrainian.
11. Kolesnikova O.V. Intestinal microbiota and metabolic syndrome. Suchasna gastroenterologiya. 2016; 2 (88): 61–70. Ukrainian.
12. Maev I.I., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas. M.: GEHOTAR-Media; 2009. P. 105–136. Russian.
13. Mishchuk V.G., Skoropad K.M. Level of collagen type 1 and indirect markers of fibrosis in patients with a combination of chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis class A and B classification Childe-P'yau. Suchasna gastroenterologiya. 2015; 3: 15–21. Ukrainian.
14. Potapnev M.P. Apoptosis of cells of the immune system and its regulation by cytokines. Immunologiya. 2002; 4: 237–243. Russian.
15. Rasin M.S., Kaidashev I.P. Role of nuclear transcription factors in the synthropy of modern internal pathology (review). Ukr. med. chasopis. 2014; 1 (99): 17–21. Russian.
16. Smirnova A.V., Trubitsina I.E. Pancreatitis. Violation of microcirculation. Rview. Vestnik kluba pankreatologov. 2014; 1 (22): 24–28. Russian.
17. Titov V.N. C-reactive protein is a vector for the transfer of fatty acids to cells that directly realize the systemic inflammatory response syndrome. Klin. lab. diagnostika. 2008; 6: 3–17. Russian.
18. Fadeenko G.D., Proselenko K.A., Dubrov K.Yu. Steatosis of the pancreas within the metabolic syndrome: an equation with many unknowns. Vestnik kluba pankreatologov. 2010; 1: 21–25. Russian.
19. Fadeenko G.D., Solomentseva T.A., Sytnik K.A. et al. Visceral obesity as a predictor of atherogenesis in patients with non-alcoholic liver disease. Suchasna gastroenterologiya. 2015; 2 (82): 22–27. Russian.
20. Ferfetskaya E.V. Clinical characteristics and features of lipid metabolism in chronic pancreatitis, combined with obesity. Materials of the II Congress of therapists of the Transbaikalian Territory 13–14 of march 2014. P. 66–68. Russian.
21. Ferfetskaya E.V., Fediv A.I. Adipokinovy profile of patients with chronic pancreatitis, depending on the body mass index. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Materials of the Twenty-first United Gastroenterological Week 12–14 October 2015, Moscow. 2015; 5: 58. Russian.
22. Khristich T.N., Pishak V.P., Kendzerskaya T.B. Chronic pancreatitis: unsolved problems. Chernivtsi; 2006. 280. Russian.
23. Khristich T.N. Pancreas: it favors the participation in adaptive processes of the organism. Ukraïns'kij medichnij al'manah. 2008; 2: 194–196.
24. Khristich T.N., Kendzerskaya T.B. Pancreas in metabolic syndrome. Experimental and clinical gastroenterology. 2010; 8: 83–91. Russian.
25. Khristich T.N. The persistence of a chronic inflammatory reaction, its role in the development of chronic pancreatitis, obesity and pancreatic cancer. Vrachebnoe delo. 2014; II (1131): 3–10. Russian.
26. Khrystych T.M., Teleki J.M., Kushnir L.D., Hinhulyak M.O. Vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. «Gastroenterologiya». Mizhvidomchij zbirnik. Vipusk 42. Dnipropetrovs'k; 2009. P. 267–270. Ukrainian.
27. Zimmerman Y.S. Pancreatic cancer: terra incognita of modern gastroenterology. Vestnik kluba pankreatologov. 2016; 3 (32): 8–15. Russian.
28. Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaichik A.M. Fatty tissue as an endocrine regulator (Review). Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2008; 1: 32–43. Russian.
29. Shvarts Y.Sh. Hypothesis about the possible role of endotoxemia in atherogenesis. In: Problems of atherogenesis (edited by academician RAMS Yu.P. Nikitin). Novosibirsk; 2005. 372. Russian.
30. Schwartz V. Inflammation of adipose tissue. Part 2. Pathogenetic role in type 2 diabetes mellitus. Problemy ehndokrinologii. 2009; 5: 43–48. Russian.
31. Anderson K.E., Genkinger J.M., Spiegelman D. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risc. Int. J. Cancer. 2011; 129 (7): 1708–1717. DOI: 10.1002/ijc.25794.

32. Battistoni S, Kloting I, Cifani C. *et al.* Gender differences in Nociceptin/Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of 5h cocaine- and amphetamine-regulated transcript system. *S. Battistoni. Genes Nutr.* 2011; 6 (2): 197–202. DOI: 10.1007/s12263-010-0189-3.
33. Beck B., Kozak R.R., Moar K.M., Mercer J.G. Hypothalamic orexigenic peptides are over expressed in young Long-evans rats after early life exposure to fatrich diets. 2006; 342 (2): 452–458. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.01.158
34. Cohen D.J., Fagelman D. Pancreas islet cell carcinoma with complete fatty replacement: CT characteristics. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1986; 10: 1050–1051.
35. Demols A., Le Moine O., Desalle F. *et al.* CD4(+) T cell play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2000; 118 (3): 582–590.
36. Diano S., Liu Z.M., Jeong J.K. *et al.* Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. *Nat. Med.* 2011; 17 (9): 1121–1127.
37. Eriguchi N. Insuloma occurring in association with fatty replacement of unknown etiology in the pancreas: report of a case. *Surg. Today.* 2000; 30 (10): 937–941. DOI: 10.1007/s005950070050.
38. Fediv O. I., Ferfetska K.V. Adiponectin and leptin Indices in Patients with chronic pancreatitis. *Herald of Pancreatic Club.* 2015; 1 (26): 26–28.
39. Ferfetska K.V. Role of tumor Necrosis alpha and C- reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. *The Unity of science.* 2016; 2: 131–135.
40. Gumbs A.A., Btssler M., Milone L. *et al.* Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008; 4 (2): 186–193. DOI: 10.1016/j.soard.2007.11.009.
41. Han S., Englander E.W., Gomes G.A. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. *Am. J. Physiol.* 2013; 305: 139–150.
42. Kapica M., Jankowska A., Antushevich H. *et al.* The effect of exogenous apely on the secretion of pancreatic juice in anaesthetized rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2012; 63: 53–60.
43. Kendzerska T., Khrystych T. Pancreas Morphological Changes Among Ischemic Heart Disease Patients. 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22–25 June 2011, Magdeburg, Germany. Abstractbook; 2011. 184.
44. Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur. J. Nutr.* 2012; 5: 513–528.
45. Kim Y.B., Yoo B.M., Oh T.Y. *et al.* Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of cerulean-induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model. *Pancreatology.* 2005; 5 (2–3): 165–176. DOI: 10.1159/000085268.
46. Malka D., Levy Ph. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Pancreatic disease: Basic science and clinical management.* 2004; 20: 251–266.
47. Merle J., Haas V., Burghardt R. *et al.* Aqouti-related protein in patients with acute and weightrestored anorexia nervosa. *Psychol. Mtd.* 2011; 41 (10): 2183–2192. DOI: 10.1017/S0033291711000365.
48. Papachristou G.I., Papachristou D.J., Avua H. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-0 score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology.* 2006; 19 (2): 279–285. DOI: 10.1159/000092689.
49. Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (2): 92–97. DOI: 10.1080/13651820701286177.
50. Poritsanos N.J., Mizuno T.M., Lautatzis M.E., Vrontakisnt M. Chronic increase of circulating galani levels induced obesity and marked alterations in lipid metfbolism similar to metabolic syndrome J. *Obes. (Lond).* 2009; 33 (12): 1381–1389. DOI: 10.1038/ijo.2009.187.
51. Rajala M.W., Scherer P.E. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol.* 2003; 144 (9): 3765–3773. DOI: 10.1210/en.2003-0580.
52. Sheppard K.M., Padmanabhan V., Coolenlechman M.N. Prenatal programming by testosterone of hypothalamic metabolic control neurons in the ewe. *J. Neuroendocrinol.* 2011; 23 (5): 401–411.
53. Smits M.M., van Geneen E.J.M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 169–177.
54. Stemson S.M. Metablism: let them eat fat. *Nature.* 2011; 477 (7363): 166–167. DOI: 10.1038/477166a.
55. Tamara Khrystych. Chronic pancreatitis: psychophysiological features adaptation of the patient. *Pancreatology, 45st Meeting 2013 European Pancreatic Club, June 20–23, 2013, Prague. Czech Republic. Abstractbook.* 2013. 537.
56. Toyama N. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (1): 76–80. DOI: 10.1007/s00535-003-1250-4.
57. Tsugane S., Inoue M. Insulineresistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Science.* 2010; 101 (5): 1073–1079. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01521.x.
58. Wang T.D., Lee W.J., Shin F.Y. *et al.* Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of cobventional risk factors and intraabdominal adiposity. *Atherosclerosis.* 2010; 213 (1): 279–281. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.055.

Author:

Hristich Tamara N. – Dsc, Professor of the Department of Tuberculosis and Pulmonology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», 2, Theatralnaya sq., Chernovtsi, 58002, Ukraine, e-mail: difess@gmail.com.

Corresponding author:

Hristich Tamara, e-mail: difess@gmail.com.

Suggested citation for this article:

Hristich T.N. Chronic pancreatitis and obesity: mechanism of development and the ir prognostic value. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017; (2): 34–41.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы

Г.Г. Варванина¹, Л.В. Винокурова¹, А.В. Смирнова^{1,2}, А.С. Гуляев^{1,3}, Е.А. Дубцова¹, К.К. Носкова¹, Д.С. Бордин¹

¹Московский клинический научно-практический центр, ²Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина,

³Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

Введение

Хронический панкреатит (ХП) является актуальной проблемой ввиду распространенности алкогольной зависимости и табакокурения [1]. Установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития рака ПЖ в течение 20 лет повышается в 5 раз. [2, 3]. Рак ПЖ, развивающийся на фоне ХП, связан с процессом хронического воспаления и имеет крайне неблагоприятный клинический прогноз [4].

Воспаление как защитно-приспособительный биологический механизм имеет значение для поддержания структурно-морфологического гомеостаза ткани, в том числе и ПЖ [3, 4, 5]. В норме при воспалении гиперпролиферация направлена на восполнение полноценного и функционально зрелого участка пораженной ткани [6]. Интенсивность воспалительной реакции обусловлена наличием в очаге повреждения фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF α), который в нормальных условиях позволяет тканям провести восстановление поврежденного участка и, таким образом, является фактором ограничения опухолевого роста [3, 7, 8].

При рецидивирующем течении воспаления и/или объемных изменениях тканей возникают расстройства хемокиновой стимуляции и начинают преобладать процессы аутолиза тканей из-за действия веществ, выделяемых иммунокомпетентными клетками [8]. Длительную сверхвысокую концентрацию TNF α в очаге воспаления рассматривают как неблагоприятный прогноз для разрешения острой воспалительной реакции и фактор активного роста опухолей в последующее время [3, 8]. Это связано с тем, происходит изменение синтеза белка NF κ B, который активирует систему матриксных металлопротеиназ, и синтез TGF β . Белок TGF β способствует ускоренной трансформации клеток в очаге воспаления [3, 4, 5, 7, 8].

В физиологических условиях взаимосвязь клеток друг с другом обеспечивается белками адгезии и целой системой матриксных металлопротеиназ (ММП), которые участвуют в ингибировании и активации апоптоза, сдерживая рост трансформированных клеток, а также способствуют расщеплению мембранных рецепторов, выбросу апоптозных лигандов (таких как TNF α -инициированный FasL), а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [9, 10]. Регуляторами системы ММП являются тканеспецифические ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ – tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) [11, 12, 13]. Таким образом, наличие сверхактивного ответа иммунокомпетентных клеток в ответ на хемокиновые стимулы, истощение тканей на фоне воспалительной реакции и связанные с этим процессы трансформации клеток, а также нарушение физиологического процесса ремоделирования тканей является важным этапом в формировании активно метастазирующих опухолей.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования был анализ изменения содержания ММП-2, ММП-9, TIMP-2

и TNF α в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ, а также оценка их возможного применения для дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

Количественный анализ матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов, а также тканевого ингибитора 2 типа было проведено на базе ГБУЗ МКНЦ ДЗМ сотрудниками отделения патологии поджелудочной железы, лаборатории научно-диагностических и доклинических исследований в период 2014–2016 гг. По литературным данным [14] и клиническим наблюдениям нами были установлены наиболее информативные сроки заболевания, когда максимально выражены взаимоподдерживающие и патофизиологически разнонаправленные процессы восстановления и альтерации тканей ПЖ. Ценными оказались данные, полученные от больных, чей возраст составлял 35–47 лет для мужчин и 45–56 для женщин, а длительность заболевания была не менее 6, но не более 15 лет. Таким образом, в исследование вошли пациенты в возрасте 35–56 лет с длительностью диагностированного ХП 6–15 лет. В дальнейшем эти больные были разделены на группы и подгруппы.

В исследование было включено 75 больных. Пациенты с раком головки ПЖ вошли в первую группу (n = 15). Больные ХП с постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ) были выделены во вторую группу (n = 23). Третья группа обследованных включала в себя 37 больных ХП и состояла из пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (n = 16), хроническим билиарным панкреатитом с холцистэктомией в анамнезе (n = 11), хроническим идиопатическим панкреатитом (n = 10). Группу контроля (далее – четвертая группа) составили 13 человек аналогичного возраста без заболеваний органов пищеварения.

Верификация диагноза ХП и рака головки ПЖ была проведена на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Рак головки ПЖ имел гистологическое подтверждение, которое получали после операции.

Для количественного определения ММП-2, ММП-9, TIMP-2, TNF α иммуноферментным методом с применением коммерческих наборов реактивов производства R&D Systems (США) и Bioscience (Австрия) использовали венозную кровь больных, которую получали утром натощак, с последующим отбором образцов и их хранением при –80°С.

Дальнейший статистический анализ различий медианных значений концентраций ММП-2, ММП-9 и TIMP-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела – Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты: stats [15], PMCMR [16], ggplot2 [17]). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Уровни матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов и тканевого ингибитора 2-ого типа в сыворотке крови больных ХП и РПЖ

Белок	Контроль (n=13)		РПЖ (n=15)		Хронический панкреатит			
	Me	IQR	Me	IQR	без КО (n=37)		ПНКПЖ (n=23)	
					Me	IQR	Me	IQR
ММР-2, нг/мл	223,0	196–270	242,0	228,0–274,0	257,9	212,8–310,0	274,0	239,6–328,0
ММР-9, нг/мл	356,5	256,8–758,5	1111,4	495,5–1793,6	911,7	564,5–1154,4	764,5	501,0–1138,9
ТИМР-2, нг/мл	125,0	120,0–135,0	115,0	97,5–145,0	138,8	115,0–160,0	107,5	96,5–127,5
TNF α , пг/мл	1,1	0,75–1,21	1,05	0,89–1,15	1,12	0,74–1,13	1,16	0,94–1,25

Результаты

Настоящее исследование основывалось на предположении, что развитие ХП, формирование кисты и/или опухоли головки ПЖ является динамическим процессом, который связан с воспалительной реактивностью ПЖ, и опосредовано факторами межклеточных контактов. В связи с этим были отобраны наиболее значимые показатели перестройки межклеточного матрикса в области воспаления: ММР-2, ММР-9, их ингибитор (ТИМР-2) и TNF α . Последний рассматривали в качестве маркера интенсивности воспалительного процесса.

Исходя из предпосылки, что ХП, в первую очередь, является воспалительным процессом, а уже потом фактором риска развития РПЖ, было проведено деление больных с ХП на подгруппы: ХП без кист (без КО) и с кистами (ПНКПЖ), что позволило оценить вклад каждого варианта течения патологии ХП в развитие неоплазии. Полученные данные о концентрации факторов межклеточного ремоделирования и воспалительного ответа в разных группах больных представлены в табл. 1. В качестве меры дисперсии в группах использовали квартильный размах (IQR).

Матриксные металлопротеазы выполняют важную местную регуляторную функцию: они проводят гидролиз основных белков межклеточного матрикса. Матриксная металлопротеаза 9-го типа (ММР-9) (76,2 кДа) способствует миграции лейкоцитов. Она является ключевым звеном в организации стромы опухоли. Ее биологические характеристики обуславливают интерес исследователей к ней как к маркеру злокачественного фенотипа опухолей [9]. Учитывая, что синтез ММР-9 является индуцибельным и связан с системой белков острой фазы (в том числе TNF α) и активаторами NKT-клеток через систему рецепторов к липополисахаридам [18], важно установить ее место в процессе опухолевого роста.

В нашем исследовании для ММР-9 статистически значимые различия были выявлены между группами контроля и рака головки ПЖ (первая группа), а также между группами контроля и ХП без кистозных образований длительностью от 6 до 15 лет (третья группа). Статистически значимых различий по этому показателю между первой и третьей группами найдено не было, что указывает на выраженные изменения межклеточного матрикса, связанные, прежде всего, с продолжительным

хроническим воспалением. Данные о необходимости более детального изучения системы металлопротеиназ согласуются с опубликованными результатами исследований [14, 12, 19,], в которых указывается на диагностическую ценность и физиологическую значимость данной системы для прогнозирования исхода и течения заболеваний ПЖ.

Учитывая данные литературы [19] о возможности использования показателя ММР-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухолевого роста в ПЖ, мы проанализировали данные, полученные от пациентов с раком головки ПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без кистозных образований (вторая и третья группы соответственно) и группы контроля. Исследование показало, что для ММР-9 и ТИМР-2 существует статистически значимая связь с наличием очагов неопластического роста (табл. 2).

Дальнейший анализ данных методом post-hoc-теста Данна (Dunn-test) с применением метода Холма для коррекции р-величины показал, что изменения количества ММР-9 в сыворотке венозной крови больных первой и третьей групп достоверно отличались от данных, полученных в группе контроля (данные представлены в табл. 3). Максимальная концентрация ММР-9 определялась в группе с РПЖ. В группе ХП как с кистами, так и без кист значения данного показателя были близки за счет наличия большого диапазона значений.

При дальнейшем анализе данных о концентрации TNF α у больных максимальное среднее значение было выявлено в группе с кистами – 1,16 нг/мл, при том, что в группе контроля и группе с РПЖ эти значения составляли 1,1 и 1,05 нг/мл соответственно. Статистически значимых изменений концентрации данного показателя обнаружено не было. При этом на себя обратили внимание гетерогенные значения 25%–75% интервала и отклонения в значениях min и max. При визуализации данных на себя обратила внимание группа с РПЖ, где наблюдали низкий уровень дисперсии (0,2) значений концентрации, в то время как в других группах он составлял 0,4–0,9. Кроме того, при анализе данных дисперсии, в группе с ХП без кист четко выделяются две группы: с низкими значениями и находящимися около медианных показателей. Эта картина характерна только для данной группы больных, и требует более детального изучения. Данные о дисперсии представлены на рис. 1.

Таблица 2

Результаты теста Краскела – Уоллиса в группе больных с раком головки ПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без кистозных образований (вторая и третья группы соответственно) в сравнении с группой контроля

Показатели	χ^2	Число степеней свободы	р-величина
ММР-2	4,27	3	0,233
ММР-9	10,95	3	0,012*
ТИМР-2	8,92	3	0,030*
TNF α	2,61	3	0,46

Таблица 3

Результаты post-hoc-теста Данна (Dunn-test) для попарного сравнения концентраций MMP-9 и TIMP-2 в экспериментальных группах

Пары сравнения	Статистика	p-величина
MMP-9		
Контроль – ХП с ПНКПЖ	2,21	0,110
Контроль – ХП без КО	2,62	0,044*
Контроль – РГПЖ	3,22	0,008*
РГПЖ – ХП с ПНКПЖ	1,36	0,518
РГПЖ – ХП без КО	1,24	0,528
ХП с ПНКПЖ – ХП без КО	0,28	0,779
TIMP-2		
Контроль – ХП с ПНКПЖ	1,69	0,476
Контроль – ХП без КО	0,57	1,000
Контроль – РГПЖ	0,75	1,000
РГПЖ – ХП с ПНКПЖ	0,89	1,000
РГПЖ – ХП без КО	1,53	0,506
ХП с ПНКПЖ – ХП без КО	2,88	0,024*

*критерий статистически значимых различий $p < 0,05$.

Таким образом, мы считаем, что отсутствие статистически значимых различий между группами может свидетельствовать о том, что процесс воспаления у данных больных является неактивным.

Матриксная металлопротеаза 2-го типа (MMP-2) (72 кДа) – представитель семейства желатиназ, отвечающий за поддержание клеточного гомеостаза в зоне хронического воспаления [13].

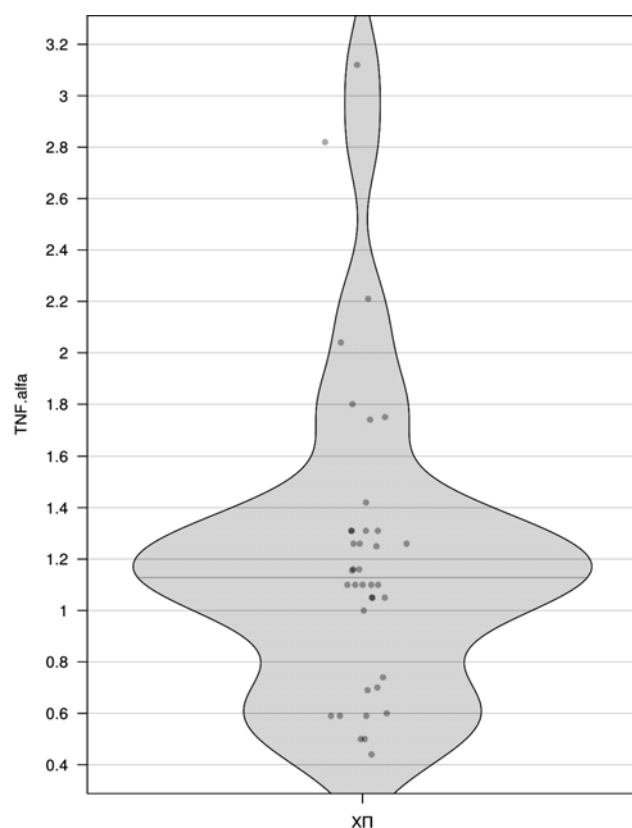


Рис. 1. Распределение значений TNF α в группе больных с ХП без кист.

Благодаря этому белку формируется зона первичного роста соединительной ткани в ответ на альтерацию и хемокиновый сигнал стромальным компонентам матрикса.

Воспалительная реакция всегда связана с изменением синтеза интегринов [20]. Между интегринными, MMP-2 и MMP-9 существует тесная взаимосвязь через систему белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B [3, 4, 5, 7, 8, 20]. В норме это защитный механизм, обеспечивающий постоянство клеточного состава в ткани. При воспалении происходит активация интегриновых рецепторов, что изменяет интенсивность синтеза клеткой молекул MMP-2 и MMP-9. В дальнейшем это приведет к росту новых клеточных элементов в очаге повреждения целостности ткани.

При опухолевом процессе активация этой же системы приводит к биодеградации нормальных защитных барьеров в зоне первичного опухолевого роста и способствует активной инвазии клеток. Таким образом, MMP-2 и MMP-9 являются косвенными маркерами степени активации системы белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B, что позволяет оценить глубину изменения в очаге воспаления и степень трансформации клеток, в нем находящихся [7, 20].

Статистически значимых различий между концентрациями MMP-2 при сравнении представленных групп найдено не было выявлено (данные представлены в табл. 2 и 3.), однако изучение данного вопроса требует продолжения.

Учитывая, факт конститутивного синтеза данного фермента в тканях, мы ожидали, что при развитии процесса в направлении «от воспаления к кисте» и далее «от кисты к опухоли» его концентрация изменится. Однако в сыворотке крови уровень MMP-2 статистически значимо не изменялся. Это ставит вопрос о том, что действие данного вещества носит местный характер и вряд ли сможет использоваться для исследования сыворотки крови. Вполне возможно, что изменение количества данного фермента можно определить в секрете и/или содержимом протока ПЖ, что является в настоящее время труднодостижимой целью в связи с травматичностью процедуры и опасностью для больного.

TIMP-2 является ингибитором MMP-2. Он также связан с перестройками межклеточных контактов в процессе приспособления органа к условиям ненормального биохимического регулирования клеточного гомеостаза [13]. Логично предположить, что его количество напрямую зависит от активности воспаления и деструкции тканей ПЖ, степени фиброгенеза и организации участков трансформации.

Исследование концентрации белка TIMP-2 показало, что наименьшая средняя концентрация была в группе ХП и ПНКПЖ, затем в группе больных, страдающих раком головки ПЖ, а максимальная – в группе ХП без кистозных образований, что является важным наблюдением для клинического применения. При сравнении групп ХП с наличием постнекротических кист и без кист обнаружено статистически значимое уменьшение концентрации TIMP-2 у пациентов с ПНКПЖ ($p = 0,024$), данные представлены в табл. 3. Этот факт свидетельствует о том, что процесс образования кисты сопровождается снижением активности межклеточного матрикса, необходимой для поддержания структуры ткани и ее полноценного физиологического ответа на внешние стимулы.

Заключение

В проведенном нами исследовании было установлено, что хронический панкреатит как воспалительная патология ПЖ характеризуется изменениями концентрации MMP-9 и TIMP-2. У больных с хроническим панкреатитом длительностью 6–15 лет повышается риск развития рака поджелудочной железы. Уровень MMP-9 можно использовать в качестве дополнительного

критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система матричных металлопротеиназ и их ингибиторов на фоне хронической воспалительной реакции, является актуальной и клинически значимой задачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокурова Л.В., Варвашина Г.Г., Дубцова Е.А., Смирнова А.В., Азафонов М.А. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита. *Лечащий врач*. 2017; 1: 62–65.
2. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J. Surg.* 2003; 27 (11): 1249–1257. DOI: 10.1007/s00268-003-7245-8.
3. Ling S., Feng T., Ji K., Tian Y., Li Y. Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review). *Oncology letters*. 2014; 7 (6): 1747–1754. DOI: 10.3892/ol.2014.2003.
4. Wu Y., Antony S., Meitzler J., Doroshov J.H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer letters*. 2014; 345 (2): 164–173. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.014.
5. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33 (1): 79–84. DOI: 10.1007/s10875-012-9847-0.
6. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*. 2010; 140 (6): 883–899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
7. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Hermoso M.A. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *Journal of immunology research*. 2014; 2014: 149185. DOI: 10.1155/2014/149185.
8. Roshani R., McCarthy F., Hagemann T. Inflammatory cytokines in human pancreatic cancer. *Cancer letters*. 2014; 345 (2): 157–163. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.014.
9. Ellenrieder V., Alber B., Lacher U., Hendl S.F. et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int. J. Cancer*. 2000; 85 (1): 14–20. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(200001)85:1<14::AID-IJC3>3.0.CO;2-O.
10. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1696–1701. DOI: 10.2741/1915.
11. Roy R., Zurakowski D., Wischhusen J., Frauenhoffer C. et al. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies. *Br. J. Cancer*. 2014; 111 (9): 1772–1779. DOI: 10.1038/bjc.2014.462.
12. Mroczko B., Lukaszewicz-Zajac M., Wereszczynska-Siemiatkowska U., Groblewska M. et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor. *Pancreas*. 2009; 38 (6): 613–618. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a488a0.
13. Kurzepa J., Mądro A., Czechowska G., Kurzepa J. et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014; 13 (6): 570–579. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60261-7.
14. Määttä M., Soini Y., Liakka A., Autio-Harmainen H. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6 (7): 2726–2734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0970.
15. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
16. PMCMR Pohlert T. (2014). The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R package, <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>.
17. yarr: A Companion to the e-Book “YaRrr!: The Pirate’s Guide to R”. R package version 0.1.1. <https://CRAN.R-project.org/package=yarr>.
18. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 48 (3): 222–272. DOI: 10.3109/10409238.2013.770819.
19. Moz S., Basso D., Padoan A., Bozzato D. et al. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 456: 24–30. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.018.
20. Stivarou T., Patsavoudi E. Extracellular Molecules Involved in Cancer Cell. *Invasion Cancers*. 2015; 7 (1): 238–265. DOI: 10.3390/cancers7010238.

Аннотация

Цель исследования: анализ изменения содержания фактора некроза опухолей (TNF α), матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММР-2 и ММР-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 2-го типа (ТИМР-2) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (ПЖ).

Материалы и методы. Обследованы 75 больных ХП и раком головки ПЖ. В крови, взятой натощак, определяли концентрации TNF α , ММР-2, ММР-9 и ТИМР-2 иммуноферментным методом. Статистический анализ различий медианных значений концентраций ММР-2, ММР-9, TNF α и ТИМР-2 при различных заболеваниях ПЖ и в контроле проводили с помощью теста Краскела – Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов осуществляли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты stats, RCMR, ggplot2). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение количества ММР-9 в сыворотке крови пациентов с раком ПЖ и больных ХП без кистозных образований с длительностью ХП 6–15 лет по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий между выделенными группами по концентрации ММР-2 и TNF α найдено не было. При сравнении групп ХП с формированием постнекротических кист поджелудочной железы (ПНКПЖ) и ХП без кистозных образований обнаружено достоверное уменьшение концентрации ТИМР-2 у пациентов с ПНКПЖ ($p = 0,024$).

Заключение. В проведенном нами исследовании было установлено, что хронический панкреатит как воспалительная патология ПЖ характеризуется изменениями концентрации ММР-9 и ТИМР-2. У больных с хроническим панкреатитом длительностью 6–15 лет повышается риск развития рака поджелудочной железы. Уровень ММР-9 можно использовать в качестве дополнительного критерия при разработке стратегии прогноза рака ПЖ. Изучение таких показателей, как система матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов на фоне хро-

нической воспалительной реакции, является актуальной и клинически значимой задачей.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, матриксные металлопротеиназы.

Сведения об авторах:

Варванина Галина Григорьевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия; e-mail: varvaninag@mail.ru;

Винокурова Людмила Васильевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия; e-mail: vinokurova52@mail.ru;

Смирнова Анна Вячеславна – научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; лаборатория лучевых и радионуклидных технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Каширское шоссе 23, г. Москва, 115478, Россия; e-mail: smirnova@mail.ru.

Гуляев Андрей Сергеевич – научный сотрудник лаборатории организации генома ФГБУН ИБГ РАН; г. Москва, ул. Вавилова, 34/5; e-mail: guliaev@genebiology.ru; заведующий экспериментальной клиникой лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия;

Дубцова Елена Анатольевна – д.м.н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия, e-mail: e.dubtsova@mknc.ru;

Носкова Карина Кадиевна – к.м.н., заведующая научно-диагностическим отделом ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия; e-mail: k.noskova@mknc.ru;

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия; e-mail: d.bordin@mknc.ru;

Для контактов:

Варванина Галина Григорьевна, e-mail: varvaninag@mail.ru.

Как цитировать:

Варванина Г.Г., Винокурова Л.В., Смирнова А.В., Гуляев А.С., Дубцова Е.А., Носкова К.К., Бордин Д.С. Факторы ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 42–48.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 21.22.2017

Factors of remodeling of the intercellular matrix in the diagnosis of pancreatic diseases

G.G. Varvanina¹, L.V. Vinokurova¹, A.V. Smirnova^{1,2}, A.S. Gulyaev^{1,3}, E.A. Dubtsova¹, K.K. Noskova¹, D.S. Bordin¹¹Moscow Clinical Scientific Center, ²Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, named after N.N. Blokhin, ³Institute of Gene Biology, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the changes in the content of tumor necrosis factor (TNF α), matrix metalloproteinases type 2 and type 9 (MMP-2 and -9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 2 (TIMP-2) in the serum of patients with chronic Pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PZ).

Materials and methods. A total of 75 patients with HP and RV head cancer were examined. In the blood taken on an empty stomach, the concentrations of TNF α , MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 were determined by an enzyme immunoassay. A statistical analysis of the differences in median concentrations of MMP-2, MMP-9, TNF α , and TIMP-2 in various diseases of the prostate and in the control was performed using the Kruskal-Wallis test, and Dann's post-hoc test with the Hill correction was used for multiple pairwise comparisons. All calculations and visualization of the results in a computer environment for statistical calculations R (packages stats, PMCMR, ggplot2). Differences between the groups were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. A statistically significant increase in the number of MMP-9 in the blood serum of patients with pancreatic cancer and patients with CP without cystic lesions with a CP duration of 6 to 15 years compared with the control group was revealed. There were no statistically significant differences between the isolated groups for the concentration of MMP-2, TNF α was not found. Comparing the groups of CP with the formation of postnecrotic pancreatic cysts (PNCPH) and CP without cystic lesions, a significant decrease in the TIMP-2 concentration was found in patients with PNCPH ($p = 0.024$).

Conclusion. In our study, it was found that chronic pancreatitis as an inflammatory pathology of the prostate is characterized by changes in the concentration of MMP-9 and TIMP-2. Patients with chronic pancreatitis lasting 6-15 years increase the risk of developing pancreatic cancer. The level of MMP-9 can be used as an additional criterion in developing a strategy for the prediction of pancreatic cancer. The study of such indicators as the system of matrix metalloproteinases and their inhibitors against a background of chronic inflammatory reaction is an actual and clinically significant task

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, matrix metalloproteinases.

REFERENCES

1. Vinokurova L.V., Varvina G.G., Dubtsova E.A., Smirnova A.V., Agafonov M.A. Peculiarities of enzyme replacement therapy of alcoholic pancreatitis. *Lechshyi vrach*. 2017; 1: 62–65 (Russian).
2. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences. *World J. Surg*. 2003; 27 (11): 1249–1257. DOI: 10.1007/s00268-003-7245-8.
3. Ling S., Feng T., Ji K., Tian Y., Li Y. Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review). *Oncology letters*. 2014; 7 (6): 1747–1754. DOI: 10.3892/ol.2014.2003.
4. Wu Y., Antony S., Meitzler J., Doroshov J.H. Molecular mechanisms underlying chronic inflammation-associated cancers. *Cancer letters*. 2014; 345 (2): 164–173. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.014.
5. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. *Journal of clinical immunology*. 2013; 33 (1): 79–84. DOI: 10.1007/s10875-012-9847-0.
6. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell*. 2010; 140 (6): 883–899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
7. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Herosmo M.A. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *Journal of immunology research*. 2014; 2014: 149185. DOI: 10.1155/2014/149185.
8. Roshani R., McCarthy F., Hagemann T. Inflammatory cytokines in human pancreatic cancer. *Cancer letters*. 2014; 345 (2): 157–163. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.014.
9. Ellenrieder V., Alber B., Lacher U., Hendler S.F. et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression. *Int. J. Cancer*. 2000; 85 (1): 14–20. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(20000101)85:1<14::AID-IJC3>3.0.CO;2-O.
10. Malesud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front. Biosci*. 2006; 11: 1696–1701. DOI: 10.2741/1915.
11. Roy R., Zurakowski D., Wischhusen J., Frauenhoffer C. et al. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies. *Br. J. Cancer*. 2014; 111 (9): 1772–1779. DOI: 10.1038/bjc.2014.462.
12. Mroczo B., Lukaszewicz-Zajac M., Wereszczynska-Siemiatkowska U., Groblewska M. et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor. *Pancreas*. 2009; 38 (6): 613–618. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181a488a0.
13. Kurzepa J., Mądro A., Czechowska G., Kurzepa J. et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014; 13 (6): 570–579. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60261-7.
14. Määttä M., Soimi Y., Liakka A., Autio-Harmainen H. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6 (7): 2726–2734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0970.
15. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
16. PMCMR Pohlert T. (2014). The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R package, <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>.
17. *yarr*: A Companion to the e-Book "YaRrr!: The Pirate's Guide to R". R package version 0.1.1. <https://CRAN.R-project.org/package=yarr>.
18. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 48 (3): 222–272. DOI: 10.3109/10409238.2013.770819.
19. Moz S., Basso D., Padoan A., Bozzato D. et al. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus. *Clin. Chim. Acta*. 2016; 456: 24–30. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.018.

20. *Stivarou T., Patsavoudi E.* Extracellular Molecules Involved in Cancer Cell Invasion *Cancers*. 2015; 7 (1): 238–265. DOI: 10.3390/cancers7010238.

Authors:

Varvanina Galina G. – DSc, Senior Researcher at the Laboratory of Scientific and Diagnostic Studies of the Bashkir Scientific and Technical Center of Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia, e-mail: varvaninag@mail.ru.

Vinokurova Lyudmila V. – DSc, Leading Research Assistant of the Department of Pathology of the Pancreas and Biliary Diseases of Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia, e-mail: vinokurova52@mail.ru.

Smirnova Anna V. – Researcher at the Preclinical Research Laboratory of Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia; Laboratory of Radiation and Radionuclide Technologies in Experimental Oncology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, named after N.N. Blokhin, 23, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia, e-mail: smirn-ova@mail.ru.

Gulyaev Andrey S. – Research Officer of the Genome Organization Laboratory of Institute of Gene Biology, 34/5, Vavilova street, Moscow, 119334, Russia; Head of the Experimental Clinic of the Preclinical Research Laboratory of the City Clinical Hospital of the Moscow

Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia. e-mail: guliaev@genebiology.ru.

Dubtsova Elena A. – DSc, Head of the Department of Pathology of the Pancreas and Bile Duct of the Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia, e-mail: e.dubtsova@mknc.ru.

Noskova Karina K. – PhD, Head of the Scientific and Diagnostic Department of Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia, e-mail: k.noskova@mknc.ru.

Bordin Dmitry S. – DSc, Head of the Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract of Moscow Clinical Scientific Center, 86, Enthusiastov highway, Moscow, 111123, Russia, e-mail: d.bordin@mknc.ru.

Corresponding author:

Varvanina Galina G., e-mail varvaninag@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Varvanina GG, Vinokurova LV, Smirnova AV, Gulyaev AS, Dubtsova EA, Noskova KK, Bordin DS Factors of remodeling of the intercellular matrix in the diagnosis of pancreatic diseases. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017; (2): 42–48.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37—002.2 / —006.6—036.3

Получена 01.03.2017

Диагностическая и лечебная тактика при кистах поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита

А.П. Кошель^{1,2}, Е.С. Дроздов³¹Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича, Томск, ²Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Северск,³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Введение

В связи с широким внедрением методик диагностики с высокой разрешающей способностью (УЗИ экспертного класса, КТ, МРТ, ЭУС), частота выявления кистозных поражений поджелудочной железы в настоящее время возрастает. Распространенность обнаружения кистозных образований поджелудочной железы составляет около 10% и может достигать 30% у пациентов старше 70 лет [1, 2].

По этиологии все кистозные образования поджелудочной железы можно разделить на опухолевые и неопухолевые кисты [3].

Наиболее частым представителем неопухолевых кист являются панкреатические псевдокисты, которые, как правило, возникают вследствие острого или хронического панкреатита, либо травмы [4].

Основными гистологическими подтипами опухолевых кистозных образований являются серозные кистозные неоплазии (SCN), внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии (IPMNs) и муцинозные кистозные неоплазии (MCN), на долю которых приходится около 90% опухолевых кистозных образований [4, 5, 6]. К более редким кистозным новообразованиям относятся солидные псевдопапиллярные неоплазии (опухоль Frantz – Gruber), кистозные панкреатические эндокринные неоплазии, кистозные протоковые аденокарциномы и ацинарно-клеточные цистаденомы. Все кистозные неоплазии поджелудочной железы считаются злокачественными или предраковыми, за исключением SCN, которые почти всегда доброкачественные [7].

Диагностика кистозных образований поджелудочной железы, несмотря на кажущуюся простоту, представляет собой сложную проблему. По мнению ряда авторов, должны применяться диагностические алгоритмы, оценивающие анамнестические данные, клиническую картину, лабораторные показатели, а также комплекс инструментальных исследований, включая инвазивные (ЭУС, ЭРХПГ) и не инвазивные (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ) методики, для подбора дифференцированной лечебной тактики, чтобы, с одной стороны, не пропустить потенциально злокачественное или злокачественное кистозное образование, а с другой стороны, не допустить необоснованных инвазивных методик лечения [8, 9, 10, 11, 12].

Тактика ведения пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы остается спорной по нескольким причинам: 1) сложность в некоторых ситуациях дифференциальной диагностики между опухолевыми и неопухолевыми кистозными образованиями; 2) не операционная гистологическая диагностика является не точной примерно у 25% пациентов; 3) оперативные вмешательства на поджелудочной железе связаны с существенным риском осложнений и смертности.

Рекомендованная ранее агрессивная хирургическая тактика у пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы, с проведением рутинных оперативных вмешательств всем таким пациентам, по мнению ряда авторов и по нашему опыту, в настоящее время не применима [13, 14, 15]. На современном этапе развития медицины необходим более избирательный (персонифицированный) подход в выборе тактики лечения данных пациентов, с применением не только хирургического, а также консервативного и мини-инвазивного лечения [16, 17, 19].

Цель исследования

Целью настоящей работы является обоснование выбора оптимальной тактики лечения пациентов с кистами поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита.

Материалы и методы

В работе проведено простое ретроспективно-проспективное исследование результатов лечения пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным образованием кисты поджелудочной железы, находившихся на лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им Г.К. Жерлова» (до 2013 г. НИИ гастроэнтерологии СибГМУ) за период с 2008 по 2015 гг.

Всего были обследованы и пролечено 58 пациентов (31 (53,4%) мужчина и 27 (46,6%) женщин) в возрасте от 26 до 73 лет, средний возраст (48,9 ± 1,9) года (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наибольшее число пациентов с кистами при хроническом панкреатите встречалось в группах от 41 года до 50 лет и от 51 года до 60 лет (соответственно 32,8% и 39,7%). Ожидаемо меньше кист было в возрастной группе до 40 и более 60 лет.

Таблица 1

Распределение пациентов с кистами поджелудочной железы в зависимости от пола и возраста

	N	Возраст (лет)									
		20–30		31–40		41–50		51–60		старше 60 лет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	31	1	3,2	5	16,1	12	38,7	9	29	4	12,9
Женщины	27	0	0	2	7,4	7	25,9	14	51,9	4	14,8
Итого	58	1	1,7	7	12,1	19	32,8	23	39,7	8	13,8

Длительность заболевания

Пол/длительность заболевания	Кол-во	Менее 6 мес		6–12 мес		1–3 года		Более 3 лет	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	31	5	16,1	7	22,6	9	29	10	32,3
Женщины	27	4	14,8	5	18,5	7	25,9	11	40,8
Всего	58	9	15,5	12	20,7	16	27,6	21	36,2

В лечении применялись консервативные, пункционные методики и различные варианты оперативных вмешательств. 7 пациентов были пролечены по двум и более методикам.

Только консервативные методики лечения были применены у 8 (13,8%) пациентов, пункционные методики были использованы в 13 (22,4%) случаях, различные методики оперативных вмешательств выполнены у 23 (39,7%) пациентов.

По локализации кисты распределились следующим образом: в головке – 25 (43,1%), в хвосте – 16 (27,6%), кисты, занимающие 2 и более отдела, встретились у 9 (15,5%) больных, в теле кисты были обнаружены у 8 (13,8%) пациентов.

Размер кист варьировал от 1,4 до 20 см ($M=(8,0 \pm 0,8)$ см).

Оценка связи кистозных образований с протоковой системой поджелудочной железы проводилась по различным по методикам: при помощи трансабдоминального УЗИ, эндосонографического исследования, МРТ, интраоперационного исследования.

По длительности заболевания пациенты были разделены на следующие группы: с анамнезом заболевания менее 6 месяцев, от 6 месяцев до 1 года, от 1 года до 3 лет и более 3 лет.

Длительность течения хронического панкреатита у пациентов с кистами составила от 3 до 56 мес. (табл. 2).

Как видно из приведенной таблицы № 2, средняя длительность заболевания составила ($26,0 \pm 14,4$) мес у мужчин и ($27,5 \pm 13,3$) мес у женщин.

Всем больным в дооперационном периоде проводилось комплексное обследование, включающее лабораторные (общий анализ крови; биохимический анализ крови; коагулограмма; общий анализ мочи; копрограмма; фекальная эластаза; групповая и резус принадлежность; RW) и инструментальные (рентгенография; ультрасонография; эндоскопия; эндоскопическая ультрасонография; МСКТ или МРТ) исследования.

На основании проведенных исследований определена чувствительность, специфичность и общая точность различных диагностических методов в определении связи кисты с протоковой системой, а также в степени нарушений функции внешней секреции поджелудочной железы (табл. 3).

Оценка болевого синдрома проводилась по ЦШБ (цифровая шкала боли), на основании этой шкалы пациенты были разделены на 2 группы:

– боль тип А (0–5 баллов по ЦШБ): непродолжительные приступы боли с длительностью менее 10 дней на фоне длительных безболевыми периодами;

– боль тип В (6–10 баллов по ЦШБ): боли носят продолжительный или постоянный характер, более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес.

Результаты исследования

Изначально попытка консервативного лечения была предпринята у 23 (39,7%) пациентов, из них мужчин 15, женщин 8. Средний возраст пациентов составлял ($49,7 \pm 3,6$) года, возраст мужчин ($49,6 \pm 3,1$) года, женщин – ($49,8 \pm 8,6$) года. Размер кистозных образований был от 7 мм до 79 мм, средний размер – ($38,4 \pm 6,9$) мм.

Положительный эффект от консервативного лечения наблюдался в 3 случаях (13,04%). Размер кист колебался в пределах от 12 мм до 42 мм ($M=(28 \pm 6,2)$ мм). Диапазон уменьшения размера кистозных образований составлял от 12 до 35 мм, в среднем ($26,8 \pm 5,1$) мм – ($54,5 \pm 6,7$)%. У 2 пациентов наблюдался не выраженный болевой синдром (боль типа А), и только в 1 случае пациент предъявлял жалобы на выраженный болевой синдром (боль типа В). Сроки заболевания у всех пациентов составляли от 6 до 12 месяцев. Ни в одном из вышеперечисленных случаев не было доказанной связи кисты с протоковой системой поджелудочной железы, а также не описывалось выраженных изменений в ткани поджелудочной железы.

Пункционная методика лечения

Общее количество пролеченных пациентов при помощи данной методики составляло 23 (39,7%), из них мужчин 15 и 8 женщин, в том числе 6 пациентов после неэффективного консервативного лечения. Средний возраст пациентов, пролеченных при помощи данной методики, составлял ($48,6 \pm 5,3$) года, возраст мужчин ($43,3 \pm 2,7$) года, женщин – ($51,7 \pm 8,2$) года. Количество отделяемого, которое было получено при пункциях, колебалось в пределах от 20,0 до 450,0 мл ($M=(251,9 \pm 37)$ мл). Размер кистозных образований колебался в пределах от 38 до 180 мм, $M=(125,1 \pm 9,7)$ мм. После проведения пункционного вмешательства размер остаточных кистозных образований колебался в пределах от 0 мм до 97 мм, средний размер кист после пункции составлял ($29,4 \pm 9,5$) мм.

Во всех случаях пункцию кисты осуществляли чрескожно и трангастрально, под контролем УЗИ, с помощью биопсийной иглы Sanocan G21 *160 мм. Использовали ультразвуковой аппарат AccuvixXQ – Medison (Корея), с частотой конвексного датчика

Таблица 3

Связь кисты с протоковой системой поджелудочной железы

Метод исследования	Чувствительность	Специфичность	Общая точность
«Стандартная» трансабдоминальная ультрасонография	66,7%	68,8%	70,0%
Ультрасонография с 3D реконструкцией	76,2%	78,6%	77,8%
ЭУС	83,3%	85,7%	84,2%
ЭРХПГ	83,3%	80,0%	81,8%
КТ и МРТ	88,9%	90,0	88,9%

Варианты оперативных вмешательств при кистах поджелудочной желез

	N	Дренирование				Резекция ПЖ	
		Внутреннее		Наружное		абс.	%
		абс.	%	абс.	%		
Мужчины	23	15	65,2	1	4,4	7	30,4
Женщины	16	11	68,75	1	6,25	4	25
Всего:	39	26	66,7	2	5,1	11	28,2

пункционной насадкой 2–5 МГц, специализированного мульти-частотного датчика конвексного объемного датчика – 4–8 МГц.

При цитологическом исследовании полученного материала ни в одном из случаев не было данных, говорящих о злокачественном процессе.

Эффективным пункционное лечение было в 14 (52,9%) наблюдениях. Размер кист колебался от 38 до 52 мм, $M = (42,8 \pm 2,6)$ мм. После проведенного лечения пациенты субъективно отмечали исчезновение болевого синдрома. Все пациенты из данной группы были с длительностью заболевания не более 2 лет, с невыраженным болевым синдромом (боль тип А), без признаков протоковой гипертензии; по данным УЗИ и МРТ внутреннее содержимое кист было однородным. При контрольных обследованиях в сроки до 5 лет данных, свидетельствующих о рецидиве кистозных образований, обнаружено не было. Стоит отметить, что в данной группе у всех пациентов было доказанное отсутствие связи с протоковой системой.

Ни в одном из случаев с доказанной связью с протоковой системой поджелудочной железы не удалось добиться положительного эффекта от проведенного пункционного лечения. В эту группу вошли 9 (39,1%) пациентов. Из них 6 пациентам в дальнейшем проведено оперативное вмешательство, три пациента отказались от проведения оперативного вмешательства. Среди прооперированных пациентов в 5 случаях была выполнена цистэнтэростомия в модификации клиники, в одном – дистальная резекция поджелудочной железы.

Оперативное лечение

Всего оперативные вмешательства были выполнены у 39 (67,2%) пациентов. Все операции были выполнены с применением методик, разработанных проф. Г.К. Жерловым. Размер кистозных образований колебался в пределах от 20 мм до 200 мм, средний размер составлял $(82,8 \pm 8,0)$ мм. Оперативные вмешательства разделялись на дренирующие и резекционные в различных модификациях (табл. 4).

Внутреннее дренирование выполнялось в различных модификациях: цистэюноанастомоз в 15 случаях (57,7%), панкреатогастроанастомоз в 6 (23,1%), панкреатэюноанастомоз – в 5 (19,2%).

Резекционные методики включали в себя: дистальную резекцию поджелудочной железы в 6 случаях (54,5%), пилоросохранную панкреатодуоденальную резекцию (ППДР) в 3 случаях (27,3%), поперечную резекцию поджелудочной железы в 1 случае (9,1%) и резекцию/иссечение кисты в 1 случае (9,1%).

Наружное дренирование выполнялось как по открытой, так и по лапароскопической методикам. Выполнено 2 оперативных вмешательства, 1 случай лапароскопического и 1 случай открытого наружного дренирования.

Всего в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано 23 осложнения у 8 пациентов, что составило 20,5%, при этом у нескольких пациентов имели место 2 и более осложнений.

В структуре послеоперационных осложнений наиболее часто – в 7 случаях – встречался плеврит. Все пациенты пролечены консервативно. Следующим по частоте осложнением было нарушение моторных функций органов желудочно-кишечного тракта (замедление эвакуации из желудка, парезы кишечника) различной степени выраженности (4 случая). Летальных исходов не было (табл. 5).

Средняя продолжительность госпитализации у пациентов после резекции поджелудочной железы составила $(11,3 \pm 1,5)$ сут., в группе дренирующих операций $(9,7 \pm 1,9)$ сут. Однако стоит отметить, что, не смотря на высокую эффективность оперативного лечения, количество осложнений в данной группе пациентов было высоким.

В отдаленные сроки после операции (2 года и более) были обследованы 28 пациентов. Рецидив заболевания отсутствовал у 25 (89,3%) пациентов. Из них в 15 (60%) случаях выполнены дренирующие операции (в том числе цистэюностомия 10, панкреатэюностомия 2, поперечная резекция поджелудочной железы с панкреатэюностомией 1, панкреатогастростомия 2).

Таблица 5

Осложнения оперативного лечения кист поджелудочной железы

Вид осложнения	n		Резекция поджелудочной железы	Дренирование	
	Абс.	%		внутренне	наружное
Плеврит	7	21	5	2	0
Моторные нарушения органов ЖКТ	4	12	0	4	0
Анемия, требующая гемотрансфузии	3	8	3	0	0
Гематома шва	3	8	0	3	0
Длительно отделяемое по дренажам	2	6	1	1	0
Поддиафрагмальная гематома	2	6	2	0	0
Наружный желчный свищ	1	3	0	1	0
Абсцесс области ложа удаленного хвоста поджелудочной железы	1	3	1	0	0
Всего:	23	67	12	11	0

Выбор способа лечения кисты поджелудочной железы

Показатель	Значения	Способ лечения			
		консервативное	пункционное	дренирование	резекция
Размер кисты	до 5 см	+	+		
	5-10 см		+	++	
	Более 10 см			+	++
Длительность анамнеза	До года	+	+		
	1-5 лет		+	+	
	Более 5 лет			+	++
Связь с вирсунговым протоком	Есть			+	++
	Нет	+	+		
	Сомнительная		+	++	+++
Выраженность болевого синдрома	А	+	+	+	+
	В		+	++	+++
Наличие перегородок в полости кисты	Есть				+++
	Нет	+	++	+++	

В 10 (40%) случаях выполнены резекционные вмешательства (дистальная резекция в 6 случаях, ПДР 3, удаление кисты 1).

У всех пациентов с рецидивом заболевания ($n = 3$) ранее были выполнены различные варианты дренирующих операций: панкреатогастростомия (1), наружное дренирование (2). Возникший рецидив заболевания потребовал выполнения повторных оперативных вмешательств. В двух случаях выполнены дистальная и пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция. У одного пациента после ранее выполненного наружного дренирования выполнено формирование цистоюноанастомоза. После проведенного повторного оперативного лечения при контрольном обследовании рецидива заболевания не было выявлено.

Обсуждение

По данным нашего исследования лечение пациентов с кистами на фоне хронического панкреатита представляет собой сложную задачу. Консервативное лечение малоэффективно и может быть назначено в качестве «стартовой» терапии у пациентов с короткой продолжительностью заболевания, небольшими размерами кисты, отсутствием связи кисты с протоком поджелудочной железы и невыраженным болевым синдромом (боль типа А).

Пункционное лечение может быть эффективно у пациентов с небольшой (не более 2–3 лет) продолжительностью заболевания, размером кистозных образований не более 5 см, однородным внутренним содержимым кисты, при условии отсутствия связи полости кисты с вирсунговым протоком.

Доказанная связь кисты с панкреатическим протоком является показанием для иссечения (резекции) кисты, альтернативой резекции может стать внутреннее дренирование (цистогастроили цистоэнтероанастомоз). Аналогичные вмешательства выполняются при наличии перегородок в просвете кисты. В том случае, когда связь кисты с протоком установить не удается, следует ориентироваться на другие показатели (длительность анамнеза, размеры кисты, выраженность болевого синдрома).

Выраженный болевой синдром (боль типа В) чаще является плохим прогностическим признаком для проведения консервативного или пункционного лечения. Оптимальным вмешательством в данном случае является выполнение внутреннего дренирования кисты или резекции поджелудочной железы.

Независимо от этиологии кисты обязательным считаем проведение цитологического исследования полученного материала для исключения неопластического характера кистозного образования, по возможности с определением уровня РЭА (раковоэмбрионального антигена), а также генетического исследования (определение мутации гена Kras). При наличии связи кисты с протоковой системой проведение пункционного лечения считаем не целесообразным (табл. 6).

Вместе с тем, по нашему мнению, а также, по мнению ряда авторов, оперативное лечение, несмотря на свою высокую эффективность, не должно рассматриваться как рутинная методика лечения для пациентов с кистами поджелудочной железы, в том числе в исходе хронического панкреатита.

Заключение

Таким образом, выбор способа лечения кисты поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита представляет собой сложную и не до конца решенную задачу. В выборе показаний для того или иного метода лечения следует учитывать ряд факторов, в том числе длительность заболевания, размеры кисты, выраженность болевого синдрома, наличие связи с вирсунговым протоком, наличие в просвете кисты перегородок, а также результаты цитологического исследования. Только в результате комплексного подхода в определении стратегии и тактики лечения можно достичь удовлетворительных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kimura W., Nagai H., Kuroda A. et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. Int. J. Pancreatol. 1995; 18: 197–206. DOI: 10.1007/BF02784942.
2. Lee K.S., Sekhar A., Rofsky N.M., Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. Am. J. Gastroenterol. 2010; 105: 2079–2084. DOI: 10.1038/ajg.2010.122.
3. Kosmahl M., Pauser U., Peters K. et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. Virchows Arch. 2004; 445: 168–178. DOI: 10.1007/s00428-004-1043-z.
4. Brugge W.R., Lauwers G.Y., Sahani D. et al. Cystic neoplasms of the pancreas. New England Journal of Medicine. 2004; 351 (12): 1218–1226.
5. Adsay N.V., Klimstra D.S. Compton C.C. Cystic lesions of the pancreas. Introduction. Semin Diagn Pathol. 2000; 17: 1–6.

6. *Sahani D.V., Kadavigere R., Saokar A., Fernandez C.C., Brugge W.R., Hahn P.F.* Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*. 2005; 25: 1471e84. DOI: 10.1148/rg.256045161.
7. *Pyke C.M., van Heerden J.A., Colby T.V., Sarr M.G., Weaver A.L.* The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas: clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann. Surg.* 1992; 215: 132–139.
8. *Hutchins G.F., Draganov P.V.* Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 48–54. DOI: 10.3748/wjg.15.48.
9. *Jenssen C., Kahl S.* Management of incidental pancreatic cystic lesions. *Viszeralmedizin*. 2015; 31: 14–24. DOI: 10.1159/000375282.
10. *Lee L.S., Clancy T., Kadiyala V. et al.* Interdisciplinary management of cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 513163. DOI: 10.1155/2012/513163.
11. *Plichta J.K., Brosius J.A., Pappas S.G. et al.* The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas. *HPB Surg.* 2015; 2015: 791704. DOI: 10.1155/2015/791704.
12. *Zhang X.-P., Yu Z.-X., Zhao Y.-P., Dai M.-H.* Current perspectives on pancreatic serous cystic neoplasms: Diagnosis, management and beyond. *World J. Gastrointest. Surg.* 27 de marzo de 2016; 8 (3): 202–211. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i3.202.
13. *Fernandez-del Castillo C., Targarona J., Thayer S.P. et al.* Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch. Surg.* 2003; 138: 427–433. DOI: 10.1001/archsurg.138.4.427.
14. *Horvath K.D., Chabot J.A.* An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am. J. Surg.* 1999; 178: 269–274.
15. *Siech M., Tripp K., Schmidt-Rohlfing B., Mattfeldt T., Widmaier U., Gansauge F. et al.* Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch/ Surg.* 1998; 383: 56–61.
16. *Лукашевич Г.Н., Кеция С.С., Алибеков А.З.* Современный подход к лечению кист поджелудочной железы. Сборник тезисов VIII всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ. Самара; 2014. P. 388–390.
17. *Allen P.J., Jaques D.P., D'Angelica M. et al.* Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (8): 970–977.
18. *Spinelli K.S., Fromwiller T.E., Daniel R.A., Kiely J.M., Nakeeb A., Komorowski R.A. et al.* Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann. Surg.* 2004; 239: 651e9.
19. *Walsh R.M., Vogt D.P., Henderson J.M. et al.* Natural history of indeterminate pancreatic cysts. *Surgery*. 2005; 138: 665–670. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.019.

Аннотация

Цель исследования: Обосновать выбор оптимальной тактики лечения пациентов с кистами поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита.

Материалы и методы. Проведен ретроспективно-проспективный анализ лечения 58 больных (возраст от 26 до 73 лет, 31 (53,4%) мужчина и 27 (46,6%) женщин) с хроническим панкреатитом, осложненным образованием кисты поджелудочной железы.

Результаты. Консервативные методики лечения были применены в 8 (13,8%) случаях, пункционные методики были использованы в 19 (32,8%) случаях, различные методики оперативных вмешательств выполнены у 31 (53,4%) пациента. Эффективным консервативное лечение было в 3 (37,5%) случаях, пункционное лечение – у 7 (36,8%), оперативное – у 28 (90,3%) пациентов.

Заключение. На основании полученных данных в клинике разработан алгоритм для выбора тактики лечения пациентов с кистами поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита.

Ключевые слова: кисты поджелудочной железы, алгоритм, лечение, диагностика.

Авторы:

Кошель Андрей Петрович – д.м.н., профессор, гл. врач ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3», зав. кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф СибГМУ (г. Томск, Томская обл.), ул. Нахимова, 3, Томск, 634045, Россия. e-mail: apk@gastro.tomsk.ru;

Дроздов Евгений Сергеевич – врач-онколог ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», соискатель кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф СибГМУ (г. Томск, Томская обл.), пр. Ленина, 115, Томск, 634050, Россия. e-mail: johnastro@list.ru.

Для контактов:

Кошель Андрей Петрович, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru.

Как цитировать:

Кошель А.П., Дроздов Е.С. Диагностическая и лечебная тактика при кистах поджелудочной железы в исходе хронического панкреатита. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; (2): 49–54.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 01.03.2017

Diagnostic and treatment tactics in patients with pancreatic cystic lesion in the outcome of chronic pancreatitis

Koshel A.P.^{1,2}, Drozdov E.S.³¹City Clinical Hospital № 3 named. B.I. Alperovich, Tomsk, ²Medical Center. G.K. Zherlova, Seversk, ³Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

Abstract

Objective: To substantiate the choice of the optimal treatment strategy for patients with pancreatic cysts on the background of chronic pancreatitis. A retrospective-prospective analysis of the treatment of 58 patients (31 (53.4%) men and 27 (46.6%) women, from 26 to 73 years) with chronic pancreatitis complicated by the formation of cystic lesion was done. Conservative treatment have been applied in 8 (13.8%) cases, the puncturing technique was used in 19 (32.8%) cases, various surgeries performed in 31 (53.4%) patients. Effective conservative treatment was in 3 (37.5%) cases, puncture treatment in 7 (36.8%), surgical in 28 (90.3%). Based on the findings in the clinic developed an algorithm to choose the tactics of treatment of patients with pancreatic cysts in the outcome of chronic pancreatitis.

Keywords: pancreatic cysts, the algorithm, treatment, diagnosis

REFERENCES

1. Kimura W., Nagai H., Kuroda A. et al. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int. J. Pancreatol.* 1995; 18: 197–206. DOI: 10.1007/BF02784942.
2. Lee K.S., Sekhar A., Rofsky N.M., Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2079–2084. DOI: 10.1038/ajg.2010.122.
3. Kosmahl M., Pauser U., Peters K. et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* 2004; 445: 168–178. DOI: 10.1007/s00428-004-1043-z.
4. Brugge W.R., Lauwers G.Y., Sahani D. et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *New England Journal of Medicine.* 2004; 351 (12): 1218–1226.
5. Adsay N.V., Klimstra D.S. Compton CC. Cystic lesions of the pancreas. *Introduction. Semin Diagn Pathol.* 2000; 17: 1–6.
6. Sahani D.V., Kadavigere R., Saokar A., Fernández C.C., Brugge W.R., Hahn P.F. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics.* 2005; 25: 1471e84. DOI: 10.1148/rg.256045161.
7. Pyke C.M., van Heerden J.A., Colby T.V., Sarr M.G., Weaver A.L. The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas: clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann. Surg.* 1992; 215: 132–139.
8. Hutchins G.F., Draganov P.V. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 48–54. DOI: 10.3748/wjg.15.48.
9. Jenssen C., Kahl S. Management of incidental pancreatic cystic lesions. *Viszeralmedizin.* 2015; 31: 14–24. DOI: 10.1159/000375282.
10. Lee L.S., Clancy T., Kadiyala V. et al. Interdisciplinary management of cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 513163. DOI: 10.1155/2012/513163.
11. Plichta J.K., Brosius J.A., Pappas S.G. et al. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas. *HPB Surg.* 2015; 2015: 791704. DOI: 10.1155/2015/791704.
12. Zhang X.-P., Yu Z.-X., Zhao Y.-P., Dai M.-H. Current perspectives on pancreatic serous cystic neoplasms: Diagnosis, management and beyond. *World J. Gastrointest. Surg.* 27 de marzo de 2016; 8 (3): 202–211. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i3.202.
13. Fernandez-del Castillo C., Targarona J., Thayer S.P. et al. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch. Surg.* 2003; 138: 427–433. DOI: 10.1001/archsurg.138.4.427.
14. Horvath K.D., Chabot J.A. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am. J. Surg.* 1999; 178: 269–274.
15. Siech M., Tripp K., Schmidt-Rohlfing B., Mattfeldt T., Widmaier U., Gansauge F. et al. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch/ Surg.* 1998; 383: 56–61.
16. Lukashovich G.N., Keshchyan S.S., Alibekov A.Z. A modern approach to the treatment of pancreatic cysts // Collection of theses of the VIII All-Russian Conference of General Surgeons with international participation, dedicated to the 95th anniversary of SamGMU. Samara; 2014. P. 388–390 (Russian).
17. Allen P.J., Jaques D.P., D'Angelica M. et al. Cystic lesions of the pancreas: selection criteria for operative and nonoperative management in 209 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (8): 970–977.
18. Spinelli K.S., Fromwiller T.E., Daniel R.A., Kiely J.M., Nakeeb A., Komorowski R.A. et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann. Surg.* 2004; 239: 651e9.
19. Walsh R.M., Vogt D.P., Henderson J.M. et al. Natural history of indeterminate pancreatic cysts. *Surgery.* 2005; 138: 665–670. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.019.

Authors:

Koshel Andrey P. – DSc, Professor, Chief of medicine “City clinical hospital № 3”, the Head of Department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents SSMU (Tomsk, Tomsk region), 3, Nakhimova street, Tomsk, 634045, Russia. e-mail: apk@gastro.tomsk.ru;

Drozdov Evgeny S. – oncologist “Tomsk Regional Oncology Clinic”, competitor of the Department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents SSMU (Tomsk, Tomsk region). 115, Lenin Ave. Tomsk, 634050, Russia; e-mail: johnacro@list.ru.

Corresponding author:

Koshel Andrey P. e-mail: apk@gastro.tomsk.ru

Suggested citation for this article:

Koshel A.P., Drozdov E.S. Diagnostic and treatment tactics in patients with pancreatic cystic lesion in the outcome of chronic pancreatitis. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017; (2): 49–54.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.24-007.272:616.379-002.2] 616.15

Поступила 21.12.2016

Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хроническим панкреатитом

Я.М. Телеки, Т.Н. Хриетич

Буковинский ГМУ, Черновцы, Украина

Вступление

Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), разработанная Всемирной организацией здравоохранения, основана на том, что эта болезнь относится к числу тех, развитие которых можно предотвратить и достаточно успешно лечить [1]. При ХОБЛ сочетанная патология встречается в 90% случаев. Половина больных ХОБЛ имеют дополнительно 4 и более заболеваний.

Актуальность

Хроническая обструктивная болезнь легких – хроническое воспалительное заболевание легких с частично обратимым ограничением воздушного потока [1]. По прогнозам ХОБЛ станет одной из трех ведущих причин смертности во всем мире к 2020 г., оказывая тем самым значимое влияние на систему здравоохранения в целом.

В последнее время ХОБЛ рассматривают как системный воспалительный синдром [8, 10, 11]. Согласно «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD – от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; пересмотр 2016 г.), в определении ХОБЛ акцентируется роль таких сопутствующих заболеваний, как метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия в увеличении тяжести течения основного заболевания, влиянии на качество жизни (КЖ), утяжелении прогноза и снижении выживаемости [1, 5]. Если еще принять во внимание смерть от ассоциированных с ХОБЛ сопутствующих заболеваний, то проблема коморбидности приобретает колоссальную значимость [13].

Активация и/или повреждение эндотелия имеют фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов [3, 12]. Очевидно, что оценка состояния эндотелия может иметь большое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний человека [14, 20], в том числе с точки зрения развития хронической воспалительной реакции и иммунного ответа на воспаление.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний. Причинами ЭД могут быть различные факторы: ишемия/гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидопроteinемия, влияние цитокинов, эндогенные (печеночная и почечная недостаточность) и экзогенные интоксикации. Выделяют несколько форм ЭД: вазомоторную, которая проявляется нарушением образования монооксида азота (NO), простаглицлина, повышением синтеза эндотелина-1 (ЭТ-1) и др.; гемостатическую, характеризующуюся изменением образования тромбогенных и антитромбогенных эндотелиальных факторов; адгезивную, которая сопровождается гиперэкспрессией эндотелиальных молекул адгезии; ангиогенную – с избы-

точным образованием ангиогенных факторов или вероятным изменением чувствительности к ним [7].

Известно, что при этой коморбидной патологии создаются благоприятные условия для развития эндотелиальной дисфункции, а именно – гипоксия [1, 10, 14], нарушения метаболической функции легочного эндотелия [4, 6], повышение и дисбаланс содержания различных биологически активных веществ (цитокинов, лейкотриенов и др.) [9].

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей функционального состояния эндотелия (эндотелий-зависимой вазодилатации – ЭЗВД), а также содержания эндотелина-1 и метаболитов монооксида азота (NO) у больных с сочетанной патологией.

Материалы и методы

Уровень эндотелина-1 исследовали в плазме крови с использованием набора для определения эндотелина (1–21) производства Boimedica (Австрия). Функциональное состояние эндотелия изучали по содержанию в плазме крови стабильных метаболитов NO (нитритов, нитратов) по методике L.S. Green (1982). Сосудодвигательную функцию оценивали путем регистрации эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПА) ультразвуковым методом на аппарате «En Visor HP Philips». Для изучения функции эндотелия проводили пробу на реактивную гиперемии. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему, оснащенную линейным датчиком с частотой 7 МГц. Применялась стандартная методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелий дилатация). Реактивная гиперемия создавалась путем пережатия сосудов плеча в течение 5 минут с давлением в манжете, на 50 мм рт. ст. превосходящим уровень систолического артериального давления. Изменение диаметра сосуда в первые минуты после реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине. Напряженность сдвига на эндотелии в покое (τ_0 , дин/см²) и в первые секунды реактивной гиперемии (τ_1 , дин/см²) вычисляли по закону Пуазейля по формуле: $\tau = (4\eta V)/D$, где η – вязкость крови (0,05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – внутренний диаметр плечевой артерии (ПА).

Также определяли следующие величины:

RI (Resistivity Index, индекс Пурселя) – индекс сосудистого сопротивления, $RI = (V_{systolic} - V_{diastolic})/V_{systolic}$, где $V_{systolic}$ – максимальная систолическая скорость, $V_{diastolic}$ – максимальная диастолическая скорость.

Индекс Пурселя отражает состояние микроциркуляторного русла (тонус, состояние стенки артериол и капилляров). В норме составляет 0,5–0,75. Увеличение индекса указывает на

Показатели функционирования эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим хроническим панкреатитом, (M ± m)

Показатели	Группы наблюдения		
	Практически здоровые (ПЗ), n = 7	ХОБЛ, n = 8	ХОБЛ + ХП, n = 16
d ₀ , см	0,35 ± 0,004	0,39 ± 0,008*	0,46 ± 0,008*
V ₀ , см/с	88,82 ± 2,89	71,01 ± 3,13*	70,49 ± 2,88*
τ ₀ , дин/см ²	50,03 ± 1,56	36,57 ± 1,88	30,48 ± 1,25*
d ₁ , см	0,41 ± 0,002	0,44 ± 0,008*	0,49 ± 0,007*
V ₁ , см/с	134,46 ± 5,06	104,16 ± 5,02	98,94 ± 3,18
τ ₁ , дин/см ²	65,50 ± 2,42	47,98 ± 2,77	40,17 ± 1,28*
Δd, см	0,055 ± 0,003	0,046 ± 0,004	0,034 ± 0,005
Δτ, дин/см ²	15,47 ± 0,98	11,41 ± 1,29	9,68 ± 0,45 *
Прирост d, %	16,68 ± 0,81	11,33 ± 0,73*	6,49 ± 1,25 */**
Прирост V, %	51,28 ± 2,51	46,8 ± 4,45	33,79 ± 1,9 */**
K, усл. ед.	0,510 ± 0,029	0,410 ± 0,048	0,240 ± 0,037*

Примечания: τ₀ – исходный уровень напряжения сдвига; τ₁ – напряжение сдвига в ответ на реактивную гиперемиию, Δτ – изменение напряжения сдвига в ответ на реактивную гиперемиию; Δd – изменение диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемиию; K – чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига; * – отличие идентичного показателя (p < 0,001) по отношению к группе контроля.

рост периферического сопротивления кровотоку, а его уменьшение – на его снижение.

PI (Pulsatility Index, индекс Гослинга) – индекс пульсации. $PI = (V_{systolic} - V_{diastolic}) / TAV$, где V_{systolic} – максимальная систолическая скорость, V_{diastolic} – максимальная диастолическая скорость TAV – усредненная по времени максимальная скорость кровотока. Индекс пульсации косвенно отражает состояние сопротивления кровотоку и является более чувствительным показателем, чем RI, поскольку в расчетах используется TAV, которая раньше реагирует на изменение просвета и тонуса сосуда, чем V_{systolic}. В норме составляет 1,2–1,5 [8].

Для статистического анализа был использован пакет программ Statistica for Windows версии 6.0 (Stat Soft inc., США). Вероятность разницы определяли по t-критерию Стьюдента для параметрических данных. При непараметрическом распределении использовали для множественного сравнения H-критерий Краскела – Уоллиса, для четного – T-критерий Вилкоксона (в случае зависимых групп). Под нормальной реакцией понимали прирост дилатации плечевой артерии более 10%.

Результаты исследования и их обсуждение

Обнаружили, что у обследованных пациентов диаметр ПА достоверно больше по сравнению с контролем (p < 0,05) (табл. 1). У больных ХОБЛ и ХОБЛ с сопутствующим ХП наблюдалось замедление начальной скорости кровотока, что может быть связано с развитием синдрома гипервязкости у этой категории пациентов [4].

Так, эндотелий-зависимая вазодилатация в I группе была ниже в 1,47 раза, а во II группе в 2,5 раза по сравнению с группой ПЗ (p < 0,05) и имеющейся межгрупповой разницей (p < 0,05).

Коэффициент K, а именно, чувствительность артерии к напряжению сдвига, снижался на 23,4% и на 112,5% по сравнению с ПЗ, с возможной разницей во II группе, что свидетельствует о снижении чувствительности ПА к напряжению сдвига у больных с сочетанием заболевания и об ухудшении регуляции тонуса артерии [2]. У 15% лиц II группы получен показатель K, равный 0, что указывает на полную потерю регуляции диаметра ПА.

Нарушение реакции сдвига при снижении скорости потока крови в артериях вызывается факторами, которые инициируют синтез эндотелием провоспалительных цитокинов [9].

У некоторых пациентов увеличение скорости потока крови в ПА после ее временной окклюзии приводило к парадоксальной вазоконстрикторной реакции вместо ожидаемой нормальной вазодилатации, что можно объяснить значительными нарушениями вазорегулирующей функции эндотелия. Не следует отвергать факт, что сосудистый оксидативный стресс является ключевым механизмом в снижении ЭЗВД [6].

Выявлено, что у больных индекс Пуэрсея или индекс сосудистого сопротивления, который отражает состояние сопротивления кровотока дистальнее места измерения, составлял 0,94 ± 0,03 и превышал значения показателя в группе ПЗ на 14,6% (p < 0,05). Индекс Гослинга или индекс пульсации, который отражает упруго-эластические свойства артерий, равнялся 5,20 ± 1,05 у больных и превышал показатель контрольной группы на 33,3% (p < 0,05).

Неадекватное расширение сосудов при проведении пробы на реактивную гиперемиию с нарушением ЭЗВД следует расценивать как нарушение метаболизма эндотелийрелаксирующего фактора [18], что и подтверждается проведенными исследованиями (табл. 2).

Таблица 2

Содержание метаболитов оксида азота (NO₂⁻ / NO₃⁻) (мкмоль/л) и эндотелина (фмоль/мл) в крови обследованных, (M ± m)

Показатели	Группы наблюдения		
	Практически здоровые, n = 7	ХОБЛ, n = 8	ХОБЛ+ХП, n = 16
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	21,36 ± 1,16	15,14 ± 0,74*	11,68 ± 0,62 */**
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,34 ± 0,02	0,688 ± 0,074*	1,601 ± 0,029 */**

Примечания: * – разница идентичного показателя (p < 0,001) в соотношении с показателем в группе практически здоровых лиц; ** – разница достоверна по сравнению с показателем у больных ХОБЛ без ХП (p < 0,05).

Выявлено, что содержание метаболитов оксида азота (NO) у больных ХОБЛ снижалось в 1,4 раза, у больных с сопутствующей патологией поджелудочной железы произошло снижение аналогичного показателя в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ПЗ.

Анализ полученных результатов показал превышение уровня эндотелина-1 у больных ХОБЛ в 2,02 раза ($p < 0,05$), наличие сопутствующего ХП способствовало росту аналогичного показателя в 4,5 раза ($p < 0,05$).

Выводы

Согласно полученным данным, можно считать, что у больных ХОБЛ с сопутствующим ХП имеют место интенсивные проявления эндотелиальной дисфункции вследствие увеличения продуктов оксидативного стресса [21], увеличения синтеза ЭТ-1 [15], снижения синтеза NO, нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, что может вызвать развитие фиброзных изменений в поджелудочной железе [18] и легких с последующим ремоделированием [16, 17] и прогрессированием дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, внешнесекреторной функции поджелудочной железы, значительным снижением качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? Пульмонология. 2016; 2: 231–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237.
2. Благинина І.І. Мікроциркуляція і стан кровотоку загальних сонних та плечових артерій у хворих на ревматоїдний артрит з атеросклеротичним ураженням судин, зв'язок з особливостями перебігу захворювання. Укр. журн. клін. та лабор. медицини. 2008; 2: 38–43.
3. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н., Бондаренко О.А. Жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк, ООО «Лебедь», 2013. 236.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Тер. архив. 2007; 10: 19–23.
5. Кожевникова С.А., Будневский А.В. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких и качества жизни у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом. Казанский мед. ж. 2016; 97 (5): 681–686. DOI: 10.17750/КМЖ2016-681.
6. Процаев К.И., Ильницький А.Н., Кветной И.М. и др. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. I. Сигнальные молекулы и функции эндотелия. Клиническая медицина. 2007; 11: 9–13.
7. Ступицька Г.Я. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014; 4 (48): 103–108.
8. Телекі Я.М., Христин Т.М., Федів О.І., Кушнір Л.Д. Вміст васкулоендотеліального та гранулоцитарного колонієстимулюючого факторів росту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. Biomedical and Biosocial Anthropolology. 2009; 13: 225–227.
9. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелий-зависимой вазодилатации: функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе. Клини. лабор. диагностика. 2009; 2: 3–16.
10. Христин Т.М., Телекі Я.М., Кушнір Л.Д., Гингуляк М.О. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. «Гастроентерологія». Міжвідомчий збірник. Випуск 42. Дніпропетровськ; 2009. С. 267–270.
11. Христин Т.Н. Персистенция хронической воспалительной реакции, ее роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. Врачебное дело. 2014; II (11): 3–10.

12. Христин Т.Н., Кендзерская Т.Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 8: 83–91.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–54. DOI:10.18093/0869-0189-2014-03-15-54.
14. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet. 2007; 370 (9589): 797–799. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61383-X.
15. Fitzner B., Brock P., Holzter S.A. Synergistic growth inhibitory effects of the dual endothelin-1 receptor antagonist bosentan on pancreatic stellate and cancer cells. Dig. Dis. Sci. 2009; 54 (2): 309–320. DOI: 10.1007/s10620-008-0366-z.
16. Jaster R., Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2008; 22 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004.
17. Jonitz A., Fitzner B., Jaster R. Molecular determinants of the profibrogenic effects of endothelin-1 in pancreatic stellate cells. World J. Gastroenterol. 2009; 5 (33): 4143–4149.
18. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity a common inflammatory phenotype? Respir. Res. 2006; 7: 70. DOI:10.1186/1465-9921-7-70.
19. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. J. Gastroenterol. 2008; 43 (11): 823–832. DOI: 10.1007/s00535-008-2249-7.
20. Talukdar R., Tandon R.K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 23 (1): 34–41. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x.
21. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology. 2007; 132 (4): 1557–1573. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001

Аннотация

У пациентов с ХОБЛ с сопутствующим хроническим панкреатитом было установлено ухудшение вазорегуляторной активности сосудистой стенки, которое требует дальнейших исследований. Активация и/или повреждение эндотелия имеют фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов. Очевидно, что оценка состояния эндотелия и цитокиновой регуляции может иметь большое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний человека, а коррекция выявленных изменений с целью уменьшения проявлений хронического персистирующего системного воспаления является важной для лечения таких больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, цитокины, эндотелий.

Сведения об авторах:

Телеки Яна Михайловна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных заболеваний Высшего государственного медицинского учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, г. Черновцы, Украина; e-mail: jana_med@ua.fm;

Христин Тамара Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Высшего государственного медицинского учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Театральная площадь, 2, г. Черновцы, Украина; e-mail: difess@gmail.com.

Для контактов:

Телеки Яна Михайловна, e-mail: jana_med@ua.fm.

Как цитировать:

Телеки Я.М., Христин Т.Н. Вазорегулирующая функция сосудистой стенки у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хроническим панкреатитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 55–58.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 21.12.2016

Vascular endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis

Y.M. Teleki, T.N. Hristich

Higher State Educational Establishment Of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernovtsy, Ukraine

Abstract

Patients with COPD with concomitant chronic pancreatitis have been found to have signs of endothelial lesion and impairments of the vasoregulatory activity of the vascular wall, which require further studies. Activation and/or damaging of the endothelium plays fundamental role in the development of a wide range of pathological processes. It is clear, that the investigation of the condition of the endothelium and cytokines regulation may have value in studying and understanding of pathogenesis of many human diseases. The correction of these changes helps to reduce chronic persistent inflammation. It's an important part of patients' treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, cytokines, endothelium.

REFERENCES

1. *Avdeev S.N.* Symptoms and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: are there patient defined outcomes or predictive factors? *Pulmonology*. 2016; 26 (2): 231–237. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-2-231-237 (Russian).
2. *Blaginina I.I.* Microcirculation and state of bloodstream of general carotid and brachial arteries at patients with rheumatoid arthritis and with atherosclerotic defeat of vessels, association with course of disease. *Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*. 2008; 2: 38–43 (Ukrainian).
3. *Gubergits N.B., Hristich T.N., Bodnarenko O.A.* Fatty pancreas disease. *Donetsk*; 2013. 236. (Ukrainian).
4. *Caroli N.A., Rebrov A.P., Yudakov Y.N.* Dysfunction of vascular endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archives*. 2007; 10: 19–23. (Russian).
5. *Kozhevnikova S.A., Budnevskiy A.V.* Features of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease and Quality of life in patients with coexisting metabolic syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2016; 97 (5):681-686. DOI: 10.17750/KMJ2016-681. (Russian).
6. *Proshaev K.I., Ilitskiy A.N., Kvetnoy I.M. et al.* Endothelial Changes in cardiovascular disease in the elderly. I. Signal molecules and endothelial function. *Clinical Medicine*. 2007; 11: 9–13. (Russian).
7. *Stupnitskiy A.Ya.* Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on nutritional status. *Actual problems of modern medicine*. 2014; 4 (48): 103–108. (Ukrainian).
8. *Teleki Ya.M., Hristich T.N., Fediv O.I., Kushnir L.D.* Level of vascular endothelial growth factor and granulocyte colony-stimulating factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2009; 13: 225–227. (Ukrainian).
9. *Titov V.N.* Diagnostic value of endothelium-dependent vasodilation: a functional unity of endothelin, nitric oxide formation and function in the phylogeny. *Clinical laboratory diagnostics*. 2009; 2: 3–16. (Russian).
10. *Hristich T.N., Teleki Ya.M., Gingulyak M.O., Kushnir L.D.* Vascular endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive lung diseases with concomitant chronic pancreatitis. *Gastroenterologiya. Dnipropetrovsk*. 2009; 42: 267–270. (Ukrainian).
11. *Hristich T.N.* Role of persistent chronic inflammatory response at chronic pancreatitis in the development of pancreas cancer. *Likarska sprava*. 2014; II (11): 3–10. (Ukrainian).
12. *Hristich T.N., Kendzerskaya T.B.* The pancreas and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010; 8: 83–91. (Russian).
13. *Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al.* Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2014; (3): 15–54. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54. (Russian).
14. *Fabbri L.M., Rabe K.F.* From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007; 370 (9589): 797–799. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61383-X/
15. *Fitzner B., Brock P., Holzhueter S.A.* Synergistic growth inhibitory effects of the dual endothelin-1 receptor antagonist bosentan on pancreatic stellate and cancer cells. *Dig. Dis. Sci*. 2009; 54 (2): 309–320. DOI: 10.1007/s10620-008-0366-z.
16. *Jaster R., Emmrich J.* Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2008; 22 (1): 17–29. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004.
17. *Jonitz A., Fitzner B., Jaster R.* Molecular determinants of the profibrogenic effects of endothelin-1 in pancreatic stellate cells. *World J. Gastroenterol*. 2009; 5 (33): 4143–4149.
18. *Sevenoaks M.J., Stockley R.A.* Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity a common inflammatory phenotype? *Respir. Res*. 2006; 7: 70. DOI: 10.1186/1465-9921-7-70.
19. *Shimizu K.* Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2008; 43 (11): 823–832. DOI: 10.1007/s00535-008-2249-7.
20. *Talukdar R., Tandon R.K.* Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008; 23 (1): 34–41. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x.
21. *Witt H. Apte M.V., Keim V., Wilson J.S.* Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. 2007; 132 (4): 1557–1573. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.001.

Authors:

Teleki Jana M. – PhD, Associate Professor of the Department of Internal medicine and infectious diseases of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», 2, Theatralnaya sq., Chernovtsi, 58002, Ukraine, e-mail: jana_med@ua.fm;
Hristich Tamara N. – Professor of the Department of Tuberculosis and Pulmonology of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovynian State Medical University», 2, Theatralnaya sq., Chernovtsi, 58002, Ukraine, e-mail: difess@gmail.com.

Corresponding author:

Teleki Yana, e-mail: jana_med@ua.fm.

Suggested citation for this article:

Teleki Y.M., Hristich T.N. Vascular endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017; (2): 55–58.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37-002.2-02: [616-056.527+616.379-008.64]:575.113.2:577.115

Поступила 14.01.2017

Генотипы гена аполипопротеина В как факторы риска развития хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2

Е.В. Ферфецкая

Буковинский ГМУ, Черновцы, Украина

Введение

Сочетание хронического панкреатита с ожирением и сахарным диабетом типа 2 является актуальной проблемой современной медицины. Обобщающим звеном между данными заболеваниями считается дислипидемия.

Исследования последних лет показали, что не только гиперхолестеринемия, а и целый ряд других нарушений липидного спектра также являются факторами риска атеросклероза. Сюда можно отнести повышение уровня триглицеридов (ТГ), лептина, аполипопротеина В (apo-B) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), адипонектина крови и т.д. [1, 2]. Эти факторы риска усиливают действие друг друга, увеличивая вероятность развития атеросклероза в несколько раз.

Одним из генетических факторов, которые способствуют развитию атеросклероза и ожирения, является полиморфизм гена аполипопротеина В, картированного в основном в 2p24 данного гена. Было установлено, что у носителей полиморфизма с более чем 50 tandemными короткими повторами (VNTR-повторами) в гене аполипопротеина В наблюдается избыточная масса тела, а у носителей 32 повторов – высший уровень ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 [3]. У гомозиготных носителей полиморфизма определяются повышенные показатели липидных фракций крови, у гетерозиготных – промежуточные значения.

Повышение уровня липидов плазмы крови достоверно доказано у носителей полиморфизмов R3500Q (Arg 3500 → Gln), R3500W (Arg3500 → Trp), R3531C (Arg 3531 → Cys), His3543Tyr, которые приводят к нарушениям связывания аполипопротеина В с рецептором ЛПНП [4]. Влияние мутации данного гена на развитие нарушений липидного обмена известно, однако до сих пор не изучена его роль в развитии ХП в сочетании с ожирением и диабетом типа 2.

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение риска развития хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина В в популяции Черновицкой области.

Материалы и методы исследования

В исследование приняли участие 90 человек, проживающих на территории Черновицкой области (Украина). Они были распределены на 2 группы. Первую группу составили 49 больных хроническим панкреатитом (ХП) в сочетании с ожирением и сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2). Во вторую группу (группу контроля) вошел 41 человек (практически здоровые). Средний возраст пациентов составил (49,3±0,9) года.

Геномную ДНК для молекулярно-генетического исследования выделяли из периферической крови с помощью коммерче-

ской тест-системы «innuPREP Blood DNA Mini Kit» (Analytik Jena, Германия) с использованием центрифужных фильтров. Для определения полиморфных вариантов гена ApoB ins / del (rs 17240441) использовали модифицированные протоколы с олигонуклеотидными праймерами с применением метода ПЦР. Исследуемые участки гена амплифицировали с помощью специфических праймеров («Metabion», Германия). Последовательность праймеров (5' – 3') – F:5'-ACCGGCCCTGGCGCCCGCCAGCA-3', R:5'-CAGCTGGCGATGGACCCGCCGA-3'.

Специфический фрагмент гена ApoB ins / del амплифицировали с применением коммерческого набора DreamTaq Green PCR Master Mix (фирмы «Thermo Scientific», США).

Готовили общую рабочую амплификационную смесь для постановки амплификации фрагмента ДНК гена ApoB (ins/del), разносили по пробиркам по 22 мкл, а затем добавляли ДНК. Пробирки с готовой амплификационной смесью ставили в амплификатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Германия).

Состояние амплификационных фрагментов анализировали в 4% агарозном геле (агароза фирмы «Cleaver Scientific», Великобритания), с добавлением бромистого этидия, маркера молекулярного веса GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) и последующей визуализацией с помощью компьютерной программы Vitran.

Результаты ПЦР учитывали в зависимости от длины имеющихся амплифицированных фрагментов ДНК – 93 п.н. или 84 п.н. При наличии амплифицированного фрагмента ДНК в 93 п.н. регистрировали полиморфный вариант гена ApoB – ins / ins, при наличии фрагментов 93 п.н. и 84 п.н. – ins / del, а при длине фрагмента 84 п.н. – del / del.

Липидный спектр крови по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли ферментным методом, используя диагностические стандарты наборов фирмы «PZ Cormay S.A.» (Польша).

Для более точного отражения благоприятных и неблагоприятных сочетаний различных показателей липидограммы относительно риска развития атеросклероза рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле А.М. Климова [6]:

$$ИА = ОХС - ХСЛПВП / ХС ЛПВП (2.2),$$

где ИА – индекс атерогенности; ОХС – показатель общего холестерина в крови (ммоль/л); ХС ЛПВП – показатель по данным анализа крови (ммоль/л).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение генотипов и частоту аллелей оценивали χ^2 тестом, в том числе соответствие распределения генотипов закону Hardy – Weinberg. Определялись отношение шансов (ОШ), отношение рисков (ОР) и доверительные интервалы ОР и ОШ для

Таблица 1

Генотипы гена *Apo-B* как факторы риска хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2 в зависимости от уровня продукции общего холестерина

Показатели	Потенциальный фактор риска	
	InsIns-генотип	InsDel-, DelDel-генотипы
Нормальной продукции общего холестерина		
ОР	0,50	0,52
ОШ	0,11	0,28
95% ДИ ОР	0,31–0,82	0,27–0,98
95% ДИ ОШ	0,02–0,60	0,09–0,91
p	0,005	0,032
Высокой продукции общего холестерина		
ОР	4,48	1,85
ОШ	8,91	3,56
95% ДИ ОР	1,17–17,15	1,02–3,35
95% ДИ ОШ	1,66–47,75	1,09–11,55
p	0,006	0,031

Примечания: ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ ОР, ОШ – доверительные интервалы отношения рисков (ОР), шансов (ОШ).

изучения рисков появления комбинации заболеваний ХП, СД типа 2 и ожирения с учетом генетической составляющей.

Результаты и обсуждение

Анализ общей ко-доминантной модели наследования показал достоверное преимущество относительной частоты InsIns- и InsDel-генотипов гена *Apo-B* над DelDel-генотипом как у лиц исследованной, так и контрольной групп: среди больных – в 5 и 3,8 раз ($\chi^2 = 26,67$ и $\chi^2 = 16,33$, $p < 0,001$), среди обследованных группы контроля – в 2,28 и 2,57 раз ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,008$ и $\chi^2 = 9,68$, $p = 0,002$) соответственно, без существенных различий в частоте встречаемости промежуточного генотипа и диких гомозигот ($p > 0,05$). Информационный критерий Айкайке

Таблица 2

Генотипы гена *Apo-B* как факторы риска хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в зависимости от уровня продукции холестерина липопротеинов низкой плотности

Показатели	Потенциальный фактор риска	
	InsIns-генотип	InsDel-, DelDel-генотипы
Нормальной продукции холестерина липопротеинов низкой плотности		
ОР	0,59	0,49
ОШ	0,15	0,19
95% ДИ ОР	0,39–0,90	0,28–0,86
95% ДИ ОШ	0,03–0,83	0,05–0,65
p	0,045	0,006
Высокой продукции холестерина липопротеинов низкой плотности		
ОР	3,84	2,60
ОШ	6,46	5,28
95% ДИ ОР	0,99–14,95	1,21–5,59
95% ДИ ОШ	1,21–34,55	1,53–18,15
p	0,019	0,007

Примечания: ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ ОР, ОШ – доверительные интервалы отношения рисков (ОР), шансов (ОШ).

(AIC) для данной модели составляет 17,16 с вероятностью $\chi^2 = 1,64$, $p = 0,44$. Относительная частота InsIns-генотипа гена *Apo-B* у больных ХП, СД с ожирением превышала таковую у практически здоровых на 12,0% ($\chi^2 = 3,95$, $p = 0,047$).

Концентрации анализируемых ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ИА в зависимости от аллельного состояния гена *Apo-B* (Ins/Del) (рис. 1) достоверно преобладали у больных над такими в контрольной группе при низком уровне антиатерогенного ХС ЛПВП. Однако только у носителей DelDel-генотипа содержание ХС ЛПНП превышал таковой у носителей InsIns и InsDel генотипов на 71,43% ($p = 0,023$) и 40,74% ($p = 0,049$) соответственно. Остальные показатели с учетом полиморфных вариантов гена *Apo-B* между группами не отличались.

Таблица 3

Генотипы гена *Apo-B* как факторы риска хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в зависимости от уровня продукции триацилглицеридов

Показатели	Потенциальный фактор риска		
	InsIns-генотип	InsDel-генотип	DelDel-генотип
Нормальной продукции триацилглицеридов			
ОР	0,32	0,53	0,23
ОШ	0,06	0,11	0,04
95% ДИ ОР	0,17–0,62	0,32–0,88	0,04–1,38
95% ДИ ОШ	0,01–0,31	0,02–0,63	0,02–0,88
p	<0,001	0,007	0,045
Высокой продукции триацилглицеридов			
ОР	5,76	4,74	5,60
ОШ	18,0	8,89	24,0
95% ДИ ОР	1,54–21,52	1,20–18,73	0,87–36,22
95% ДИ ОШ	3,22–100,49	1,58–49,83	1,14–205,22
p	менее 0,001	0,008	0,045

Примечания: ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ ОР, ОШ – доверительные интервалы отношения рисков (ОР), шансов (ОШ).

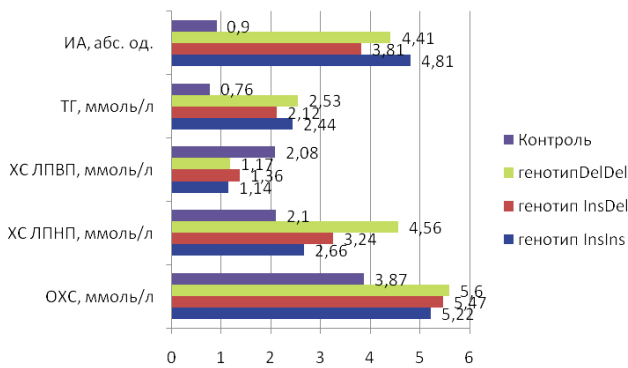


Рис. 1. Концентрации липидных фракций у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в зависимости от аллельного состояния гена Apo-B.

Эпидемиологический анализ риска изменений продукции липидных фракций с учетом генотипов гена Apo-B показал, что нормальная продукция ОХС (табл. 1), ХС ЛПНП (табл. 2) и ТГ (табл. 3) независимо от генотипов рассматриваемого гена ассоциируется с возможным уменьшением риска ХП, СД 2 и ожирения (ОШ = 0,04–0,28, 95% ДИ ОШ = 0,01–0,91, $p \leq 0,045-0,001$).

Однако при высокой продукции вышеуказанных липидных фракций риск мультиморбидной патологии ХП, СД 2, ожирения растет, что тоже не имеет четкой зависимости от генотипов гена Apo-B: при высоком ОХС в 4,48 (ОШ = 8,91, $p = 0,006$) и 1,85 раза (ОШ = 3,56, $p = 0,031$), ХС ЛПНП – в 3,84 (ОШ = 6,46, $p = 0,019$) и 2,60 раза (ОШ = 5,28, $p = 0,007$), ТГ – в 4,74–5,76 раза (ОШ = 8,9–24,0, $p \leq 0,045-0,001$) соответственно. Показатель ИА и уровень продукции ХС ЛПВП не влияют на риск появления в популяции ХП, СД 2 и ожирения.

Выводы

1. Течение ХП при коморбидности с СД 2 и ожирением сопровождается повышением содержания атерогенных липидных фракций в плазме крови, особенно ХС ЛПНП у носителей DelDel-генотипа гена Apo-B, без достоверной разницы в относительной частоте по уровням продукции (в пределах или выше популяционной нормы) ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, рассчитанного ИА с учетом генотипов гена Apo-B (Ins / Del). Типирование свидетельствует о наличии у половины больных (55,10%) смешанного IIb, типа дислипидемий по Фридериксону.

2. Генотипы и аллели гена Apo-B (rs17240441) не являются дополнительными факторами риска развития коморбидной патологии ХП, СД 2 и ожирения в популяции жителей Черновицкой области. Нормальная продукция ОХС, ХС ЛПНП и ТГ независимо от генотипов рассматриваемого гена ассоциируется с возможным уменьшением риска ХП, СД 2 и ожирения. При высокой продукции вышеуказанных липидных фракций риск мультиморбидной патологии ХП, СД 2, ожирения растет, что тоже не имеет четкой зависимости от генотипов гена Apo-B (несколько сильнее у носителей InsIns-генотипа).

ЛИТЕРАТУРА

1. Митченко О.И., Романов В.Ю., Кулик О.Ю., Шкрюба Г.О. Лептинорезистентность у пациентов с гипертонической болезнью та метаболическим синдромом. Укр. кардиол. журн. 2014; 2: 31–35.
2. Arnaboldi L., Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. Atherosclerosis. 2015; 16: 1–27. DOI: 10.1016/S1567-5688(14)70002-9.

3. Vimalaswaran K.S., Minihane A.M., Li Y. et al. The APOB insertion/deletion polymorphism (rs17240441) influences postprandial lipaemia in healthy adults. Nutrition & Metabolism. 2015; 12: 7. DOI: 10.1186/s12986-015-0002-9.
4. Hansen P.S., Klausen I.C., Lemming L. et al. Apolipoprotein B gene polymorphisms in ischemic heart disease and hypercholesterolemia: Effects of age and sex. J. Clin. Genet. 1994; 45: 78–83.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.А. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург: Питер. 1995; 512.

Аннотация

Цель исследования: изучить риск развития хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2 в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина В в популяции Черновицкой области.

Материалы и методы исследования. В исследование приняли участие 90 человек, проживающие на территории Черновицкой области (Украина), которые были распределены на 2 группы. Первую группу составили 49 больных хроническим панкреатитом (ХП) в сочетании с ожирением и сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2), вторую – 41 практически здоровый (группа контроля).

Для определения полиморфных вариантов гена Apo-B ins / del использовали метод ПЦР. Липидный спектр определяли ферментным методом, используя диагностические наборы фирмы «PZ Cormay S.A.» (Польша). Распределение генотипов и частоту аллелей оценивали χ^2 тестом. Определялись отношение шансов (ОШ), отношение рисков (ОР) и доверительные интервалы ОР и ОШ.

Результаты и обсуждение. Анализ общей ко-доминантной модели наследования, показал достоверное преимущество относительной частоты InsIns- и InsDel-генотипов гена Apo-B над DelDel-генотипом как у лиц исследованной, так и контрольной групп, среди больных – в 5 и 3,80 раза ($\chi^2 = 26,67$ и $\chi^2 = 16,33$, $p < 0,001$), среди обследованных группы контроля – в 2,28 и 2,57 раза ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,008$ и $\chi^2 = 9,68$, $p = 0,002$) соответственно. Эпидемиологический анализ риска изменений продукции липидных фракций с учетом генотипов гена Apo-B показал, что нормальная продукция ОХС, ХС ЛПНП и ТГ независимо от генотипов рассматриваемого гена ассоциируется с возможным уменьшением риска ХП, СД 2 и ожирения (ОШ = 0,04–0,28, 95% ДИ ОШ = 0,01–0,91, $p \leq 0,045-0,001$).

Выводы. Течение ХП при коморбидности с СД 2 и ожирением сопровождается повышением содержания атерогенных липидных фракций в плазме крови, особенно ХС ЛПНП у носителей DelDel-генотипа гена Apo-B. При высокой продукции атерогенных липидных фракций риск мультиморбидной патологии ХП, СД 2, ожирения растет, что несколько сильнее у носителей InsIns-генотипа гена Apo-B.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, ожирение, полиморфизм гена Apo-B.

Сведения об авторе:

Ферфецкая Екатерина Викторовна – ассистент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней Высшего государственного учебного заведения «Буковинский государственный медицинский университет», ул. Комарова 29 б, 17, г. Черновцы, 58013, Украина.

Для контактов:

Ферфецкая Екатерина Викторовна, e-mail: anika2003@rambler.ru.

Как цитировать:

Ферфецкая Е.В. Генотипы гена аполипопротеина В как факторы риска развития хронического панкреатита, сочетанного с ожирением и сахарным диабетом типа 2. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 59–62.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 14.01.2017

The genotypes of the gene apolipoprotein - In both risk factors for chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes

K. Ferfetska

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Abstract

The purpose of research – to study the risk of developing chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes, depending on the polymorphism of the apolipoprotein gene – The population in the Chernivtsi region.

Materials and methods. The study took 90 participants living in the Chernivtsi region (Ukraine), who were divided into 2 groups. The first group consisted of 49 patients with chronic pancreatitis (CP) combined with obesity and type 2 diabetes (type 2 diabetes), the second – almost 41 healthy individuals (control group).

To determine gene polymorphisms Apo-B ins / del used PCR method. Lipid spectrum was determined by enzymatic method using diagnostic kits of the company «PZ Cormay S. A. (Poland). The distribution of genotypes and allele frequency was assessed χ^2 test. We determined the odds ratio (OR), risk ratio (RR) and confidence intervals RR and OR.

Results and discussion. Analysis of the overall co-dominant inheritance pattern, showed a significant advantage relative frequency InsIns- and InsDel-genotypes of the gene Apo-B over DelDel-genotype as in research entities and control groups among patients – 5 and 3.80 times ($\chi^2 = 26.67$ and $\chi^2 = 16.33$, $p < 0.001$), among the surveyed control groups – 2.28 and 2.57 times ($\chi^2 = 7.04$, $p = 0.008$ and $\chi^2 = 9.68$, $p = 0.002$) respectively. Epidemiological analysis of the risk of changes in lipid fractions of products based on gene genotypes of Apo-B showed that the normal production of TC, LDL-C and TG regardless of the genotype of the gene is associated with a possible decrease in CP risk, type 2 diabetes and obesity (odds ratio 0,04–0,28, 95% CI OR = 0,01–0,91, $r \leq 0,045$ –0,001).

Conclusions. Current HP with comorbidity with type 2 diabetes and obesity is accompanied by an increase in the content of atherogenic lipid fractions in blood plasma, especially LDL cholesterol in carriers DelDel-gene genotype Apo-B. With high production of atherogenic lipid fractions risk multimorbid pathology HP, type 2 diabetes, obesity is growing, which is somewhat stronger than the owners InsIns-gene genotype Apo-B.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus type 2, obesity, gene polymorphism of the Apo-B.

REFERENCES

1. *Mitchenko O.I., Romanov V.Ju., Kulyk O.Ju., Shkr'oba G.O.* Leptynoretzytntnist' u pacijentiv z gipertonichnoju hvoroboju ta metabolichnym syndromom. Ukr. kardiolog. zhurn. 2014; 2: 31–35. (Ukrainian).
2. *Arnaboldi L., Corsini A.* Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. Atherosclerosis. 2015; 16: 1–27. DOI: 10.1016/S1567-5688(14)70002-9.
3. *Vimalaewaran K.S., Minihane A.M., Li Y. et al.* The APOB insertion/deletion polymorphism (rs17240441) influences postprandial lipaemia in healthy adults. Nutrition & Metabolism. 2015; 12: 7. DOI: 10.1186/s12986-015-0002-9.
4. *Hansen P.S., Klausen I.C., Lemming L. et al.* Apolipoprotein B gene polymorphisms in ischemic heart disease and hypercholesterolemia: Effects of age and sex. J. Clin. Genet. 1994; 45: 78–83.
5. *Klimov A.N., Nikul'cheva N.A.* Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz. Sankt-Peterburg: Piter. 1995; 512 (Russian).

Authors:

Ferfetska Katerina V. – assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Komarova street, 29 b, 17, Chernivtsi, 58013, Ukraine.

Corresponding author:

Ferfetska Katerina V., e-mail: anika2003@rambler.ru.

Suggested citation for this article:

Ferfetska K.V. The genotypes of the gene apolipoprotein B In both risk factors for chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes. Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2017; (2): 59–62.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

Влияние редуоденизации на функцию поджелудочной железы

А.П. Кошель^{1,2,3}, Н.Э. Куртсеитов³

¹Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича, Томск, ²Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Северск, ³Сибирский ГМУ, Томск

Введение

«...Наблюдения многих клиницистов свидетельствуют, что люди, излеченные от заболевания желудка ценой удаления органа, не чувствуют себя здоровыми. Расстройства, развивающиеся в организме в связи с гастрэктомией, снижают у оперированных больных жизненный тонус, трудоспособность, а иногда приводят к смерти. К сожалению, очень часто приходится наблюдать, что врачи не исчерпывают все возможности лечения. Обусловлено это, с одной стороны, пессимизмом врачей в связи с опасностью возобновления опухолевого процесса, с другой – отсутствием патогенетически обоснованных схем коррекции возникающих расстройств» [1].

Согласно теории А.М. Уголева, пищеварительно-транспортный конвейер состоит из трех взаимосвязанных последовательных этапов [2]: 1) полостное пищеварение, включающее формирование химуса и гидролиз пищевых компонентов до олиго- и мономеров, в котором ключевую роль играют ферменты поджелудочной железы; 2) мембранное пищеварение, включающее заключительный гидролиз нутриентов, происходящий на наружной мембране энтероцитов с помощью кишечных гидролаз, при этом ферменты поджелудочной железы, адсорбированные на нутриентах, продолжают играть активную роль; 3) всасывание.

Таким образом, ведущее значение в этой теории отводится полостному пищеварению, где важную позицию занимают ферменты поджелудочной железы. Однако нарушение полостного пищеварения может быть следствием разных заболеваний, связанных не только с патологией поджелудочной железы, но и обусловленных другими причинами. В связи с этим следует отметить большую роль двенадцатиперстной кишки, в которой объединены все основные пищеварительные пути: желудочный, печеночный, панкреатический и собственно тонкокишечный. Все это позволяет регулировать не только секреторную, но и моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта [3].

Нарушения функции поджелудочной железы после выключения ДПК из пассажа пищи после операции на желудке были достаточно подробно изучены В.С. Маятом и В.И. Рябовым (1969). Среди патогенетических факторов возникновения и развития хронического панкреатита после удаления желудка (части или целого) авторы выделяли: 1) острый панкреатит в послеоперационном периоде; 2) застой в двенадцатиперстной кишке и заброс ее содержимого в протоки поджелудочной железы; 3) дискинезию желчных путей, воспалительные и дегенеративные процессы в печени и желчных путях; 4) инфицирование содержимого двенадцатиперстной кишки в результате отсутствия желчного кислотного барьера, дисбактериоза; 5) нарушение обмена белков вследствие сниженного питания, дисбактериоза, приводящее к снижению образования ингибитора трипсина и дистрофическим изменениям поджелудочной железы по типу этиоинового панкреатита; 6) недостаточность секретивной стимуляции поджелудочной железы, приводящую к «загустеванию» секрета, нарушению его оттока, образованию ретенционных кист; 7) нарушение кровоснабжения железы.

В.А. Голдин (1990) считает, что функция поджелудочной железы и печени у пациентов, перенесших резекцию желудка, претерпевает существенные изменения. Во-первых, в той или иной степени их функция нарушается еще до операции вследствие основного процесса. Во-вторых, в процессе операции в той или иной степени происходит травмирование поджелудочной железы. При мобилизации желудка страдает общая система кровоснабжения поджелудочной железы и иннервация, из-за чего в ближайшем и отдаленном периодах в ее тканях возникают воспалительные процессы с соответствующими функциональными нарушениями [4].

Вопросы этиологии постгастрорезекционного панкреатита остаются в центре внимания «желудочных» хирургов и подвергаются детальному изучению. При этом большинство исследователей указывают на роль выключения дуоденум из пассажа пищи как главный патогенетический фактор развития панкреатита. Если о существовании других причин развития панкреатита после резекции желудка можно еще спорить, то выключение ДПК из пассажа пищи при этом сомнению не подлежит.

По данным литературы хронический панкреатит встречается от 25% до 50% случаев у больных с болезнью оперированного желудка [4–8]. Вместе с тем, диагностика и лечение его является одной из сложнейших и, к сожалению, пока нерешенных проблем гастроэнтерологии. Сложность проблемы заключается в том, что клиническая картина панкреатита у данной категории больных протекает на фоне манифестации других, более выраженных патологических постгастрорезекционных синдромов. Одним из радикальных методов коррекции данного состояния может стать операция, направленная на восстановление трансдуоденального пассажа пищи. С этой целью проф. Г.К. Жерловым разработан и внедрен в клинику способ хирургического лечения болезни оперированного желудка, заключающийся в ререзекции зоны гастроэнтероанастомоза и восстановлении трансдуоденального пассажа пищи с формированием арефлюксного гастродуоденоанастомоза [7].

Цель исследования

Целью настоящей работы являлась оценка влияния редуоденизации по методике Г.К. Жерлова на функцию поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне болезни оперированного желудка.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 62 пациентов. Показаниями для реконструктивной операции были, как правило, сочетанные постгастрорезекционные синдромы.

У 29 (46,8%) пациентов преобладали признаки демпинг-синдрома, как единственного заболевания (14) или в сочетании с другими патологическими синдромами – пептической язвой гастроэнтероанастомоза (8) и синдромом приводящей петли (7).

Изолированная пептическая язва гастроэнтероанастомоза выявлена у 7 (11,3%) пациентов, у 8 (12,9%) она сочеталась с демпинг-синдромом, а у 4 (6,5%) – с синдромом приводящей петли. При этом у всех пациентов имели место осложнения

пептической язвы. В 14 (73,7%) случаях язва осложнилась пенетрацией, в том числе: в брыжейку поперечно-ободочной кишки – у 5 (35,7%) больных, в брыжейку тощей кишки – у 4 (28,6%), в поджелудочную железу – у 4 (28,6%), в поперечно-ободочную кишку – у 1 (7,1%). В 4 (21,1%) случаях наблюдалось кровотечение, в 2 (10,5%) – выявлена перфорация язвы.

Синдром приводящей петли осложнил течение основного патологического процесса (демпинг-синдрома или пептической язвы) у 14 (22,6%) пациентов. В 11 (78,6%) случаях имело место его сочетание с демпинг-синдромом (7) или пептической язвой анастомоза (4).

У 32 (51,6%) больных выявлены различные сопутствующие заболевания, которые требовали специальной подготовки перед оперативным вмешательством или симульганной операцией.

Признаки хронического панкреатита выявлены у 24 (38,7%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 19 (79,2%) больных, болевая – у 5 (20,8%). Основными жалобами у пациентов были постоянные ноющие боли в эпигастральной области, больше в левом подреберье, иррадиирующие в спину и левое плечо, усиливающиеся после приема пищи. Особое внимание уделялось экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы. Определение уровня амилазы в крови и диастазы в моче является наиболее распространенным диагностическим тестом.

С целью выявления степени нарушения внутрисекреторной функции поджелудочной железы и изучения характера расстройств регуляции ее деятельности проводили исследование с двойной нагрузкой 50% раствором глюкозы (проба Штаубе – Трауготта). Двукратная нагрузка глюкозой представляет собой более специфическую и информативную пробу на функциональную недостаточность β -клеток по сравнению с однократной [10]. Появление у обследуемых патологических типов кривых говорит о различной степени недостаточности. Оценка гликемических кривых проводили с помощью коэффициента Бодуэна.

Качественное копрограммическое исследование проводилось до и после реконструкции. Изучение копрограммы осуществляли по стандартным методикам [11].

Определение уровня качества жизни оперированных пациентов оценивали с помощью специализированного опросника Gastrointestinal Quality of Life Index (E. Eyrasch, 1995).

Фактические данные обрабатывали методами математической статистики в среде электронных таблиц Excel. Для каждого вариационного ряда определяли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Значимость различных средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности (P) по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента статистической значимости (t) и числа степеней свободы (n). На основании коэффициента t по таблице Стьюдента определяли вероятность различия (p).

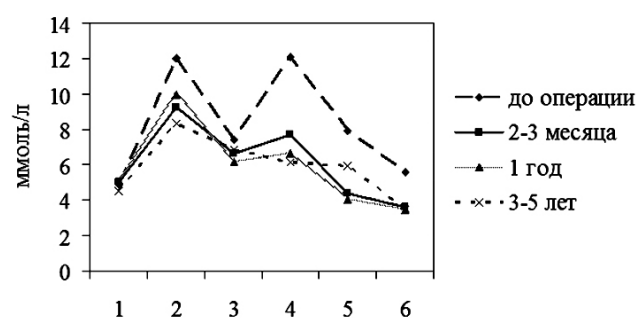


Рис. 1. Гликемические кривые у пациентов до и после операции редуоденизации.

Различия считали значимыми при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования внутрисекреторной функции поджелудочной железы до и после операции представлены на рис. 1. Как видно из приведенной диаграммы, для большинства пациентов с болезнью оперированного желудка до редуоденизации была характерна патологическая кривая (двухвершинная с равной высотой подъема и двухвершинная с преобладанием второго «пика»), что объективно свидетельствует о нарушении углеводного обмена.

Гипергликемический коэффициент Бодуэна в этой группе равнялся ($167,6 \pm 57,2$)%, что превышает верхнюю границу нормы (норма 35%–80%). Наибольшие показатели коэффициента Бодуэна отмечены в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома тяжелой степени – ($214,1 \pm 13,3$)%, наименьшие – у пациентов, оперированных по поводу изолированной пептической язвы и синдрома приводящей петли – ($114,12 \pm 22,9$)%.

Одним из наиболее тяжелых и наглядных клинических проявлений проблем пищеварения после операции на желудке, связанных с нарушением усвоения пищи, является диарея. В анализируемой группе больных до операции диарея различной степени выраженности имела место у 28 (45,2%) пациентов. При этом у 15 больных стул в течение суток отмечался 3–4 раза, у 8 стул был жидкий до 5–6 раз в сутки, и, наконец, у 5 больных частота стула достигала 8 и более раз. Следует заметить, что основным моментом, определяющим консистенцию и частоту стула, был характер пищи. Чаще всего диарея у больных возникала после приема сладкой, молочной, грубой, раздражающей пищи. Однако у 6 больных (9,7%) характер принимаемой пищи не оказывал влияния на частоту опорожнения кишечника. У 27 (43,5%) пациентов стул чаще был оформленный (кашицеобразный), 1–2 раза в сутки. Склонность к запорам отмечали 6 (9,7%) больных.

Конечно, частота стула демонстрирует проблемы в системе пищеварения, вместе с тем, наиболее достоверным и объективным критерием возникшей мальабсорбции является копрограмма. Подавляющее большинство обследованных имели различные нарушения процессов переваривания.

Наличие нейтрального жира у 50 (80,6%) пациентов, выделяемого с испражнениями, свидетельствует о нарушениях в первой фазе расщепления жиров.

Поступивший с пищей нейтральный жир, если он принят в умеренном количестве (не более 100 г), усваивается почти полностью – на 95%–96%. При этом нейтральный жир в копрограммах почти или полностью отсутствует. Остатки жировой пищи обнаруживаются в виде мыл (щелочные и щелочноземельные соли жирных кислот). Так как расщепляющий жиры фермент липаза выделяется преимущественно соком поджелудочной железы, то заболевания этого органа ведут к нарушению усвоения жира, и в копрограмме появляется значительное количество его капель.

Присутствие в значительных количествах в экскрементах клетчатки и крахмала у 46 (74,2%) больных указывает на нарушение утилизации углеводов.

Проведенное исследование качества жизни пациентов с болезнью оперированного желудка перед операцией показало следующее. Средний гастроинтестинальный индекс составил ($97,5 \pm 3,4$) балла. При этом самый низкий гастроинтестинальный индекс был у пациентов после гастрэктомии и в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома, он составил соответственно ($92,5 \pm 5,3$) балла и ($89,2 \pm 5,1$) балла.

«Лучше» всего свое качество жизни оценили пациенты, оперированные по поводу пептической язвы – (100,5 ± 4,8) балла.

В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у 9 (23,1%) пациентов. Одним из основных осложнений раннего послеоперационного периода после редуоденизации были моторно-эвакуаторные расстройства, которые возникли у 6 (15,4%) пациентов.

В раннем послеоперационном периоде (10–14-е сутки) отмечается некоторое снижение уровня качества жизни, особенно по шкалам психического состояния и физического состояния. Общий балл составил (96,8 ± 6,1).

Некоторое снижение показателей качества жизни, по-видимому, было связано с операционной травмой, сопровождающейся болью, ограничением мобильности и пр.

В послеоперационном периоде проба Штаубе – Трауготта проведена 53 пациентам в разные сроки после операции. Результаты ее представлены на рис. 2. На приведенной выше диаграмме видно, что большинство пациентов, обследованных в отдаленные сроки после операции, имеют правильную гликемическую кривую.

Вместе с тем следует заметить, что гипергликемический коэффициент Бодуэна в течение года после операции оставался повышенным. Так, через 3 месяца после операции он составил (98,1 ± 18,5)%, через 1 год – (89,1 ± 21,2)% при норме 35–80%.

У 7 (13,2%) пациентов в сроки до одного года сохранялась патологическая кривая с преобладанием второго пика. Через 3–5 лет после операции патологических типов гликемической кривой не отмечено, а коэффициент Бодуэна в эти сроки равнялся (77,6 ± 6,4)%, что соответствует нормальным показателям.

Через 3 месяца после операции у 35 (66%) из 53 пациентов стул был оформленный (реже кашицеобразный), 1–2 раза в сутки. У 8 (15,1%) сохранялись явления диареи, которая хорошо купировалась ограничениями в диете и приемом ферментов. Склонность к запорам прослеживалась у 8 (15,1%) пациентов. У двух больных (3,8%) сохранялись плохо поддававшиеся терапии явления диареи до 3–4 раз в сутки. Следует заметить, что у одного пациента перед операцией частота стула достигала 8 и более раз в сутки.

Таким образом, в ближайшие сроки после проведенной операции происходит постепенная нормализация кишечного пищеварения: значительно уменьшается количество непереваренных углеводов и жира, улучшается процесс переваривания белковых продуктов и растительной клетчатки, сокращается количество больных с диареей за счет нормализации пищеварения, восстанавливается консистенция стула.

В сроки от 1,5 до 3 месяцев были обследованы так же 53 пациента. Характерным для данного периода было повышение уровня качества жизни. Общий гастроинтестинальный индекс составил (107,9 ± 4,6) балла. Самым наглядным повышением качества жизни было у пациентов, оперированных по поводу демпинг-синдрома, гастроинтестинальный индекс которых был равен (103,5 ± 5,2) балла (до операции (89,2 ± 5,1) балла).

Все пациенты полностью себя обслуживали. Количество приемов пищи составляло 5–6 раз в сутки, диеты придерживались 20 (37,7%) больных. Прибавку массы тела от 1 до 3 кг отметили 11 (20,8%) пациентов.

Через 1 год после редуоденизации у 44 (84,6%) из 52 пациентов характер стула соответствовал физиологической норме: 1–2 раза в сутки, оформленный (реже кашицеобразный); учащенный, (2–3 раза в сутки) – у одного пациента (1,9%) с выраженной диареей до операции. Сам больной отмечал значительное улучшение своего состояния. Склонность к запорам имела место у 7 (13,5%) пациентов.

Спустя один год после восстановления трансдуоденального пассажа нарушения переваривания основных ингреди-

ентов пищи значительно уменьшились. Особенно наглядно свидетельствует об этом «нормальное» переваривание жиров и углеводов – отсутствие в копрограммах крахмала и незначительное присутствие нейтрального жира.

Масса тела (до 3 кг) увеличилась у 19 (36,5%) пациентов, а у 10 (19,2%) больных масса тела возросла более чем на 7 кг. Ни один из пациентов не отметил после операции снижения массы тела. Количество приемов пищи составляло 4–5 раз в сутки. Ограничивали прием сладкой пищи 3 (8,3%) пациента, которые были оперированы по поводу тяжелого демпинг-синдрома. Следует отметить, что прием умеренного количества углеводов не вызывал у них выраженных патологических симптомов.

Общий уровень качества жизни у пациентов увеличился в среднем на 7,5% и составил (112,6 ± 5,1) балла.

В сроки более 5 лет после операции редуоденизации у 39 (88,6%) из 44 обследованных пациентов стул был оформлен, 1–2 раза в сутки. У 5 (11,4%) пациентов был кашицеобразный стул, 1–2, реже до 3–4 раз в сутки. На фоне приема ферментов стул у этих пациентов нормализовался и не превышал 1–2 раз в сутки.

Характерным для копрограммы данного срока является относительное уменьшение в испражнениях растительной клетчатки и мышечных волокон, что свидетельствует о нормализации панкреатического пищеварения.

Гастроинтестинальный индекс в эти сроки составил (119,9 ± 3,2) балла.

Заключение

Таким образом, выполнение операции редуоденизации с формированием арелфлюксного гастродуоденоанастомоза, предусматривающей восстановление естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита. Спустя пять лет после операции редуоденизации, уровень качества жизни остается стабильно высоким и практически не отличается от показателей, достигнутых к исходу первого года после операции. В сроки более 5 лет у 6 (25%) пациентов сохранялись признаки хронического панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Цеханович Т.И.* Профилактика и лечение последствий гастрэктомии. М.; 1976. 198 с.
2. *Калинина А.В., Хазанова А.И.* Гастроэнтерология и гепатология, диагностика и лечение. М.; 2007. С. 325–335.
3. *Пахомова И.Г.* Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* (Прил.) 2012; 1: 51–55.
4. *Голдин В.А.* Первичная и реконструктивная резекция желудка: Монография. М: Изд-во УДН; 1990. 172 с.
5. *Акимов В.П., Дваладзе Л.Г., Шубин А.В. и др.* Новый взгляд на патогенез демпинг-синдрома. *Вестник хирургии.* 2008; 167 (6): 22–25.
6. *Аскерханов Г.Р., Загиров У.З., Гаджиев А.С.* Болезни оперированного желудка. М: Медпрактика; 1999. 152 с.
7. *Жерлов Г.К., Куртсеитов Н.Э., Агаджанов В.С.* Способ лечения болезни оперированного желудка. Патент РФ № 2173094, 2003. Бюл. 32: 18–21.
8. *Уваров И.Б., Гейрих С.Р., Лютов Д.А. и др.* Первичная еногастропластика с кончево-петлевым гастроэнтероанастомозом и включением двенадцатиперстной кишки при дистальной резекции желудка (хирургическая технология и функциональные результаты). *Вестник хирургии.* 2008; 167 (1): 37–42.

9. *Зурнаджянц В.А., Антонян В.В., Антонян С.В.* Некоторые изменения углеводного обмена у больных с демпинг-синдромом и у лиц, предрасположенных к нему. Вестник ВолГМУ. 2006; 2 (14): 77–79.
10. *Вусик А.Н.* Восстановительное лечение больных после резекции желудка по поводу язвенной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1986. 14 с.
11. *Плетнева Н.Г., Лещенко В.И.* Диагностические возможности копрограммы. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1998; 6: 26–30.

Аннотация

Представлен анализ результатов хирургического лечения 62 пациентов с болезнью оперированного желудка: мужчин 41 (66,1%), женщин 21 (33,9%) в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст $48,2 \pm 13,1$ года). Признаки хронического панкреатита выявлены у 24 (38,7%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 19 (79,2%) больных, болевая – у 5 (20,8%). Выполнение реконструктивных операций, предусматривающих восстановление естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда

постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита у 6 (25%) больных.

Ключевые слова: болезни оперированного желудка, постгастрорезекционный панкреатит, реконструкция гастродуоденоанастомоза.

Сведения об авторах:

Кошель Андрей Петрович – д.м.н., профессор, гл. врач ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3», зав. кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф СибГМУ (г. Томск, Томская обл.); ул. Нахимова, 3, Томск, 634045, Россия; e-mail: apk@gastro.tomsk.ru;

Куртсеитов Нариман Энверович – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии СибГМУ (г. Томск, Томская обл.), ул. Нахимова, 3, Томск, 634045, Россия.

Для контактов:

Кошель Андрей Петрович, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru.

Как цитировать:

Кошель А.П., Куртсеитов Н.Э. Влияние редуоденизации на функцию поджелудочной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 63–67.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 09.03.2017

Influence of reduodenization on the function of a pancreas

Koshel A.P.^{1,2,3}, Kurtseitov N.E.³¹City Clinical Hospital № 3 named. B.I. Alperovich, Tomsk, ²Medical Center. G.K. Zherlova, Seversk, ³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

The analysis of results of surgical treatment of 62 patients with postgastrectomy syndrome: 41 (66,1%) men and 21 (33,9%) women aged from 35 to 69 years (middle age 48.2 ± 13.1 years) has been presented. The signs of chronic pancreatitis have been revealed in 24 (38,7%) patients. Relapsing form was observed in 19 (79,2%) patients, painful – in 5 (20,8%) cases. Performance of the reconstructive operations, providing restoration of natural passage of food through duodenal gut, promoted restoration of indicators of the content of carbohydrates in blood, eliminating the basis of a variety of postgastrectomy damages, including chronic pancreatitis in 6 (25%) patients.

Key words: postgastrectomy syndrome, chronic pancreatitis, esophageal-intestinal anastomosis reconstruction.

REFERENCES

1. *Tsekhanovich T.I.* Prophylaxis and treatment of consequences of gastrectomies. M.; 1976. P. 198 (Russian).
2. *Kalimin A.V., Hazanov A.I.* Gastroenterology and hepatology, diagnostics and treatment. M. 2007. P. 325–335 (Russian).
3. *Pakhomova I.G.* Secondary exocrine failure of a pancreas. Consilium Medicum. Gastroenterology. (Enc.) 2012; 1: 51–55 (Russian).
4. *Golden V.A.* Primary and reconstructive resection of a stomach: Monograph. M.: UDN publishing house; 1990. P. 172 (Russian).
5. *Akims V.P., Dvaladze L.G., Choubin A.V. et al.* A new view on a dumping syndrome pathogenesis. Vestnik of surgery. 2008; 167 (6): 22–25 (Russian).
6. *Askerkhanov G.R., Zagirov U.Z., Gadzhiyev A.S.* Illnesses of the operated stomach. M.: Medical-expert; 1999. P. 152 (Russian).
7. *Zherlov G.K., Kurtseitov N.E., Agadzhyanov V.S.* A way of treatment of illness of the operated stomach. Russian Federation patent No. 2173094, 2003. Bulletin No. 32: 18–21 (Russian).
8. *Uvarov I.B., Heinrich S.R., Lyutov D.A. et al.* Primary eyunogastroplastika with a trailer and loopback gastroenteroanastomosis and including of a duodenum at a distal resection of a stomach (surgical technology and functional results). Vestnik of surgery. 2008; 167 (1): 37–42 (Russian).
9. *Zurnadzhlyants V.A., Antonyan V.V., Antonyan S.V.* Some changes of carbohydrate metabolism at patients with a dumping syndrome and at the persons predisposed to it. Vestnik of VOLGMU. 2006; 2 (14): 77–79 (Russian).
10. *Vusik A.N.* Recovery treatment of patients after a stomach resection concerning a peptic ulcer: Autoref. Dis. ... Tomsk; 1986. P. 14 (Russian).
11. *Pletneva N.G., Leshchenko V.I.* Diagnostic opportunities of a koprogramma. Russian magazine of gastroenterology of hepatology and coloproctology. 1998; 6: 26–30 (Russian).

Authors:

Koshel Andrey P. – DSc, Professor, Chief of medicine “City clinical hospital № 3”, the Head of Department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents SSMU (Tomsk, Tomsk region), 3, Nakhimova street, Tomsk, 634045, Russia.
e-mail: apk@gastro.tomsk.ru;

Kurtseitov Nariman E. – DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery with a course of cardiovascular surgery SSMU (Tomsk, Tomsk region), 3, Nakhimova street, Tomsk, 634045, Russia.

Corresponding author:

Koshel Andrey P. e-mail: apk@gastro.tomsk.ru.

Suggested citation for this article:

Koshel A.P., Kurtseitov N.E. Influence of reduodenization on the function of a pancreas. Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2017; (2): 63–67.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37

Получена 17.01.2017

Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения

Я.С. Циммерман

Пермский ГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Определение

Имеется множество определений синдрома печеночной энцефалопатии.

Приведем два, по нашему мнению, наиболее удачные из них.

1. Печеночная энцефалопатия (hepatic encephalopathy) – это потенциально обратимое нарушение функций головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования крови, протекающее с обратимой метаболической энцефалопатией, отеком мозга, а также с хроническими структурными изменениями мозга, психическими, нервно-мышечными расстройствами и изменениями электроэнцефалограммы [1].

2. Печеночная энцефалопатия – это комплекс потенциально обратимых нервно-психических расстройств функций головного мозга, возникающих при печеночноклеточной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени, с фульминантным (некротизирующим) острым гепатитом и портосистемным шунтированием крови, характеризующихся снижением интеллектуальных функций головного мозга, личностными расстройствами, нарушением сознания и изменениями α -ритма на электроэнцефалограмме [2].

Синонимы. Помимо термина «печеночная энцефалопатия» (ПЭ), иногда используют термин «гепатаргия» (hepataurgia) и «портосистемная энцефалопатия» (encephalopathy portosystemica).

Типы ПЭ. Предлагается различать несколько типов ПЭ:

Тип А. Острая форма ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью.

Тип В. ПЭ, обусловленная портосистемным шунтированием крови (в отсутствие заболеваний печени).

Тип С. Хроническая форма ПЭ, развивающаяся при циррозе печени, протекающем с портальной гипертензией и портосистемным шунтированием крови [3].

Этиология

Одним из этиологических факторов ПЭ является острая печеночная недостаточность, которая развивается при остром фульминантном гепатите вследствие массивного некроза гепатоцитов, сопровождающегося внезапным тяжелым нарушением функций печени, паренхиматозной недостаточностью с исходом в эндогенную печеночную кому.

Еще одной причиной ПЭ является цирроз печени (ЦП) различной этиологии, при котором наблюдается сочетание хронической печеночной недостаточности и портосистемного шунтирования крови – портосистемная ПЭ (ПСПЭ), имеющая более благоприятное течение и прогноз, которая в части случаев тоже может завершаться эндогенной комой.

Смешанная кома возникает в тех случаях, когда у больных с ЦП и выраженным коллатеральным кровообращением развиваются массивные некрозы в ткани печени [1, 4].

Патогенез

Патогенез ПЭ еще недостаточно изучен, существует ряд спорных положений и противоречий.

Основной научной гипотезой (теорией) патогенеза ПЭ является «теория глии», в основе которой лежит нарушение гомеостаза астроцитов.

При развитии гепацеллюлярной недостаточности и портосистемного шунтирования крови образуются *нейротоксины*, развивается аминокислотный дисбаланс, наблюдаются функциональные расстройства и отек астроглии, в связи с чем повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушаются процессы нейротрансмиссии, повышается активность ионных каналов и снижается обеспечение нейронов головного мозга АТФ и другими макроэнергетическими соединениями [4].

Наиболее обоснованными теориями патогенеза ПЭ являются токсическая теория; теория ложных нейротрансмиттеров и теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты – ГАМК [5–8].

I. Из эндогенных нейротоксинов ведущая роль в патогенезе ПЭ принадлежит аммиаку, который образуется главным образом в толстой кишке, почках и в мышечной ткани (при физических нагрузках) и по воротной вене поступает в печень, включаясь в орнитинный цикл синтеза мочевины. Около 50% аммиака образуется в печени при расщеплении белковых субстанций. В норме связывание (обезвреживание) аммиака происходит в печени при синтезе мочевины и образовании глутамина. В печеночной ткани аммиак частично захватывается популяцией перивенозных гепатоцитов, где под воздействием фермента глутаматсинтетазы из аминокислот (глутамат, кетоглутамат) с участием аммиака образуется глутамин [1], препятствуя тем самым его проникновению в общий кровоток. Кроме того, глутамин синтезируется в мышцах и в астроцитах головного мозга [1, 3–5, 8].

При различных острых и хронических заболеваниях печени синтез мочевины и глутамина из аммиака снижается и развивается гипераммониемия. Аналогичные изменения происходят и при портосистемном шунтировании крови [3].

В связи с повышенной проницаемостью ГЭБ аммиак легко проникает в головной мозг, вызывая нарушение процессов нейротрансмиссии, повышение активности ионных каналов и снижение синтеза и обеспечения нейронов АТФ.

Вместе с тем, необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения при ПЭ обнаруживают не в нейронах, а в астроцитах (в астроглии), что сопровождается их пролиферацией с появлением аномальных клеток с крупным ядром, маргинацией хроматина и накоплением гликогена [8]. Установлена прямая зависимость клинической выраженности ПЭ от концентрации аммиака в крови (гипераммониемии) [3–5, 8–10].

II. Помимо аммиака, в качестве нейротоксичных эндотоксинов выступают также меркаптаны (метилмеркаптан), образующи-

Шкала оценки нарушения сознания Глазго (GCS)

Симптом	Выраженность симптома	Балл
Сознание	Ориентирован	5
	Спутанность/заторможенность	4
Словесная реакция	Ответ непадает	3
	Невнятные звуки	2
	Ответ нет	1
	Выполняет команды	6
	Целенаправленная реакция на боль	5
	Ненаправленная реакция на боль	4
Двигательная реакция	Сгибательная реакция на боль	3
	Разгибательная реакция на боль	2
	Нет реакции	1
	Спонтанная	4
Реакция глаз	На голос	3
	На боль	2
	Нет	1

еся из метионина, а также короткоцепочечные жирные кислоты и фенолы, которые обезвреживаются в печени, а при ПЭ принимают участие в торможении Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нервных клеток. При ПЭ процессы их обезвреживания нарушаются, в связи с чем происходит торможение синтеза фермента Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нервных клеток [10, 11].

Меркаптаны образуются в толстой кишке в результате бактериального гидролиза серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина и др.) и в норме обезвреживаются в печени. При повышении содержания меркаптанов в крови у больных ПЭ появляется характерный «печеночный запах» (foetor hepaticus) изо рта. Токсическое действие меркаптанов обусловлено не только торможением фермента Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нейронов головного мозга, но и повышением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг [1, 3, 4, 8].

Повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), образующихся в кишечнике из пищевых жиров под воздействием толстокишечных бактерий и/или в результате неполного распада жирных кислот при печеночной недостаточности, вызывает нейротоксический эффект в связи со снижением синтеза мочевины в печени и торможением нейрональной Na^+/K^+ -АТФазы [3, 10, 11–13].

Фенолы, являющиеся дериватами тирозина и фенилаланина, также образуются в кишечнике под воздействием кишечной микрофлоры, а их повышенная концентрация в крови способствует развитию печеночной комы [3, 4].

III. Важную роль в патогенезе ПЭ выполняет аминокислотный дисбаланс, проявляющийся возрастанием уровня ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана), являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, и снижением содержания аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) [3, 4, 15, 16].

При хронических заболеваниях печени, особенно протекающих с портокавальными анастомозами, уровень ароматических аминокислот существенно повышается, а содержание аминокислот с разветвленной сетью, напротив, снижается, что приводит к снижению коэффициента Фишера.

Коэффициент Фишера = (валин+лейцин+изолейцин)/ (тирозин+фенилаланин+ триптофан) = <1,0 (при норме 3–4,5) [3]. В этих условиях происходит избыточное поступление в головной мозг ароматических аминокислот, которые служат исходным продуктом для синтеза ложных нейротрансмиттеров (α -фенилэтаноламин и октапамин), отличающихся существенно меньшей активностью. Кроме того, эти сдвиги в составе аминокислот обуславливают снижение синтеза фермента допамина, также способствующего образованию ложных нейротрансмиттеров [6, 7, 13, 14].

При хронических прогрессирующих заболеваниях печени возрастает содержание триптофана в крови и в головном мозге и снижается плотность постсинаптических серотониновых рецепторов и уровень серотонина.

IV. Еще одной гипотезой патогенеза ПЭ может служить ГАМК-эргическая теория, согласно которой в развитии ПЭ участвует γ -аминомасляная кислота (ГАМК), выступающая в качестве ингибиторной нейротрансмиттерной системы. Ее концентрация у больных с ПЭ повышается в связи со снижением активности печеночной ГАМК-трансаминазы, являющейся основным ферментом реакции обезвреживания ГАМК.

Образуясь в кишечнике, ГАМК поступает в общий кровоток и через ГЭБ проникает в головной мозг, где в связи с отеком астроглии оказывает токсическое воздействие на мозговую ткань, вызывая уменьшение содержания истинных нейротрансмиттеров и их рецепторов и снижение уровня серотонина и его 5-HT₁-рецепторов, регулирующих сон и поведенческие реакции.

Одновременно повышается содержание тормозного нейротрансмиттера – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и ГАМК-эргических рецепторов, способных активировать эндогенно образующиеся или поступающие извне бензодиазепины, которые способствуют повышению клинических проявлений ПЭ, особенно при применении транквилизаторов [3, 4, 15].

Таким образом, в патогенезе ПЭ участвует комплекс патологических факторов, воздействующих на головной мозг: эндогенные нейротоксины, прежде всего аммиак; аминокислотный дисбаланс; расстройство функций нейротрансмиттеров и их рецепторов и нарушение обмена γ -аминомасляной кислоты – ГАМК, а также повышенная концентрация короткоцепочечных жирных кислот.

Клиника

При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, в связи с чем в ее клинической картине наблюдаются разнообразные психоневрологические расстройства [16, 17].

I. Со стороны психической сферы отмечаются:

1) расстройства сна (сонливость); нарушения нормального ритма сна и бодрствования;

2) нарушения сознания: симптомы, напоминающие делирий; потеря ориентации во времени и пространстве; параноидно-галлюцинаторное и сопорозное расстройства сознания; общая заторможенность, апатия; спутанность сознания. При печеночной коме сознание полностью отсутствует;

3) личностные расстройства: ребячливость, эйфория, акцентуация личности; раздражительность, потеря интересов; деградация личности;

4) расстройства интеллекта: снижение внимания; нарушение письма (изменение почерка); утрата способности к счету; неспособность нарисовать пятиконечную звезду; нарушение оптико-пространственной ориентации; удлинение времени выполнения теста Рейтана на соединение чисел;

5) расстройства речи: замедленная, невнятная, смазанная речь; монотонность голоса;

6) изменение поведения: его неадекватность [17–22].

Разработана «Шкала нарушения сознания» Глазго (GCS), представленная ниже [2].

Оценка: суммарный показатель 10–15 баллов – сопор; 5–10 баллов – прекома; 0–5 баллов – кома.

I. Нейромышечные расстройства:

1) «хлопающий» тремор (астериксис); повышение глубоких сухожильных рефлексов и мышечного тонуса; склонность к спастичности;

2) смена первоначального повышения рефлексов на арефлексию; нервно-мышечные нарушения по типу гепатоцеребральной дегенерации.

II. Появление неприятного «печеночного» запаха изо рта; гипервентиляция респираторного происхождения (за счет респираторной стимуляции).

Необходимо разъяснить, что астериксис – это «хлопающий» тремор согнутой в дорсальном положении кисти при попытке удержать кисть. В основе механизма астериксиса лежат нарушения афферентных импульсов от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию мозга [23–29].

Классификация

Предлагается разграничение течения ПЭ по стадиям (шкала West Haven).

I. Субклиническая (латентная) стадия, при которой отчетливая клиническая симптоматика отсутствует, но отмечается нарушение стандартизированных психомоторных тестов (теста связи чисел; теста линии).

II. Первая стадия: апатия, возбуждение, раздражительность; беспокойство, эйфория; быстрая утомляемость; нарушения ритма сна и бодрствования; легкий тремор; нарушение координации движений; астериксис.

III. Вторая стадия: сонливость; летаргия; дезориентация во времени и пространстве; неадекватность поведения; астериксис; дизартрия; атаксия.

IV. Третья стадия: сопор; выраженная дезориентация; нечеткая речь; гиперрефлексия; наличие патологических рефлексов (Гордона, Жуковского); миоклония; гипервентиляция.

V. Четвертая стадия: печеночная кома; децеребрационная ригидность; окулоцефалический феномен; отсутствие ответа на любые раздражители.

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), изданного ВОЗ в 1995 году, упоминания о ПЭ нет, но имеются рубрики: «печеночная недостаточность острая и подострая» (шифр K72 и K72.0) и «хроническая печеночная недостаточность» (шифр K72.1) [2].

Диагностика

На ранней (субклинической) стадии ПЭ не существует надежных (специфических) методов ее диагностики.

Среди диагностических методов важная роль отводится клинической симптоматике ПЭ, детально изложенной выше.

В начальной стадии ПЭ могут быть использованы с диагностической целью психометрические методы (тесты) [20–22], чувствительность которых достигает 70%–80%.

Можно условно выделить 2 группы психометрических тестов:

- 1) тест связи чисел;
- 2) тест линии и тест обведения пунктирных фигур [3, 4].

Тест связи чисел проводят путем соединения между собой в возможно короткие сроки группы чисел от 1 до 25 (у здоровых людей этот процесс занимает менее 30 сек., а при ПЭ существенно удлиняется).

Тест линии: необходимо провести линию в ограниченном с двух сторон «коридоре», не касаясь внешних линий.

Тест обведения пунктирных фигур состоит в том, что нужно точно обвести сплошной линией различные фигуры, обозначенные пунктиром.

Тест связи чисел отражает быстроту познавательной деятельности головного мозга, а тест линии и тест обведения пунктирных фигур – точность тонкой моторики [3, 4, 21–24].

Лабораторно-инструментальные методы диагностики ПЭ:

1. Целесообразно исследовать биохимические диагностические тесты, отражающие функции печени, в которых определя-

ются снижение уровня альбуминов и холинэстеразы, факторов свертывания крови (протромбина, проакцелерина, проконвертина) в 3–4 раза, повышение активности ферментов цитолиза (АлАТ, АсАТ), указывающее на некрозы в печеночной ткани, и ферментов холестаза (ЩФ, γ -ГТП, ЛАП).

2. Установить наличие повышенного содержания аммиака в крови (гипераммониемии), которая определяется у 80%–90% больных ПЭ.

3. Исследовать спинномозговую жидкость (люмбальная пункция); при ПЭ выявляют высокое содержание в ней глутамина (более точная методика).

4. Разработан простой способ определения в кале и сыворотке крови короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) – метаболитов кишечной микрофлоры (М.Д. Ардатская) с помощью газожидкостной хроматографии у больных ЦП, протекающим с синдромом ПЭ [13, 30, 31]. Установлено, что абсолютное и относительное содержание КЖК в различных биологических жидкостях (кал, кровь, церебральная жидкость) при ПЭ существенно повышается, особенно КЖК с длинной цепью, содержащей более трех атомов углерода, причем этот показатель достаточно точно коррелирует со стадией ПЭ [31]. Метод достаточно прост, а его проведение занимает немного времени.

5. Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) при ПЭ позволяет установить характерное замедление частоты и повышение амплитуды альфа-ритма уже в начальной стадии – до 0,5–3 колеб./с, а также появление δ -активности, начиная со 2-й стадии ПЭ.

6. Магнитно-резонансную спектроскопию (МР-С) можно считать наиболее достоверным методом инструментальной диагностики ПЭ, но он далеко не всем доступен. Для ПЭ характерно повышение интенсивности сигнала Т1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга; снижение соотношения миоинозитол/креатин; повышение пика глутамина в сером и белом веществах мозга (чувствительность метода 95%–100% [3, 4].

7. Отдельные авторы считают оправданным использование в диагностике ПЭ компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, которые позволяют определить наличие очага атрофии в головном мозге [3].

Дифференциальную диагностику при ПЭ следует проводить прежде всего с алкогольным делирием, субдуральной гематомой и синдромом Вернике – Корсакова.

Лечение

Терапевтические возможности при синдроме ПЭ, осложняющем различные хронические заболевания печени, прежде всего ЦП, и острую печеночную недостаточность, например, при остром фульминантном гепатите, еще весьма ограничены и несовершенны.

Среди факторов, провоцирующих развитие ПЭ при заболеваниях печени, необходимо назвать кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; портокавальное шунтирование; массивную терапию диуретиками; злоупотребление алкоголем; прием транквилизирующих средств; различные инфекционные процессы.

Лечебное питание. Основным принципом диетотерапии при ПЭ является ограничение белков в пищевом рационе. Количество белков не должно превышать 1–1,5 г/кг массы тела. Общая калорийность пищи – 1500–1800 ккал/сут, преимущественно за счет употребления жиров (70–140 г/сут) и углеводов (280–325 г/сут).

Фармакотерапия при хронической печеночной недостаточности, протекающей с синдромом ПЭ.

Основная направленность лечебных мероприятий – максимальное снижение выработки эндогенных нейротоксинов, прежде всего аммиака, бактериальной микрофлорой кишеч-

ника. С этой целью используют фармакопрепараты с различным механизмом действия.

1. Лактулоза (дюфалак, портилак) – синтетический дисахарид, который в тонкой (подвздошной) кишке оказывает тормозящее действие на выработку фермента глутаминазы в энтероцитах и участвует в блокировании ими захвата глутамината, препятствуя тем самым образованию аммиака.

В толстой кишке лактулоза тормозит продукцию аммиака бактериями, а аммиак, уже проникший из кишечника в кровяное русло, возвращается обратно в просвет кишки за счет диффузии и выделяется с калом.

Кроме того, лактулоза обуславливает ацидофикацию толстой кишки, снижает уровень рН с 7 до 5, что вызывает торможение роста протеолитических бактерий (*Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и др.) и стимулирует рост эндосимбионтных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*).

Под влиянием лактулозы сокращается время пассажа кишечного содержимого по кишечнику за счет ее послабляющего осмотического действия, что способствует элиминации аммиака в составе мочевины.

Важным преимуществом лактулозы является то, что она служит источником углеводов и энергии сахаролитических (полезных) бактерий кишечника, расщепляющих углеводы.

Доза лактулозы варьирует от 30 до 120 мл/сут. В тяжелых случаях ПЭ ее назначают в клизмах в дозе 300 мл в 700 мл воды. При печеночной коме лактулозу вводят через назодуоденальный зонд [1, 3, 4, 32–35, 41].

Вместо лактулозы может быть назначен лактитил, представляющий собой β-галактозидсорбитол, который в меньшей степени вызывает диарею и метеоризм. Его доза составляет 30 г/сут.

2. Рифаксимин (альфа-нормикс) – не всасывающийся антибиотик, который угнетает аммониегенную протеолитическую бактериальную микрофлору кишечника. Его назначают в дозе 200–400 мг 2–3 раза/сут (1200 мг/сут) в течение 5–7 (до 14) дней [3, 4, 34, 36, 37]. По показаниям могут быть назначены и другие антибиотики общерезорбтивного действия, предпочтительнее из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза/сут, 5–7 дней) для подавления патогенной микрофлоры толстой кишки.

3. Наиболее эффективным из существующих современных средств лечения ПЭ и обезвреживания аммиака является L-орнитин-L-аспартат (препарат «Гепат-Мерц»). Гепат-Мерц принимает участие в активации ключевого фермента орнитинового цикла – карбамоилфосфатсинтетазы, обеспечивающей синтез мочевины в перипортальных гепатоцитах в качестве субстрата в орнитиновом цикле. Аспартат стимулирует фермент глутамилсинтетазу в печени, мышцах и головном мозге и служит субстратом для синтеза глутамината, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге, обеспечивая его утилизацию [4, 38–40, 42–46].

Кроме того, препарат «Гепат-Мерц» снижает активность ферментов цитолиза – аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ); обладает антикатаболическим эффектом; повышает толерантность к пищевым белкам. Клинически – отмечается нормализация психометрических тестов и уровня аммиака в крови.

При ПЭ Гепат-Мерц назначают последовательно: сначала внутривенно капельно по 20–40 г/сут в 500 мл изотонического раствора (7 дней); затем принимают внутрь по 9–18 г/сут (еще 7 дней). В дальнейшем лечение этим фармакопрепаратом может быть продлено до 6 месяцев в дозе 9 г/сут [3, 4, 38, 39].

Клиническая эффективность препарата «Гепат-Мерц» при лечении ПЭ достоверно доказана в контролируемых исследованиях [4, 43].

4. В ряде случаев вместо Гепат-Мерц может быть назначен орнитил (α-кетоглутарат орнитина) в дозе 3–6 г/сут внутрь

после еды или внутривенно капельно по 10–50 г/сут, но он менее эффективен.

5. Еще один фармакопрепарат, близкий по механизму действия к Гепат-Мерцу – *глутаргин* (L-аспартат-L-глутамат), связывающий аммиак за счет образования мочевины и глутамината; кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов [3].

6. Препарат «Флумазенил» является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов; уменьшает выраженность тормозных процессов в головном мозге при ПЭ.

Назначается внутривенно капельно в дозе 0,4–1,0 мг в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе хлорида натрия. Под влиянием флумазенила симптоматика ПЭ на 2–3 часа снижается, однако на частоту побочных эффектов и выживаемость больных он не влияет [3, 19, 46].

7. Глутаминовая кислота повышает устойчивость макроорганизма к гипоксии, снижает активность процессов свободно-радикального окисления липидов (СПОЛ) в гепатоцитах; стимулирует передачу возбуждения в синапсах ЦНС.

Доза: по 150 мл 1% раствора в виде внутривенных капельных инъекций.

8. Гепасол-А – фармакопрепарат, состоящий из аминокислот; обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектом; способствует регрессии клинических проявлений ПЭ, прежде всего исчезновению неврологической симптоматики.

Назначается внутривенно капельно со скоростью 30–35 кап./мин, что соответствует 0,08–0,10 г аминокислот на кг массы тела в час [45–47].

9. Бензоат натрия – связывает аммиак в кровеносном русле с образованием гиппуровой кислоты; активизирует обмен «глутамат – бензоат» в перивенозных гепатоцитах. Доза: 10 г/сут.

Вспомогательные средства для лечения ПЭ.

Применение цинка в качестве пищевой добавки, обеспечивающий антиоксидантный эффект при ПЭ, является кофактором синтеза мочевины; однако его терапевтическое значение невелико [48].

Что касается назначения гепатопротекторов (адemetинин – гептрал) при ПЭ, рекомендуемое некоторыми авторами [52, 53], как и кортикостероидов, то мы считаем их применение недостаточно обоснованным.

При острой печеночной недостаточности с развитием печеночной комы и отека мозга лечение проводят в отделении интенсивной терапии с использованием тех же фармакопрепаратов, что и при хронической печеночной недостаточности, но в более высоких дозах.

Дополнительно могут быть рекомендованы лечебные мероприятия, которые перечислены ниже.

1. Внутривенные капельные введения 5% раствора глюкозы с витаминами (аскорбиновая кислота) и электролитами (хлорид калия, глюконат кальция).

2. Внутривенное введение лиофилизата орнитола в дозе 15–25 г/сут в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

3. Высокие очистительные клизмы для очищения толстой кишки.

4. Для коррекции ацидоза используют внутривенное введение 5% гидрокарбоната натрия, а для борьбы с алкалозом – внутривенные инъекции *желатиноля* (250–500 мл коллоидного 8% раствора) и аскорбиновой кислоты.

5. Другие средства (по показаниям: маннитол; полиризующая смесь).

6. Единственным эффективным методом лечения острой печеночной недостаточности является трансплантация печени [48–51].

Успешная терапия ПЭ при различных заболеваниях печени требует непрерывного и длительного применения эффективных и безопасных терапевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подьмова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М.; 2005. 109–127.
2. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов, 5-е изд. Пермь; 2016. 127–131.
3. Губергриц Н.Б. Основы практической гепатологии. М.; 2015. 161–189.
4. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия / В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.; 2002. 177 – 189.
5. Hindfelt B., Plum F., Duffy T. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts. J. Clin. Invest. 1977; 59: 386–396.
6. Fischer J.E., Baldessarini R.J. Falsche neurotransmitter and hepatic failure. Lancet. 1971; 11: 75–80.
7. Schafer D.F., Jones E.A. Hepatic encephalopathy and the γ -aminobutyric acid neurotransmitter system. Lancet, 1982; 16: 18–20.
8. Albert N., Koller H., Siebler M. Ammonia-induced depolarization of cultured cortical astrocytes. Brain. Res. 1998; 782 (1–2): 261–270.
9. Butterworth R.E. Portal-systemic encephalopathy: A disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. Dev. Neurosci. 1993; 15: 313–315.
10. Clausen M. R., Mortensen P. B., Bendtsen F. Serum levels of short chain fatty acids in cirrhosis and hepatic coma. Hepatology, 1991; 14: 1040–1045.
11. Zieve F.J., Zieve L., Doizaki W.M. et al. Sinergism between ammonia and fatty acids in the production of coma implications for hepatic coma. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974; 191: 10–16.
12. Geroch W., Haussinger D. Ammonia detoxication by the liver: New concepts of glutamin and urea synthesis. Brunner N. Thaler Hepatology. N.Y.; 1985. P. 211–221.
13. Ардатская М.Д., Баркалова Л.В., Мицушкин О.Н. Печеночная энцефалопатия: определение, вопросы патогенеза, клиника, методы диагностики и принципы лечебной коррекции. Фарматека, 2011; 12: 23–28.
14. Родченко В.Г., Родченко О.Н. Печеночная энцефалопатия. СПб: М.; 2005.
15. Гастроэнтерология. Гепатология / Под ред. Н.А. Бука, Н.Р. Колледжа и Б.В. Уолкера / Пер. с англ. М.; 2009.
16. Подьмова С.Д. Гепатогенная энцефалопатия. Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1997; 1: 88–92.
17. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Перев. с англ. М.; 1999.
18. Sandhir S., Weber H. Portal-systemic encephalopathy. Cur. Pract. Med., 1999; 2: 103–108.
19. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Перев. с нем. М.; 1999. С. 341–353.
20. Groeneweg M., Quero J., Bruijn I. et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology. 1998; 28 (1): 45–49.
21. Bajaj J.S., Salian K., Hafeezullah M. et al. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. Clin. Gastroenterol., Hepatol. 2008; 6 (10): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.025.
22. Weissenborn K., Heidenreich S., Ennen J. et al. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 2001; 16 (1–2): 13–19.
23. Ильченко Л.Ю., Топчеева О.Н., Виницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. Consilium medicum. Прил.: Гастроэнтерология, 2005; 1:23–28.
24. Conn H.O., Bircher J. (Eds.) Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies. Medi-Ed. Press. Bloomington, Illinois; 1994. P. 243.
25. Fight R.D. The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases / Liver Intern, 2004; 12: 23–24.
26. Ortiz M., Cordoba J., Jacas C.J. et al. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. J. Hepatol. 2006; 44: 104–110. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.013.
27. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology. Vienna, 1998. Hepatology. 2002; 35: 716–721.
28. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. Abstracts. New trends in Hepatology. Falk symposium No. 92. St.-Peterburg, Russia; 1996: 46–47.
29. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis / Ed. committee Carol M., Levi S. et al. N.Y.: Raven Press; 1994. 205.
30. Мицушкин О.Н., Ардатская М.Д., Иконников Н.С. Метаболиты кишечной микрофлоры и печеночная энцефалопатия: использование в диагностике, прогнозировании течения и оценке лечения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2001; 4: 33–40.
31. Мицушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. Короткоцепочечные жирные кислоты в диагностике печеночной энцефалопатии и оценке эффективности препарата лактулозы (дюфалака). Клинич. фармакол. и тер. 2001; 10 (5): 9–12.
32. Подьмова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности. Диагностика. Лечение. Consilium medicum: Хирургия. 2001: 19–22.
33. Шулятьев И.С., Ильченко Л.Ю., Виницкая Е.В. и др. Лактулоза в лечении печеночной энцефалопатии. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; 5: 38–41.
34. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. Клинич. мед. 2002; 5: 42–45.
35. Мицушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизарова Н.А. Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией. Клинич. перспективы гастроэнтер., гепатол. 2004; 4: 22–26.
36. Williams R., James O.F., Warnes T.F. et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A double-blind, randomized, dose-finding study, multi-centre study. Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. 2000; 12: 203–206.
37. Lecvy C., Phillips J. Hospitalization during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig. Dis. Sci. 2007; 52: 737–741.
38. Шульпекова И.С., Ильченко Л.Ю., Виницкая Е.В. и др. Опыт применения препарата «Гепат-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии. Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2005; 6: 17–23.
39. Grundreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. Med. Welt. 2001; 52: 2019–2026.
40. Kircheis G., Nillius R., Held K. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of placebo-controlled double-blind study. Hepatology. 1997; 25 (6): 1351–1360.
41. Paik Y. H., Lee K. S., Han K. N. et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: A prospective randomized study. Yonsei Med. J., 2005; 46 (3): 399–407.
42. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of placebo-controlled double-blind study. J. Hepatol. 1998; 28: 856–864.
43. Надинская М.Ю., Подьмова С.Д. Гепат-Мерц (орнитин-аспартат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1998; 1: 53–58.
44. Delker A., Jalan R., Schumacher M., Comes G. L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data. Hepatology. 2000; 32 (2): 310A.
45. Буеверов А.О. Рациональное ведение больных с печеночной энцефалопатией. Русск. мед. журн. 2003; 14: 7–12.
46. Шульпекова Ю. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции. Consilium medicum, 2005; 1: 26–31.
47. Родченко В.Г., Родченко О.Н. Гепасол-А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной печеночной энцефалопатии. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2002; 2: 73–76.
48. Yang S.S., Lai Y.C., Chiang T.R. et al. Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: Comparison with somatosensory-evoked potentials. J. Gastroenterol., Hepatol. 2004; 19: 375–379.
49. Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени с позиции доказательной медицины: мифы и реальность. Consilium medicum. Прил. Гастроэнтерология. 2007; 1: 17–28.

50. *Иванов А.Г., Трусов В.В.* Оптимизация терапии больных циррозом печени с энцефалопатией. *Клин. мед.* 2008; 6: 62–66.
51. *Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т.* Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии. *Рус. мед. журн.* 2005;7 (2): 77–81.
52. *Маев И.В., Гуревич К.Г.* Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2001; 4: 41–45.
53. *Любшина О.В., Гречко В.Е., Вертнин Ф.Л., Маев И.В.* Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии. *Клин. мед.* 1999; 10: 17–20.

Аннотация

В обзорной статье представлены современные сведения об актуальной клинической проблеме – синдроме печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности: ее определение, этиология, подробное изложение факторов патогенеза, клинические особенности, классификация, диагностические методы (клинические и

лабораторно-инструментальные). Всесторонне освещены возможности лечения: диетотерапия и фармакотерапия печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, лечение, диагностика.

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, почетный профессор ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздравсоцразвития РФ; ул. Куйбышева, 39, г. Пермь, 614990, Россия; e-mail: chief@psma.ru.

Для контактов:

Циммерман Яков Саулович, e-mail: chief@psma.ru.

Как цитировать:

Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (2): 68–75.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 17.01.2017

Hepatic encephalopathy: Deficiency, etiology, pathogen factors, clinic, methods of diagnosis and treatment

Y.S. Tsimmerman

Perm State Medical Academy named after acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

Abstract

The review article presents modern information on the current clinical problem - hepatic encephalopathy syndrome in acute and chronic hepatic insufficiency: its definition, etiology, detailed exposition of pathogenesis factors, clinical features, classification, diagnostic methods (clinical and laboratory instrumental). The possibilities of treatment are fully covered: dietoteropia and pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in acute and chronic hepatic insufficiency.

Key words: hepatic encephalopathy, treatment, diagnosis

REFERENCES

1. *Podymova S.D.* Diseases of the liver: a guide for doctors. M.; 2005. 109–127. Russian.
2. *Zimmerman Ya.S., Zimmerman I.Ya.* Classification of gastroenterological diseases and clinical syndromes. 5th ed. Perm; 2016. 127–131. Russian.
3. *Gubergits N.B.* The basics of practical hepatology. M.; 2015. 161–189. Russian.
4. *Nadinskaya M.Yu.* Hepatic encephalopathy / In: Diseases of the liver and biliary tract, Ed. V.T. Ivashkin. M.; 2002: 177–189. Russian.
5. *Hindfelt B., Plum F., Duffy T.* Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts. J. Clin. Invest. 1977; 59: 386–396.
6. *Fischer J.E., Baldessarini R.J.* Falsche neurotransmitter and hepatic failure. Lancet. 1971; 11: 75–80.
7. *Schafer D.F., Jones E.A.* Hepatic encephalopathy and the γ -aminobutyric acid neurotransmitter system. Lancet. 1982; 16: 18–20.
8. *Albert N., Koller H., Siebler M.* Ammonia-induced depolarization of cultured cortical astrocytes. Brain. Res. 1998; 782 (1–2): 261–270.
9. *Butterworth R.E.* Portal-systemic encephalopathy: A disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. Dev. Neurosci. 1993; 15: 313–315.
10. *Clausen M. R., Mortensen P. B., Bendtsen F.* Serum levels of short chain fatty acids in cirrhosis and hepatic coma. Hepatology. 1991; 14: 1040–1045.
11. *Zieve F.J., Zieve L., Doizaki W.M. et al.* Sinergism between ammonia and fatty acids in the production of coma implications for hepatic coma. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974; 191: 10–16.
12. *Geroc W., Haussinger D.* Ammonia detoxication by the liver: New concepts of glutamin and urea synthesis. Brunner H. Thaler Hepatology. N.Y.; 1985. 211–221.
13. *Ardatskaya M.D., Barkalova L.V., Minushkin O.N.* Hepatic encephalopathy: definition, pathogenesis questions, clinic, diagnostic methods and principles of therapeutic correction. Farmateka. 2011; 12: 23–28. Russian.
14. *Rodchenko V.G., Rodchenko O.N.* Hepatic encephalopathy. SPb.: M.; 2005. Russian.
15. *Gastroenterology.* Hepatology / Ed. N.A. Buka, N.R. Kollezha and B.V. Walker / Transl. M.; 2009. Russian.
16. *Podymova S.D.* Hepatogenic encephalopathy. Rossijsk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 1997; 1: 88–92. Russian.
17. *Sherlock S., Dooley J.* Diseases of the liver and biliary tract. Transl. M.; 1999. Russian.
18. *Sandhir S., Weber H.Ir.* Portal-systemic encephalopathy. Cur. Pract. Med., 1999; 2: 103–108.
19. *Mayer K.-P.* Hepatitis and the consequences of hepatitis. Transl. M.; 1999: 341–353. Russian.
20. *Groeneweg M., Quero J., Bruijn I. et al.* Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology. 1998; 28 (1): 45–49.
21. *Bajaj J.S., Salian K., Hafeezullah M. et al.* Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills. Clin. Gastroenterol., Hepatol. 2008; 6 (10): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.025.
22. *Weissenborn K., Heidenreich S., Ennen J. et al.* Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy. Metab. Brain Dis. 2001; 16 (1–2): 13–19.
23. *Ilchenko L.Yu., Topcheeva O.N., Vinnitskaya E.V. et al.* Clinical aspects of liver-encephalopathy in patients with chronic liver diseases. Consilium medicum. Pril.: Gastroenterologiya. 2005; 1: 23–28. Russian.
24. *Conn H.O., Bircher J. (Eds.)* Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies. Medi-Ed. Press. Bloomington, Illinois; 1994. P. 243.
25. *Fight R.D.* The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases / Liver Intern, 2004; 12: 23–24.
26. *Ortiz M., Cordoba J., Jacas C.J. et al.* Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. J. Hepatol. 2006; 44: 104–110. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.013.
27. *Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al.* Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology. Vienna, 1998. Hepatology. 2002; 35: 716–721.
28. *Ferenci P.* Hepatic encephalopathy. Abstracts. New trends in Hepatology. Falk symposium No. 92. St.-Peterburg, Russia; 1996: 46–47.
29. *Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis / Ed. committee Carol M., Levi S. et al. N.Y.: Raven Press; 1994. 205.*
30. *Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Ikonnikov N.S.* Metabolites of intestinal microflora and hepatic encephalopathy: use in diagnosis, prognosis of the course and evaluation of treatment. Rossijsk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2001; 4: 33–40. Russian.
31. *Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Elizarova N.A.* Short-chain fatty acids in the diagnosis of hepatic encephalopathy and evaluation of the effectiveness of lactulose (dyufalaka) precursor. Klinich. farmakol. i ter. 2001; 10 (5): 9–12. Russian.
32. *Podymova S.D.* Hepatic encephalopathy. Clinical features. Diagnostics. Treatment. Consilium medicum: Hirurgiya. 2001: 19–22. Russian.
33. *Shulyatyev I.S., Ilchenko L.Yu., Vinnitskaya E.V., etc.* Lactulose in the treatment of liver-encephalopathy. Eksp. i klin. gastroenterol. 2003; 5: 38–41. Russian.
34. *Maev I.V., Vyukinova E.S., Lebedeva E.G. et al.* Evaluation of the efficacy of complex therapy of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver. Klin. med. 2002; 5: 42–45. Russian.
35. *Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Elizarova N.A.* Pharmacoeconomic efficiency of long-term use of dyufalac for cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy. Klin. perspektivy gastroenter., gepatol. 2004; 4: 22–26. Russian.
36. *Williams R., James O.F., Warnes T.F. et al.* Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: A double-blind, randomized, dose-finding study, multi-centre study. Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. 2000; 12: 203–206.
37. *Lecvy C., Phillips J.* Hospitalization during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig. Dis. Sci. 2007; 52: 737–741.

38. *Shul'pekova I.S., Ilchenko L.Yu., Vinnitskaya E.V. et al.* Experience of using the Gepa-Merz preparation in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Klin. perspektivy gastroehnter., gepatol.* 2005; 6: 17–23. Russian.
39. *Grundreiff K., Lambert-Baumann J.* Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. *Med. Welt.* 2001; 52: 2019–2026.
40. *Kircheis G., Nillius R., Held K. et al.* Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of placebo-controlled double-blind study. *Hepatology.* 1997; 25 (6): 1351–1360.
41. *Paik Y.H., Lee K.S., Han K.N. et al.* Comparison of refaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: A prospective randomized study. *Yonsei Med. J.*, 2005; 46 (3): 399–407.
42. *Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al.* Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.* 1998; 28: 856–864.
43. *Nadinskaya M.Yu., Podymova S.D.* Gepa-Merz (ornithine-aspartate) in the treatment of liver-encephalopathy in liver cirrhosis. *Rossijsk. zhurn. gastroehnterol., gepatol. i koloproktol.* 1998; 1: 53–58. Russian.
44. *Delker A., Jalan R., Schumacher M., Comes G.* L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology.* 2000; 32 (2): 310A.
45. *Bueverov A.O.* Rational management of patients with hepatic encephalopathy. *Russk. med. zhurn.* 2003; 14: 7–12. Russian.
46. *Shulpekova Yu.O.* Hepatic encephalopathy and methods of its correction. *Consilium medicum.* 2005; 1: 26–31. Russian.
47. *Rodchenko V.G., Rodchenko O.N.* Gepasol-A in the treatment of chronic liver diseases with manifestations of systemic hepatic encephalopathy. *Rossijsk. zhurn. gastroehnterol., gepatol. i koloproktol.* 2002; 2: 73–76. Russian.
48. *Yang S.S., Lai Y.C., Chiang T.R. et al.* Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: Comparison with somatosensory-evoked potentials. *J. Gastroenterol., Hepatol.* 2004; 19: 375–379.
49. *Nadinskaya M.Yu.* Treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis from the position of evidence-based medicine: myths and reality. *Consilium medicum. Pril. Gastroehnterologiya.* 2007; 1: 17–28. Russian.
50. *Ivanov A.G., Trusov V.V.* Optimization of therapy in patients with cirrhosis of the liver with encephalopathy. *Klin. med.*, 2008; 6: 62–66. Russian.
51. *Shulpekova Yu.O., Ivashkin V.T.* The possibility of correction of metabolic disorders in hepatic encephalopathy. *Russk. med. zhurn.* 2005; 7 (2): 77–81. Russian.
52. *Maev I.V., Gurevich K.G.* Treatment and prevention of hepatic encephalopathy by hepatoprotectors. *Rossijsk. zhurn. gastroehnterol., gepatol. i koloproktol.* 2001; 4: 41–45. Russian.
53. *Lyubshina O.V., Grechko V.E., Vertnin F.L., Maev I.V.* Efficiency of various hepatoprotectors in hepatic encephalopathy. *Klin. med.*, 1999; 10: 17–20. Russian.

Author:

Tsimmerman Yacob S. – DSc, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorary Professor of Perm State Medical Academy named after acad. E.A. Wagner, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. 39, Kuybyshev street, Perm, 614990, Russia.

Corresponding author:

Tsimmerman Yacob S., e-mail: chief@psma.ru.

Suggested citation for this article:

Tsimmerman Y.S. Hepatic encephalopathy: Deficiency, etiology, pathogen factors, clinic, methods of diagnosis and treatment. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017; (2): 68–75.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

УДК 616.37

Получена 15.01.2017

Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника

Е.Ю. Плотникова

Кемеровский ГМУ, Кемерово, Россия

Эпидемия ожирения сегодня во всем мире [1, 2] привела к резкому увеличению таких нарушений обмена веществ, как резистентность к инсулину, сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [3]. Заболеваемость НАЖБП продолжает расти с оценками популяционной распространенности в пределах от 17% до 33%, что делает ее наиболее частой причиной хронического заболевания печени. Распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с ожирением составляет около 75% и 19% соответственно и может достигать 93% и 26%–49% при патологическом ожирении [4]. Механизмы, участвующие в увеличении веса и развитии ожирения многочисленны и сложны, а современные исследования продолжают выявлять новые факторы риска. В последние несколько лет очень подробно обсуждается потенциальная роль кишечной микробиоты в регуляции массы тела [5, 6].

Кишечная флора в настоящее время рассматривается в качестве основного метаболического внутреннего органа, состоящего из более 10^{14} микроорганизмов и содержащего второй геном (названный метагеномом), который в 100–400 раз больше, чем у людей [7]. Независимые крупномасштабные исследования [8] и связанные с ними такие проекты, как Human Microbiome Project [9] или MetaHit consortium [7], совершили крупный прорыв в понимании состава микробиоты и ее функций в различных патологических условиях. Полученные данные свидетельствуют о важном влиянии кишечной микрофлоры на здоровье [10] и на патогенез определенных воспалительных и метаболических [11] заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа [12] и ожирение.

Недавние публикации также указывают на потенциальную роль микрофлоры в развитии НАЖБП. Неалкогольная жировая болезнь печени является серьезным заболеванием, которое может привести к циррозу или раку печени [13] и смерти, связанной с болезнью печени. Кроме того, данные показывают, что НАЖБП коррелирует с увеличением оценок риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько небольших исследований предположили, что НАЖБП индуцирует не только повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от обычных факторов риска [14, 15] и других компонентов метаболического синдрома, но также и повышает риск смерти, связанный с ней [16].

Так как печень и кишечник связаны анатомически через печеночную портальную систему, кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию [17].

Желудочно-кишечный тракт содержит в себе наибольшее количество бактерий человеческого организма, которые имеют разнообразные физиологические функции, в том числе играют активную роль в метаболизме глюкозы и липидов. В кишечнике человека и животных обитают девять филумов бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *TM7* и *Verrucomicrobia*

[18]. Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных филумов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. *Firmicutes* является самым густонаселенным бактериальным филумом, способным производить ряд короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и включает в себя 250 родов, таких как *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* и *Clostridium*. *Bacteroidetes* включает 20 родов, наиболее распространенным из которых является *Bacteroides*.

На уровне филумов у пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется подобное увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми. Прогрессивное увеличение количества *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми людьми в группах с ожирением НАСГ дает возможность заключить, что этот филум является единственным, для которого имеется существенная разница у пациентов с ожирением и НАСГ. Снижение *Firmicutes* при ожирении и НАСГ в основном объясняется снижением представительства двух семей: *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, с наибольшим сокращением родов *Blautia* и *Faecalibacterium*. Увеличение *Proteobacteria* в основном объясняется увеличением количества *Enterobacteriaceae* (особенно *Escherichia*), которое прогрессивно увеличивалось со значительной разницей от ожирения до НАСГ. В табл. 1 представлены результаты ряда исследований, в которых изучался состав микробиоты у больных со стеатозом печени или стеатогепатитом на фоне ожирения. Увеличивается количество кишечных бактерий-продуцентов этанола, а концентрация этанола в сыворотке крови значительно повышается у больных НАСГ, по сравнению с пациентами с ожирением или со здоровыми людьми [19, 20]. Эндогенный синтез этанола, возможно, в свою очередь, способствует образованию свободных жирных кислот и окислительного стресса, что еще больше подчеркивает потенциальную роль бактерий-продуцентов этанола в патогенезе НАЖБП [20].

В ряде исследований увеличение филумов *Firmicutes* приводит к увеличению таких конечных продуктов ферментации, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Эти КЦЖК, в свою очередь, играют важную роль в регуляции аппетита, а также действуют в качестве сигнальных молекул [24, 25]. Остатки некоторых КЦЖК, такие как пропионат и ацетат, могут связываться с G-белком рецепторов (GPCRs), индуцируя высвобождение пептида YY (PYY) [26]. PYY является гормоном энтероэндокринных клеток, который подавляет моторику кишечника и повышает усвоение питательных веществ, а повышение уровня КЦЖК способствует увеличению поглощения калорий за счет стимулирования PYY, что приводит к ожирению. Кроме того, избыток КЦЖК преобразуется в триглицериды в печени, которые могут привести к жировой дистрофии печени [25]. Эти исследования предполагают дальнейшие терапевтические подходы к лечению ожирения путем воздействия на эту специфическую кишечную флору [19]. Эти «типичные» изменения микрофлоры кишечника при ожирении,

Изменения микробного пейзажа по исследованиям кала генетическими методами при НАЖБП

Объекты сравнения	Вариации микробиоты	Методы исследования	Ссылки
Взрослые Цирроз печени не-НАЖБП (n = 81) в сравнении с циррозом НАЖБП (n=2)	↑ <i>Bacteroidaceae</i> ↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↓ <i>Veillonellaceae</i>	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[21]
Взрослые Здоровые (n = 17) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↓ <i>Bacteroidetes</i>	КПЦР	[22]
Взрослые Стеатогепатоз (n = 11) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>C. coccoides</i>	КПЦР	[22]
Взрослые Здоровые (n = 30) в сравнении с ожирением и НАЖБП (n = 30)	↑ <i>Veillonellaceae</i> ↑ <i>Kiloniellaceae</i> ↑ <i>Pasteurellaceae</i> ↑ <i>Lactobacillaceae</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> ↓ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑ <i>Lactobacillaceae</i> <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Dorea</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Robinsoniella</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Roseburia</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> <i>Oscilibacter</i>	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[20]
Дети Ожирение (n = 25) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia</i>	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[23]
Дети Здоровые (n = 16) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia</i> ↓ <i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Bifidobacteriaceae</i> ↑ <i>Prevotellaceae</i> ↑ <i>Prevotellaceae</i> <i>Prevotella</i> ↓ <i>Rikenellaceae</i> ↓ <i>Rikenellaceae</i> <i>Alistipes</i> ↑ <i>Clostridiales</i> XI <i>Peptoniphilus</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Blautia</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Coproccoccus</i> ↓ <i>Eubacteriaceae</i> <i>Eubacterium</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> <i>Roseburia</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> <i>Oscillospira</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Ruminococcaceae</i> <i>Unclassified</i> ↑ <i>Alcaligenaceae</i>		[23]

однако, не были найдены всеми исследователями. Schwartz и соавторы сообщили о сокращении соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes* при ожирении у взрослых по сравнению со здоровыми людьми [27]. В 2011 году M. Agumugam и соавторы изучали филогенетический состав 39 образцов фекалий у лиц б национальностей и обнаружили, что не было никакой корреляции между индексом массы тела и отношением *Firmicutes*/*Bacteroidetes* [28]. С другой стороны, идентификация трех полученных метагеномных функциональных биомаркеров, которые сильно коррелировали с индексом массы тела (ИМТ), свидетельствовали о том, что различия на уровне фил, вероятно, менее важны, чем метагеномные на основе функциональных аспектов [27, 28].

Детальный анализ показал, что при диете с высоким содержанием жира, увеличилось количество некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Desulfovibrionaceae* и *Enterobacteriaceae* [29, 30]. Эти бактерии принадлежат к многочисленному филу *Proteobacteria*, но они являются потенциальным источником липополисахаридов (ЛПС) [31, 32]. Кроме того, *Desulfovibrionaceae* могут нарушать кишечный барьер [33], способствуя патогенезу НАЖБП даже в небольших количествах. Эксперименты показывают, что ЛПС стимулируют Toll-подобные рецепторы (TLRs) – TLRs4 при низких концентрациях по сравнению с лигандом TLRs2. Таким образом, даже небольшие популяции

микробиоты кишечника могут участвовать в воспалении печени при диете с высоким содержанием жира.

Proteobacteria представляет собой фил грамотрицательных бактерий и включает в себя несколько патогенных видов, таких как *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio parahaemolyticus* и *Helicobacter pylori*. У тучных людей количество *Proteobacteria* увеличивается. С другой стороны, фил *Proteobacteria* также увеличивается после бариатрических операций [34]. Поскольку фил *Proteobacteria* включает в себя как полезные, так и патогенные бактерии, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль *Proteobacteria* в развитии НАЖБП.

Фил *Verrucomicrobia* включает муцин-разрушающие бактерии *Akkermansia muciniphila* проживающие в слизистом слое кишечника. Эти бактерии составляют 3%–5% от микробного сообщества у здоровых людей [35]. Недавние исследования показали, что доля *Akkermansia muciniphila* снижается при ожирении и обратно коррелирует с массой тела у грызунов и человека [36, 37]. Увеличение количества *Akkermansia muciniphila* приводит к похудению, снижению уровня сывороточных ЛПС, улучшает функцию кишечного барьера, уменьшает резистентность к инсулину за счет увеличения синтеза кишечных каннабиноидов и пептидов. Shin N.R. и соавторы [38] выявили, что метформин способствует повышению численности *Akkermansia muciniphila*. Кроме того, бариатрические операции также способству-

ют повышению уровня *Akkermansia muciniphila* [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что *Akkermansia muciniphila* имеет хороший пробиотический потенциал.

Как было отмечено ранее, ожирение и диеты с высоким содержанием жира связаны со значительным снижением грамотрицательных *Bacteroidetes* и пропорциональны увеличению грамположительных *Firmicutes* [39, 40]. Эти изменения микрофлоры кишечника представляют собой значительный сдвиг в балансе грамотрицательных и грамположительных бактерий, который имеет потенциал для изменения вторичной воспалительной активности по отношению к активации TLRs.

Toll-подобные (сигнальные) рецепторы (TLRs) часто представляют собой первую линию «обороны», основанную на распознавании различных микробных сигналов по их клеточной поверхности. В печени TLRs являются важной частью иммунного контроля, так как порталная система может потенциально быть значительным источником микробных продуктов, а любое нарушение иммунного баланса может привести к активации воспаления в печени. Определены четыре основных TLRs, участвующих в патогенезе НАЖБП и НАСГ: TLR2 определяет пептидогликан и липотейхоевую кислоту, которые являются компонентами грамположительных стенок бактериальных клеток; TLR4 распознают липополисахариды (ЛПС) из грамотрицательных бактерий; TLR5 рецепторы чувствительны к бактериальному флагеллину; TLR9 распознает неметильные фрагменты CpG-динуклеотидов в бактериальной ДНК [18].

Фактически связь между микрофлорой кишечника и TLRs является мультифокальной, хотя ключевыми факторами являются изменения состава кишечной микробиоты наряду с повышенной кишечной проницаемостью. Эти факторы были продемонстрированы в моделях на грызунах с помощью различных диет, в том числе с высоким содержанием жиров (ВСЖД), метионин-холин дефицитной диеты (МХДД), а также холин дефицитной аминокислотной диеты (ХДАД) [18]. Было показано, что у грызунов, получавших диету с высоким содержанием жиров, увеличилось воспаление через индукцию TLRs4. Этот фактор приводил к повышенной кишечной проницаемости и повышению уровня эндотоксина, которые способствовали дальнейшему прогрессированию ожирения. Этот эффект не был воспроизводимым при ВСЖД у TLRs4-дефицитных мышей [41]. Кроме того, ряд других исследований показали, что TLRs4-мутантные мыши были устойчивы к развитию НАЖБП [42, 43]. Подобные модели с использованием метионин холин дефицитной диеты были способны индуцировать НАСГ, о чем свидетельствует повышение накопления триглицеридов в печени, активация перекисного окисления липидов, повышение аланинтрансаминазы (АЛТ), туморнекротического фактора α (TNF- α), никотинамиддениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и маркеров фиброза печени. У мышей, дефицитных по TLRs4 и его корцептору MD-2 (миелоидного фактора дифференцировки), помещенных на диету МХДД, повышения этих факторов воспаления не было. Результаты этого исследования показывают, что распознавание ЛПС через TLRs4 и MD-2 играет определенную роль в индукции стеатоза и фиброза печени в модели НАСГ у мышей [44]. Этот вывод подтверждается несколькими модельными экспериментами на мышах с НАЖБП; в этих экспериментах инъекции ЛПС способствовали дальнейшему усилению поражения печени за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов [45, 46]. Данные результаты очень важны, поскольку уровень ЛПС также повышен у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП [18].

Желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах, концентрируются в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку во время пищеварения. Более 95% желчных кислот в тонкой кишке всасываются в

подвздошной кишке посредством трансмиттеров желчных кислот или их пассивной диффузии, а затем повторно через воротную вену в печень [47]. Способствуя всасыванию жиров, холестерина и жирорастворимых витаминов в желудочно-кишечном тракте, желчные кислоты также функционируют в качестве сигнальных молекул, которые модулируют различные физиологические процессы. К ним относятся гомеостаз метаболизма самих желчных кислот, а также метаболизм липопротеинов и глюкозы за счет регуляции ядерных рецепторов, таких как фарнезоидный рецептор X (FXR), G-белок-связанные мембранные рецепторы TGR5 и некоторые другие [48, 49]. Таким образом, желчные кислоты и их метаболиты играют решающую роль в поддержании гомеостаза триглицеридов, холестерина и глюкозы в печени. Дисрегуляция гомеостаза желчных кислот и регулируемых ими сигнальных путей способствует возникновению НАЖБП [47].

Желчные кислоты обладают потенциальной антимикробной активностью, в то же время микрофлора кишечника также производит серьезное влияние на метаболизм желчных кислот. Холевая (CA) и хенодеоксихолевая кислоты (CDCA) в основном синтезируются в печени человека. Синтезированные желчные кислоты конъюгируются с глицином или таурином в гепатоцитах и секретируются в двенадцатиперстную кишку, затем в значительной степени деконъюгируются и метаболизируются в различные формы (вторичные и третичные) желчных кислот кишечной микробиотой [50]. Изменение обмена веществ в сторону ожирения, вызывается, в том числе, и изменением состава желчных кислот, связанным с нарушением микрофлоры кишечника. А нарушение соотношения пула желчных кислот приводит к изменению микробного пейзажа кишечника, что в свою очередь способствует формированию НАЖБП путем воздействия на липидный и энергетический обмен [51].

FXR является центральным модулятором обмена желчных кислот и липидов в печени и кишечнике [52]. Кишечная флора может изменять активность FXR в кишечнике, влияя на метаболизм липидов в печени [53, 54]. В недавнем исследовании Jiang C. и соавторы установили связь между микрофлорой кишечника и образованием НАЖБП в модели на мышах. Животных кормили едой с высоким содержанием жиров и антибиотиками с целью нарушения состава микрофлоры кишечника. Исследователи обнаружили, что антибиотики уменьшали развитие НАЖБП, которое сопровождалось изменениями в составе желчных кислот и ингибированием кишечной сигнализации FXR [55]. Кроме того, у мышей с нарушением FXR кишечника меньше накапливались триглицериды в печени при диете с высоким содержанием жиров по сравнению с контрольными мышами. Дальнейшие исследования показали, что устойчивость к диете с высоким содержанием жира, индуцирующей НАЖБП, связана с тем, что в кишечнике специфических FXR-нокаутных мышей наблюдалось подавление липогенеза. Авторы исследования предположили, что кишечные FXR могут быть новым объектом для терапии НАЖБП, а изменение микрофлоры кишечника является необходимым этапом в этом процессе. Тем не менее, до сих пор остается спорным вопрос о роли FXR в формировании НАЖБП. Делеция (хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы) FXR в различных органах приводит к значительному накоплению в печени циркулирующих триглицеридов и дислипидемии [56]. Таким образом, кишечная микробная модуляция FXR обуславливает влияние микрофлоры кишечника на липидные сигнальные пути.

Холин является важным фосфолипидным компонентом клеточных мембран, является ключевым компонентом мета-

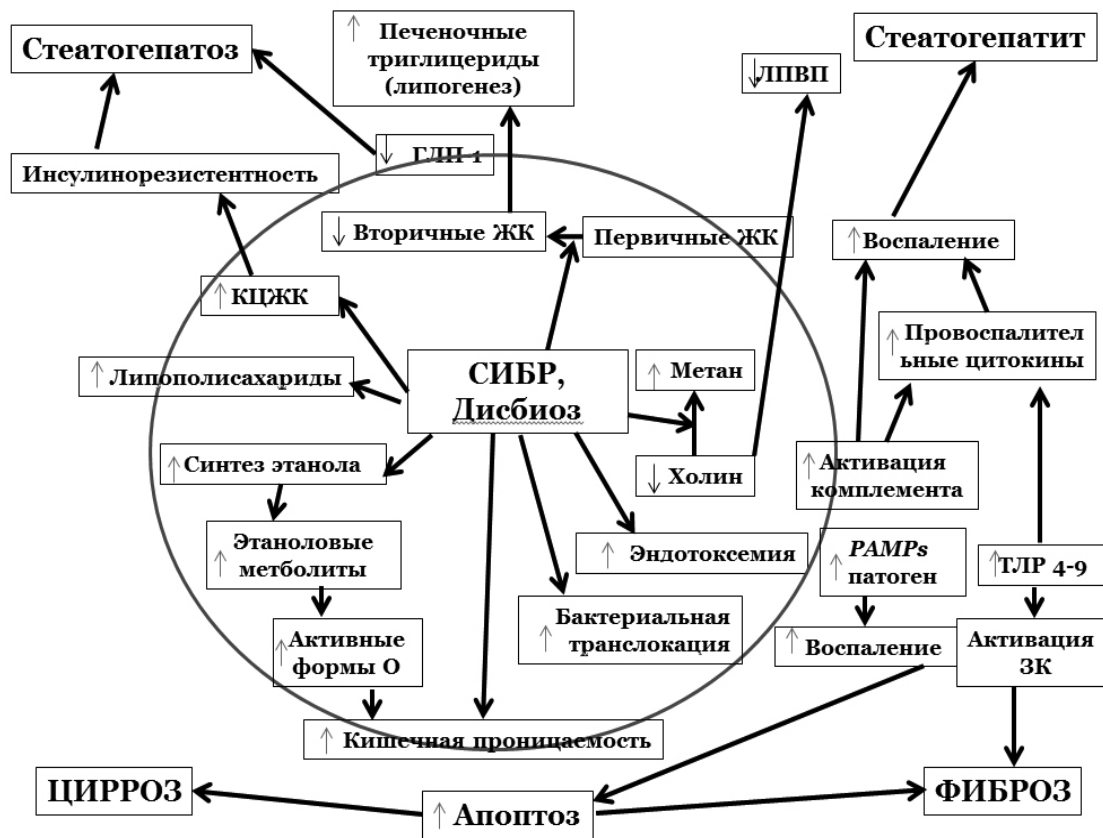


Рис. 1. Схема формирования неалкогольной жировой болезни печени при кишечном дисбиозе. КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, ЖК – желчные кислоты, ТЛР – Toll-подобные (сигнальные) рецепторы, PAMPs – патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул, ГЛП-1 – глюкагон-подобный пептид-1, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

близма жиров в печени, способствует транспорту липидов из печени [57]. Холин-дефицитные диеты способствуют формированию стеатоза печени, который является обратимым на фоне инфузии холина [58]. Ферменты, вырабатываемые кишечной флорой, катализируют превращение диетического холина в токсичные метиламины (диметиламин и триметиламин). Метаболизм в печени этих аминов и их превращение в триметиламин-N-оксид может вызвать воспаление печени [59]. Spencer M.D. и соавторы показали, что различия в уровнях *Gamma*proteobacteria и *Erysipelotrichi* фекальной микрофлоры человека были напрямую связаны жировой дистрофией печени на фоне дефицита холина [60]. Следовательно, дисбиоз кишечника может способствовать формированию НАСГ как за счет снижения уровня холина, так и за счет увеличения токсичных метиламинов [61].

Комплексная схема различных звеньев патогенеза НАЖБП, связанных с кишечным дисбиозом, представлена на рис. 1.

Приведенные выше доказательства участия кишечной микрофлоры в развитии НАЖБП обеспечивают важное обоснование для разработки стратегий воздействия на микрофлору кишечника, ориентированных на предотвращение или лечение НАЖБП. Наиболее часто используемые способы вмешательства в кишечную флору включают пробиотические, пребиотические и симбиотические добавки, лечение энтеросептиками, в том числе антибиотиками.

Энтеросептики и антибиотики применяются для кишечной деконтаминации при СИБРе. Основные антибактериальные препараты, которые применяются для лечения СИБР – α-рифаксимин, метронидазол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, висмута трикалия дицитрат [62, 63].

Различные штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* являются наиболее широко используемыми бактериями-пробиотиками [64]. Манипуляции с бактериальной флорой приводят к снижению продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерферон-гамма и др.) с помощью понижающей регуляции фактора NF-κB (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и уменьшают окислительный стресс. Прием пробиотиков снижает активность уреазы бактериальной микрофлоры, уменьшает фекальные значения pH, снижает аминокислотную ферментацию и адсорбцию аммиака. Пробиотики могут уменьшать уровень аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспартаттрансаминазы), улучшать состояние липидемии (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) у больных НАЖБП [65, 66, 67]. Пробиотики улучшают гистологические показатели печени, а также уменьшают общее содержание жирных кислот в печени на животных моделях при НАЖБП. Терапия пробиотиками с изменением образа жизни значительно снижает оценку фиброза печени по эластографии в динамике по сравнению с плацебо у пациентов с НАЖБП. [68] Пероральный прием пробиотиков рекомендуется для профилактики и лечения ожирения, резистентности к инсулину, диабете 2 типа и НАЖБП. В качестве адьювантной терапии пробиотические комбинации с метформином могут понизить печеночные аминотрансферазы лучше, чем прием только метформина у пациентов с НАСГ [69, 70].

Интересные клинические данные получены в недавнем метаанализе с участием 134 пациентов в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях по приему пробиотиков (включая виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*)

для лечения НАЖБП или НАСГ [71]. По сравнению с плацебо пробиотики значительно уменьшили уровни сывороточных аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и фактора некроза опухоли-альфа. С другой стороны, не было получено никаких существенных изменений в индексе массы тела, уровне глюкозы или холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови на фоне приема пробиотиков.

Отдельное внимание уделяется фекальной трансплантации микробиоты (FMT). FMT был впервые использован в Китае более 1500 лет назад [72]. Vgieze и соавторы сообщили о 18 больных с метаболическим синдромом, перенесших фекальную трансплантацию от здоровых добровольцев с нормальным индексом массы тела. Через шесть недель после FMT у них наблюдали значительное увеличение чувствительности к инсулину вместе с увеличением уровня бутират-продуцирующей кишечной микробиоты [73]. Подобные манипуляции с кишечной микрофлорой сегодня проводятся повсеместно, в том числе и у пациентов с метаболическим синдромом и его компонентами.

Таким образом, в настоящее время результаты последних исследований показывают, что существуют характерные изменения кишечной микрофлоры, затрагивающие сигнальные пути и иммунные реакции, которые играют определенную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Очевидно, что микрофлора кишечника может быть потенциальной эффективной терапевтической мишенью для улучшения результатов лечения у пациентов с НАЖБП. Терапия СИБР при НАЖБП должна быть комплексной и включать в себя лечение основного заболевания, нормальное питание и курсовые санации кишечника с применением антибиотиков, энтеросептиков, а затем длительное восстановление микрофлоры с помощью пробиотических комплексов.

ЛИТЕРАТУРА

- Pender J.R., Pories W.J. Epidemiology of obesity in the United States. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005; 34: 1–7. DOI:10.1016/j.gtc.2004.12.010.
- Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010; 303: 235–241. DOI: 10.1001/jama.2009.2014.
- Younossi Z.M., Otgonsuren M., Venkatesan C., Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism.* 2013; 62 (3): 352–360. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.005.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004; 40 (6): 1387–1395. DOI: 10.1002/hep.20466.
- Million M., Raoult D. The role of the manipulation of the gut microbiota in obesity. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15: 25–30. DOI: 10.1007/s11908-012-0301-5.
- Aqel B., DiBaise J.K. Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015; 7 (30): 780–786. DOI: 10.1177/0884533615605811.
- Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Weinstock G.M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012; 489: 250–256. DOI: 10.1038/nature11553.
- Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.J. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449: 804–810. DOI: 10.1038/nature06244.
- Thomas L.V., Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br. J. Nutr.* 2012; 107 (Suppl 1): S1–13. DOI: 10.1017/S0007114511006970.
- Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J. Obes.* 2012; 2012: 879–1151. DOI: 10.1155/2012/879151.
- Serino M., Luche E., Gres S. et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut.* 2012; 61: 543–553. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301012.
- Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology.* 2003; 37: 1202–1219. DOI: 10.1053/jhep.2003.50193.
- Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007; 190: 18–19. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.004.
- Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 1190–1200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr453.
- Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010; 51: 595–602. DOI: 10.1002/hep.23314.
- Wieland A., Frank D.N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42 (9): 1051–1063. DOI: 10.1111/apt.13376.
- Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jun 21; 20 (23): 7381–7391. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381.
- Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 58: 120–127. DOI: 10.1002/hep.26319.
- Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhoury R. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2012; 57: 601–609. DOI: 10.1002/hep.26093.
- Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489: 242–249. DOI: 10.1038/nature11552.
- Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001; 48: 206–211.
- Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palu G. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007; 292: G518–G525. DOI: 10.1152/ajpgi.00024.2006.
- Gangarapu V., Ince A.T., Baysal B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25: 133–140. DOI: 10.5152/tjg.2014.7886.
- Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb.
- Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2126–2132. DOI: 10.1172/JCI158109.
- Schwartz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18: 190–195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473: 174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
- Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307: 1915–1920. DOI: 10.1126/science.1104816.
- Loubinoux J., Mory F., Pereira I.A., Le Faou A.E. Bacteremia caused by a strain of *Desulfovibrio* related to the provisionally named *Desulfovibrio fairfieldensis*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 931–934.
- Węglarz L., Dzierżewicz Z., Skop B., Orchel A., Parfiniewicz B., Wiśniowska B. et al. *Desulfovibrio desulfuricans* lipopolysaccharides induce endothelial cell IL-6 and IL-8 secretion and E-selectin and VCAM-1 expression. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2003; 8: 991–1003.

33. *Beerens H., Romond C.* Sulfate-reducing anaerobic bacteria in human feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 1977; 30: 1770–1776.
34. *Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Machineni S., Turnbaugh P.J., Kaplan L.M.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
35. *Belzer C., de Vos W.M.* Microbes inside from diversity to function: the case of Akkermansia. *ISME J.* 2012; 6: 1449–1458. DOI: 10.1038/ismej.2012.6.
36. *Karlsson C.L., Onnerfält J., Xu J., Molin G., Ahn S., Thorngren-Jernneck K.* The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 2257–2261. DOI: 10.1038/oby.2012.110.
37. *Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al.* Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110: 9066–9071. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
38. *Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S. et al.* An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014; 63: 727–735. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
39. *Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C., Knight R.D., Gordon J.I.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (31): 11070–11075. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
40. *Goel A., Gupta M., Aggarwal R.* Gut microbiota and liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29 (6): 1139–1148. DOI: 10.1111/jgh.12556.
41. *Kim K.A., Gu W., Lee I.A., Joh E.H., Kim D.H.* High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47713. DOI: 10.1371/journal.pone.0047713.
42. *Rivera C.A., Adegboye P., van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M. et al.* Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2007; 47 (4): 571–579. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.019.
43. *Poggi M., Bastelica D., Gual P., Iglesias M.A., Gremeaux T. et al.* C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia.* 2007; 50 (6): 1267–1276. DOI: 10.1007/s00125-007-0654-8.
44. *Csak T., Velayudham A., Hritz L., Petrasko J., Levin I. et al.* Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 300 (3): G433–441. DOI: 10.1152/ajpgi.00163.2009.
45. *Imajo K., Fujita K., Yoneda M., Nozaki Y., Ogawa Y. et al.* Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell. Metab.* 2012; 16 (1): 44–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.05.012.
46. *Kudo H., Takahara T., Yata Y., Kawai K., Zhang W. et al.* Lipopolysaccharide triggered TNF-alpha-induced hepatocyte apoptosis in a murine non-alcoholic steatohepatitis model. *J. Hepatol.* 2009; 51 (1): 168–175. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.032.
47. *Fuchs C., Claudel T., Trauner M.* Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33 (4): 330–342. DOI: 10.1055/s-0033-1358520.
48. *Hylemon P.B., Zhou H.P., Pandak W.M., Ren S.L., Gil G., Dent P.* Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (8): 1509–1520. DOI: 10.1194/jlr.R900007-JLR200.
49. *Claudel T., Staels B., Kuipers F.* The Farnesoid X receptor – A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc.* 2005; 25 (10): 2020–2031. DOI: 10.1161/01.ATV.00001178994.21828.a7.
50. *Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B.* Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J. Lipid Res.* 2006; 47 (2): 241–259. DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
51. *Yokota A., Fukiya S., Islam K.B., Ooka T., Ogura Y., Hayashi T. et al.* Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut. Microbes.* 2012; 3 (5): 455–459. DOI: 10.4161/gmic.21216.
52. *Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J.* FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 368 (1–2): 17–29. DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004.
53. *Sayin S.J., Wahlstrom A., Felin J., Jantti S., Marshall H.U., Bamberg K. et al.* Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro- β -muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell. Metab.* 2013; 17 (2): 225–235. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003.
54. *Li F., Jiang C.T., Krausz K.W., Li Y.F., Albert I., Hao H.P. et al.* Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2384. DOI: 10.1038/ncomms3384.
55. *Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L., Nichols R.G., Krausz K.W. et al.* Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Investig.* 2015; 125 (1): 386–402. DOI: 10.1172/JCI176738.
56. *Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J. et al.* Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (4): 1006–1011. DOI: 10.1073/pnas.0506982103.
57. *Vance D.E.* Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19 (3): 229–234. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282fee935.
58. *Buchman A.L., Dubin M.D., Moukharzel A.A. et al.* Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology.* 1995; 22: 1399–403.
59. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472 (7341): 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
60. *Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A.* Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology.* 2011; 140 (3): 976–986. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049.
61. *Corbin K.D., Zeisel S.H.* Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012; 28 (2): 159–165. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b.
62. *Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Грачева Т.Ю.* Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста? *Лечащий врач.* 2016; 8: 6–14.
63. *Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.* Препараты висмута в практике врача. *Лечащий врач.* 2016; 2: 60–66.
64. *Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P.* Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (42): 15518–15531. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518.
65. *Nabavi S., Raftaj M., Somi M.H., Homayouni-Rad A., Asghari-Jafarabadi M.* Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* 2014; 97 (12): 7386–7393. DOI: 10.3168/jds.2014-8500.
66. *Haque T.R., Barritt A.St.* Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (1): 133–142. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.004.
67. *Dugan C.E., Aguilar D., Park Y.K., Lee J.Y., Fernandez M.L.* Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Nutr.* 2016; 35 (3): 255–261. DOI: 10.1080/07315724.2015.1022637.
68. *Takahashi Y., Sugimoto K., Inui H., Fukusato T.* Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (13): 3777–3785. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777.
69. *Saez-Lara M.J., Robles-Sanchez C., Ruiz-Ojeda F.J., Plaza-Diaz J., Gil A.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (6): E928. DOI: 10.3390/ijms17060928.
70. *Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G.* Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4 (5): 531–537.
71. *Ma Y.Y., Li L., Yu C.H., Shen Z., Chen L.H., Li Y.M.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6911–6918. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6911.

72. Zhang F., Luo W., Shi Y., Fan Z., Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107 (11): 1755–1756. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
73. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143 (4): 913–916.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.

Аннотация

Заболееваемость неалкогольной жировой болезнью печени продолжает расти с оценками распространенности в пределах от 17% до 33%, что делает ее наиболее частой причиной хронического заболевания печени. Ее значение обусловлено связью с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и развитием цирроза печени. Неалкогольная жировая болезнь печени охватывает патологический спектр заболеваний, от относительно доброкачественного накопления липидов (стеатоз) к прогрессивному неалкогольному стеатогепатиту, связанному с воспалением, фиброзом и некрозом, которые сочетаются с высоким риском развития цирроза печени и прогрессирования печеночной недостаточности. Кишечная флора идентифицируется как регулятор энергетического гомеостаза и липогенеза, приводя к ожирению и связанным с ним заболеваниям обмена веществ. Все больше доказательств того, что изменение микрофлоры кишечника (дисбактериоз) может повлиять на патологию пе-

чени, улучшают понимание его роли в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, помогают выявлять пациентов с повышенным риском прогрессирования и подвергать микробную мишень для профилактики и терапевтического вмешательства. В этом обзоре мы рассмотрим доказательства, которые указывают на прямую связь между микрофлорой кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, синдром избыточного бактериального роста, ожирение, пробиотики.

Сведения об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет) Минздрава России, ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650029, Россия, e-mail – eka-pl@rambler.ru.

Для контактов:

Плотникова Екатерина Юрьевна, e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Как цитировать:

Плотникова Е.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и микрофлора кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (2): 76–85.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 15.01.2017

Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora

E.Yu. Plotnikova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease continues to grow with prevalence estimates ranging from 17% to 33%, making it the most common cause of chronic liver disease. Its significance is due to the connection with high cardiovascular morbidity and the development of liver cirrhosis. Non-alcoholic fatty liver disease encompasses a pathological spectrum of diseases, from a relatively benign lipid accumulation (steatosis) to progressive nonalcoholic steatohepatitis associated with inflammation, fibrosis and necrosis, which are combined with a high risk of liver cirrhosis and progression of liver failure. Intestinal flora is identified as a regulator of energy homeostasis and lipogenesis, leading to obesity and associated metabolic diseases. Increasing evidence that changes in the intestinal microflora (dysbacteriosis) can affect liver pathology, improve understanding of its role in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, help identify patients at increased risk of progression, and expose a microbial target for prevention and therapeutic intervention. In this review, we will consider evidence that indicates a direct relationship between the intestinal microflora and its association with non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis of the liver, steatohepatitis, syndrome of excessive bacterial growth, obesity, probiotics.

REFERENCES

1. Pender J.R., Pories W.J. Epidemiology of obesity in the United States. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005; 34: 1–7. DOI:10.1016/j.gtc.2004.12.010.
2. Flegal K.M., Carroll M.D., Ogden C.L., Curtin L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010; 303: 235–241. DOI: 10.1001/jama.2009.2014.
3. Youmossi Z.M., Otgonsuren M., Venkatesan C., Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism.* 2013; 62 (3): 352–360. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.005.
4. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004; 40 (6): 1387–1395. DOI: 10.1002/hep.20466.
5. Million M., Raouf D. The role of the manipulation of the gut microbiota in obesity. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15: 25–30. DOI: 10.1007/s11908-012-0301-5.
6. Agel B., DiBaise J.K. Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015; 7 (30): 780–786. DOI: 10.1177/08845336156005811.
7. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
8. Weinstock G.M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012; 489: 250–256. DOI: 10.1038/nature11553.
9. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome project. *Nature.* 2007; 449: 804–810. DOI: 10.1038/nature06244.
10. Thomas L.V., Ochhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br. J. Nutr.* 2012; 107 (Suppl 1): S1–13. DOI: 10.1017/S0007114511006970.
11. Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J. Obes.* 2012; 2012: 879–1151. DOI: 10.1155/2012/879151.
12. Serino M., Luche E., Gres S. et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut.* 2012; 61: 543–553. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301012.
13. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology.* 2003; 37: 1202–1219. DOI: 10.1053/jhep.2003.50193.
14. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007; 190: 18–19. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.004.
15. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 1190–1200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr453.
16. Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010; 51: 595–602. DOI: 10.1002/hep.23314.
17. Wieland A., Frank D.N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42 (9): 1051–1063. DOI: 10.1111/apt.13376.
18. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014 Jun 21; 20 (23): 7381–7391. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381.
19. Mouzaki M., Comelli E.M., Arendt B.M., Bonengel J., Fung S.K. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 58: 120–127. DOI: 10.1002/hep.26319.
20. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhoury R. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2012; 57: 601–609. DOI: 10.1002/hep.26093.
21. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489: 242–249. DOI: 10.1038/nature11552.
22. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001; 48: 206–211.
23. Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palu G. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007; 292: G518–G525. DOI: 10.1152/ajpgi.00024.2006.
24. Gangarapu V., Ince A.T., Baysal B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014; 25: 133–140. DOI: 10.5152/tjg.2014.7886.
25. Musso G., Gambino R., Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010; 21: 76–83. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283347ebb.
26. Tilg H., Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2126–2132. DOI: 10.1172/JCI58109.
27. Schwertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N.A. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18: 190–195. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
28. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473: 174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
29. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.

30. *Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I.* Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307: 1915–1920. DOI: 10.1126/science.1104816.
31. *Loubinoux J., Mory F., Pereira I.A., Le Faou A.E.* Bacteremia caused by a strain of *Desulfovibrio* related to the provisionally named *Desulfovibrio fairfieldensis*. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 931–934.
32. *Węglarz L., Dzierżewicz Z., Skop B., Orchel A., Parfiniewicz B., Wiśniowska B. et al.* *Desulfovibrio desulfuricans* lipopolysaccharides induce endothelial cell IL-6 and IL-8 secretion and E-selectin and VCAM-1 expression. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2003; 8: 991–1003.
33. *Beerens H., Romond C.* Sulfate-reducing anaerobic bacteria in human feces. *Am. J. Clin. Nutr.* 1977; 30: 1770–1776.
34. *Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Machinini S., Turnbaugh P.J., Kaplan L.M.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
35. *Belzer C., de Vos W.M.* Microbes inside from diversity to function: the case of *Akkermansia*. *ISME J.* 2012; 6: 1449–1458. DOI: 10.1038/ismej.2012.6.
36. *Karlsson C.L., Ohman S., Molin G., Ahmè S., Thorngren-Jernneck K.* The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 2257–2261. DOI: 10.1038/oby.2012.110.
37. *Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110: 9066–9071. DOI: 10.1073/pnas.1219451110.
38. *Shin N.R., Lee J.C., Lee H.Y., Kim M.S., Whon T.W., Lee M.S. et al.* An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014; 63: 727–735. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303839.
39. *Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C., Knight R.D., Gordon J.I.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (31): 11070–11075. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
40. *Goel A., Gupta M., Aggarwal R.* Gut microbiota and liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29 (6): 1139–1148. DOI: 10.1111/jgh.12556.
41. *Kim K.A., Gu W., Lee I.A., Joh E.H., Kim D.H.* High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47713. DOI: 10.1371/journal.pone.0047713.
42. *Rivera C.A., Adegboye G.P., van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M. et al.* Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2007; 47 (4): 571–579. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.04.019.
43. *Poggi M., Bastelica D., Gual P., Iglesias M.A., Gremeaux T. et al.* C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia*. 2007; 50 (6): 1267–1276. DOI: 10.1007/s00125-007-0654-8.
44. *Csak T., Velayudham A., Hritz I., Petrasek J., Levin I. et al.* Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 300 (3): G433–441. DOI: 10.1152/ajpgi.00163.2009.
45. *Imajo K., Fujita K., Yoneda M., Nozaki Y., Ogawa Y. et al.* Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell. Metab.* 2012; 16 (1): 44–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.05.012.
46. *Kudo H., Takahara T., Yata Y., Kawai K., Zhang W. et al.* Lipopolysaccharide triggered TNF-alpha-induced hepatocyte apoptosis in a murine non-alcoholic steatohepatitis model. *J. Hepatol.* 2009; 51 (1): 168–175. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.032.
47. *Fuchs C., Claudel T., Trauner M.* Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33 (4): 330–342. DOI: 10.1055/s-0033-1358520.
48. *Hylemon P.B., Zhou H.P., Pandak W.M., Ren S.L., Gil G., Dent P.* Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (8): 1509–1520. DOI: 10.1194/jlr.R900007-JLR200.
49. *Claudel T., Staels B., Kuipers F.* The Farnesoid X receptor – A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (10): 2020–2031. DOI:10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7.
50. *Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B.* Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J. Lipid Res.* 2006; 47 (2): 241–259. DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
51. *Yokota A., Fukiya S., Islam K.B., Ooka T., Ogura Y., Hayashi T. et al.* Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut. Microbes.* 2012; 3 (5): 455–459. DOI: 10.4161/gmic.21216.
52. *Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J.* FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013; 368 (1–2): 17–29. DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004.
53. *Sayin S.I., Wahlstrom A., Felin J., Jantti S., Marschall H.U., Bamberg K. et al.* Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-β-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell. Metab.* 2013; 17 (2): 225–235. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.003.
54. *Li F., Jiang C.T., Krausz K.W., Li Y.F., Albert I., Hao H.P. et al.* Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat. Commun.* 2013; 4: 2384. DOI: 10.1038/ncomms3384.
55. *Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L., Nichols R.G., Krausz K.W. et al.* Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Investig.* 2015; 125 (1): 386–402. DOI: 10.1172/JCI176738.
56. *Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F.J. et al.* Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (4): 1006–1011. DOI: 10.1073/pnas.0506982103.
57. *Vance D.E.* Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008; 19 (3): 229–234. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282fee935.
58. *Buchman A.L., Dubin M.D., Moukarzel A.A. et al.* Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology*. 1995; 22: 1399–403.
59. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472 (7341): 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
60. *Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A.* Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*. 2011; 140 (3): 976–986. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049.
61. *Corbin K.D., Zeisel S.H.* Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012; 28 (2): 159–165. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b.
62. *Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V., Gracheva T.Yu.* What is common between functional dyspepsia and the syndrome of excessive bacterial growth? *Lechashyi vrach.* 2016; 8:6-14. Russian.
63. *Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S.* Bismuth preparations in the practice of a doctor. *Lechashyi vrach.* 2016; 2:60-66. Russian.
64. *Paoletta G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P.* Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (42): 15518–15531. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518.
65. *Nabavi S., Rafraf M., Somi M.H., Homayouni-Rad A., Asghari-Jafarabadi M.* Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* 2014; 97 (12): 7386–7393. DOI: 10.3168/jds.2014-8500.
66. *Haque T.R., Barritt A.St.* Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (1): 133–142. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.004.
67. *Dugan C.E., Aguilar D., Park Y.K., Lee J.Y., Fernandez M.L.* Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrom. *J. Am. Coll. Nutr.* 2016; 35 (3): 255–261. DOI: 10.1080/07315724.2015.1022637.
68. *Takahashi Y., Sugimoto K., Inui H., Fukusato T.* Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (13): 3777–3785. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3777.
69. *Saez-Lara M.J., Robles-Sanchez C., Ruiz-Ojeda F.J., Plaza-Diaz J., Gil A.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (6): E928. DOI: 10.3390/ijms17060928.

70. *Shavakhi A., Minakari M., Firouzi H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G.* Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4 (5): 531–537.
71. *Ma Y.Y., Li L., Yu C.H., Shen Z., Chen L.H., Li Y.M.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6911–6918. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6911.
72. *Zhang F., Luo W., Shi Y., Fan Z., Ji G.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107 (11): 1755–1756. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
73. *Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F. et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143 (4): 913–916.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.

Author:

Plotnikova Ekaterina Yu. – DSc, Professor of the Department of Training of Primary Health Care Professionals, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova street, Kemerovo, 650029, Russia, e-mail – eka-pl@rambler.ru

Corresponding author:

Plotnikova Ekaterina Yu., e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Suggested citation for this article:

Plotnikova E.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and intestinal microflora. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga.* 2017; (2): 76–85.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, лечении функциональных гипербилирубинемий

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Наследственность – омнибус, в котором нас сопровождают наши предки; то и дело кто-нибудь из них высовывается оттуда, ошеломляя нас своим появлением

Оливер Холмз, американский писатель

Диагностика функциональных гипербилирубинемий вызывает сложности у практического врача, поэтому нередки случаи, когда пациентов с наследственными особенностями обмена билирубина длительно лечат по поводу необоснованно и неправильно диагностированных хронического гепатита или гемолитической желтухи. И хотя прогноз функциональных гипербилирубинемий благоприятен (кроме синдромов Криглера-Найара 1 типа, Байлера), а лечение некоторых из них не разработано (в ряде случаев в нем просто нет необходимости), следует стремиться к доказательному диагнозу этих состояний. Необходимость этого связана с тем, что:

- несвоевременная диагностика функциональных гипербилирубинемий приводит к многочисленным обследованиям, приему различных препаратов, не показанных пациенту, и, как следствие, к неоправданной затрате средств и времени;
- правильный диагноз как функциональных гипербилирубинемий, так и хронического гепатита позволяет правильно решать вопросы экспертизы трудоспособности, службы в армии и т. д.;

- точный диагноз важен для устранения тревоги больного и его родственников, предотвращения фиксирования пациента на своем здоровье, развития ипохондрического состояния.

Одна из главных причин диагностических ошибок – незнание врачей о высокой частоте встречаемости функциональных гипербилирубинемий. Частота различных вариантов составляет 3%–15% в разных странах [2, 4, 13].

Доброкачественные (функциональные) гипербилирубинемии (пигментные гепатозы) – заболевания, связанные с наследственными нарушениями обмена билирубина (энзимопатиями), проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой

без выраженного первичного изменения структуры и функции печени и без явных признаков гемолиза и холестаза [1, 11]. К функциональным гипербилирубинемиям относят [4, 13]:

- синдром Криглера – Найара 1 и 2 типов;
- синдром Дабина – Джонсона;
- синдром Ротора;
- синдром Люси – Дрисколл;
- синдром Аагенеса;
- синдром Байлера;
- синдром Жильбера;
- синдром Мейленграхта;
- первичную гипербилирубинемия (?).

Синдром Криглера – Найара описан в 1952 г. американскими педиатрами J.F. Crigler и V.A. Najjar. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1А–5) гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) 1*1 (рис. 1). С одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек. Патогенез – отсутствие (1-й тип – см. рис. 2) или снижение (2-й тип) активности УДФГТ.

При синдроме Криглера – Найара 1 типа уровень неконъюгированного билирубина в крови превышает 200 мкмоль/л. Происходит накопление билирубина в ядрах серого вещества головного мозга, в результате чего развиваются судороги, опистотонус, нистагм, атетоз и т.д. Манифестация наступает в первые часы жизни, причем больные чаще погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи. Изменений печени (биохимических, гистологических) не обнаруживают. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента препарат не имеет точки приложения).

В лечении применяют фототерапию, кровопускания, обменные переливания крови, альбумина, плазмаферез, трансплантацию печени, генную инженерию. Фенобарбитал неэффективен. Фототерапия способствует разрушению билирубина в тканях. Частые сеансы фототерапии (до 16 часов в сутки) позволяют продлить жизнь больным; метод эффективен в 50% случаев, его можно проводить амбулаторно. Однако, даже при хорошем эффекте фототерапии, в течение первых двух десятилетий жизни может развиваться ядерная желтуха. Поэтому фототерапию следует рассматривать как подготовку к трансплантации печени, которая принципиально улучшает прогноз заболевания, так как способствует нормализации обмена билирубина. Кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, применяющиеся для снижения уровня билирубина в крови, менее эффективны [4, 5, 13].

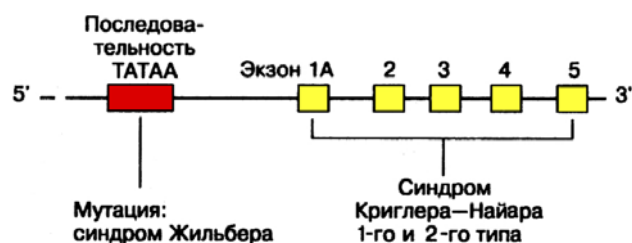


Рис. 1. Строение гена УДФГТ 1*1, содержащего 5 экзонов и промоторный участок (последовательность ТАТАА). Всего может быть 10 экзонов (показан только один). Экзон 1А (называемый также экзоном 1*1) участвует в экспрессии УДФГТ 1*1 (основной активный фермент), экзон 1D (или 1*4) – в экспрессии УДФГТ 1*2 [15].

Отсутствует конъюгация билирубина

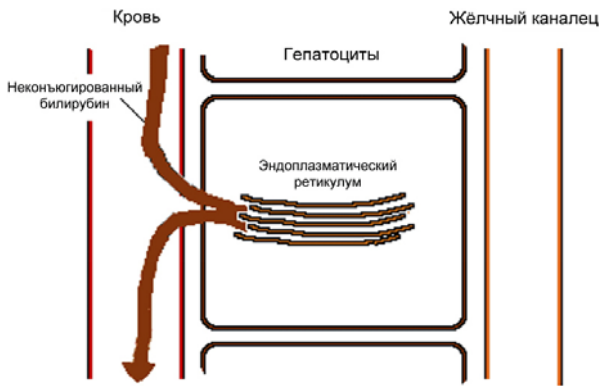


Рис. 2. Патогенез синдрома Криглера – Найара 1 типа.

Дефект секреции конъюгированного билирубина из гепатоцитов в жёлчные каналцы

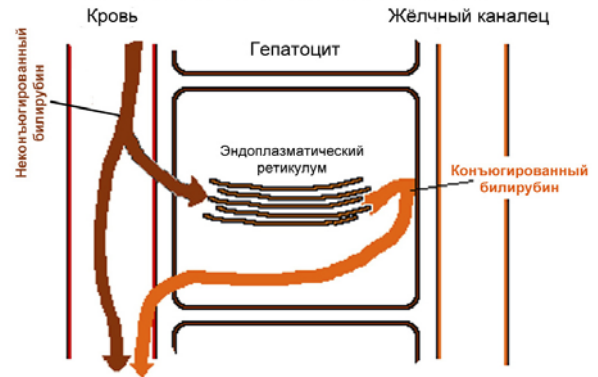


Рис. 3. Патогенез синдрома Дабина – Джонсона.

При синдроме Криглера – Найара 2 типа манифестация наступает несколько позже – в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом 1 типа, но менее выражены, так как УДФГТ присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. Достаточно эффективны фенобарбитал и фототерапия.

Синдром Дабина – Джонсона описан в 1954 г. T.N. Dubin и G.D. Johnson. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Частота – 0,2%–1,0%. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин 20–30 лет. Патогенез заключается в несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (каналцев), в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь (рис. 3).

Клиника синдрома Дабина – Джонсона представлена постоянной желтухой без зуда или (редко) с небольшим зудом, болями в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных коликов, выраженными диспепсическими явлениями, утомляемостью, плохим аппетитом, субфебрилитетом, гепатомегалией. Возможна также спленомегалия.

Диагностика синдрома Дабина – Джонсона основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счет деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, в моче – билирубинурии. Показатели щелочной фосфатазы обычно не изменены. Характерен подъем уровня бромсульфалеина в крови через 2 часа после введения. При холецистографии тень желчного пузыря отсутствует. Ухудшение, как правило, наступает на фоне беременности или приема пероральных контрацептивов.

Макроскопически в ткани печени определяются темные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина. Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек.

Прогноз благоприятный. В последние годы показана эффективность урсосалька в лечении синдрома Дабина – Джонсона. Урсодооксиголевая кислота (УДХК), как и рифампицин, повышает экспрессию MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральной мембране гепатоцита, что способствует нормализации билирубина у взрослых [18] и новорожденных [3, 25].

Синдром Ротора описан в 1948 г. A.V. Rotor, L. Manahan, A. Forentin. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Патогенез связан не только с нарушением экскреции билирубина (как при синдроме Дабина – Джонсона), но и с нарушением его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов. Чаще раз-

вивается у мальчиков в пубертатном периоде. Клиника сходна с синдромом Дабина – Джонсона. В крови определяется гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л (в равной мере повышены показатели прямого и непрямого билирубина). Имеют место билирубинурия; нарушение поглощения бромсульфалеина печенью, но второй пик концентрации в крови, как при синдроме Дабина – Джонсона, отсутствует; при холецистографии желчный пузырь контрастируется. При биопсии печени накопление пигмента обнаруживают редко, более характерна мелкокапельная жировая дистрофия, преимущественно по ходу желчных капилляров. Лечение не разработано. Прогноз благоприятный.

Синдром Люси – Дрисколл – редкий вариант наследственной гипербилирубинемии. Заболевание манифестирует у детей в первые дни жизни, но лишь у тех, которые находятся на грудном вскармливании. Развивается выраженная гипербилирубинемия, возможна билирубиновая энцефалопатия. Нарушение конъюгации билирубина обусловлено наличием в молоке матери ингибитора УДФГТ, поэтому прекращение грудного вскармливания приводит к выздоровлению [4].

Синдром Аагенеса («норвежский холестаза») проявляется нарушением функций печени вследствие гипоплазии ее лимфатических сосудов с развитием холестаза. Манифестация обычно наступает в неонатальном периоде с вероятными рецидивами у взрослых. Возможно интермиттирующее течение желтухи, сопровождающееся дефицитом витамина Е, вследствие которого возникают дегенеративные изменения ЦНС [4].

Синдром Байлера (злокачественный семейный холестаза) – крайне редкий вариант генетически обусловленной гипербилирубинемии. Развивается на первой неделе жизни ребенка.

Сниженный захват билирубина гепатоцитами

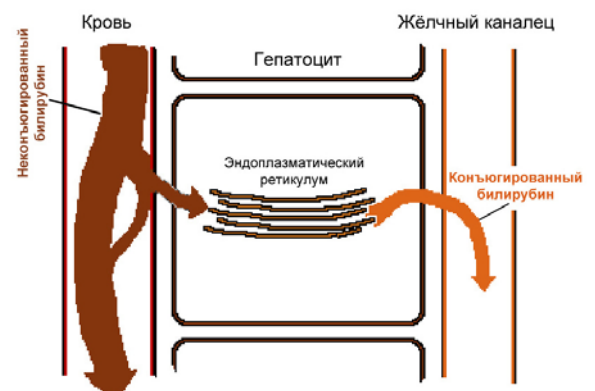


Рис. 4. Патогенез синдрома Жильбера.

Дифференциальная диагностика функциональных гипербилирубинемий (по А.С. Кузнецову с соавт., 2001 [4])

Синдром	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления	Лечение
Криглера – Найара 1 типа	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие УДФГТ	Манифестация в первые часы жизни, ядерная желтуха тяжелого течения, билирубиновая энцефалопатия. Билирубин выше 200 мкмоль/л	Фототерапия, трансплантация печени
Криглера – Найара 2 типа	Аутосомно-рецессивный	Снижение активности УДФГТ	Манифестация в первые месяцы жизни, ядерная желтуха средней степени тяжести. Билирубин ниже 200 мкмоль/л	Фенобарбитал, фототерапия
Жильбера	Аутосомно-доминантный	Снижение активности УДФГТ, нарушение захвата билирубина гепатоцитом	Чаще у мальчиков, манифестация в возрасте от 7 до 30 лет. Интермиттирующая иктеричность склер и кожи, редко диспепсия, астенизация	Фенобарбитал
Дабина – Джонсона	Аутосомно-доминантный	Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него	Чаще у мужчин в возрасте 25–30 лет. Желтуха, боли в правом подреберье, увеличение печени и селезенки	Нет
Ротора	Аутосомно-доминантный	Тот же, что при синдроме Дабина – Джонсона, и нарушение конъюгации билирубина	Чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Желтуха, диспепсия, боли в правом подреберье	Нет
Люси – Дрисколл	Неизвестен	Наличие ингибитора УДФГТ в молоке матери	У детей первых дней жизни, находящихся на грудном вскармливании. Билирубиновая энцефалопатия	Отказ от грудного вскармливания
Аагенеса	Аутосомно-рецессивный	Гиперплазия лимфатических сосудов печени с развитием холестаза	Манифестация в неонатальном периоде. Интермиттирующее течение желтухи. Могут быть дегенеративные изменения ЦНС	Нет
Байлера	Неизвестен	Перипортальный фиброз с нарушением оттока желчи	Манифестация в первые недели жизни. Выраженная желтуха, билирубин до 300 мкмоль/л	Нет

В патогенезе имеют значение формирование перипортального фиброза и пролиферация желчных протоков, из-за которых развивается холестаза. Заболевание протекает с тяжелой желтухой (билирубин в крови достигает 300 мкмоль/л за счет прямого), гепато- и спленомегалией. Прогноз неблагоприятный [4].

Первичная гипербилирубинемия – очень редкое заболевание, связанное с избыточным образованием меченного билирубина в костном мозге. Причиной считают преждевременное разрушение в костном мозге незрелых предшественников эритроцитов, то есть неэффективный эритропоэз. В периферической крови разрушение эритроцитов происходит с обычной скоростью. Клинически заболевание проявляется компенсированным гемолизом [13].

Синдром Жильбера – описан в 1901 г. французскими терапевтами А. Gilbert и Р. Lereboullet.

При синдроме Жильбера нарушаются захват, транспорт и конъюгация билирубина. Имеют место (рис. 4) [2, 7]:

недостаточность билирэнсложения, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит;

дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам;

дефицит УДФГТ, обеспечивающей перенос глюкуроновой кислоты к билирубину.

Генетический дефект состоит в наличии на промоторном участке A(TA)_nTAA гена, кодирующего УДФГТ, дополнительного динуклеотида TA, т. е. образуется участок A(TA)_nTAA [13] (рис. 1). Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Различают «врожденный» вариант синдрома Жильбера, когда клинические проявления развиваются в возрасте 12–30 лет без предшествующего острого вирусного гепатита, и синдром Жильбера, клинические проявления которого манифестируются после перенесенного острого вирусного гепатита. В этом случае имеет место так называемая постгепатитная ги-

пербилирубинемия. Причем она может быть связана не только с инициацией клинических проявлений генетического дефекта (с истинным синдромом Жильбера), но и с развитием хронического вирусного гепатита. То есть большие с постгепатитной гипербилирубинемией требуют тщательного наблюдения и проведения дифференциальной диагностики между синдромом Жильбера и хроническим вирусным гепатитом [1].

При синдроме Жильбера соотношение мужчин и женщин составляет 3–4:1. Августин Жильбер описывал характерную триаду клинических проявлений: «печеночная маска» (желтуха), ксантелазмы век, периодичность симптомов. Типично усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинил-эстрадиола, парацетамола, сульфаниламидов, диакарба, ментола, то есть после приема тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Эти препараты называют аглюконами. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты. В настоящее время доказано, что желтуха не является обязательным признаком синдрома Жильбера. Она – лишь «верхушка айсберга», то есть у большинства больных желтуха возникает только после провокации, например, после приема указанных выше препаратов. Это обстоятельство чрезвычайно важно учитывать при проведении клинических испытаний различных новых лекарственных средств. Повышение билирубина может быть принято за побочную реакцию, тогда как на самом деле есть вероятность того, что больной страдает синдромом Жильбера, а препарат спровоцировал неконъюгированную гипербилирубинемия. Подобные ситуации были отмечены при клинических испытаниях токсилизумаба (препарата для лечения ревматоидного артрита), рибавирина, а также препарата, который применяется для лечения акромегалии у больных, устойчивых к соматостатину [12].

Больные чувствительны к холоду, у них легко возникает «гусиная кожа». Редко проявляется пигментация лица, пигментными пятнами на коже. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспепсические явления, астеновегетативные расстройства [7]. Так, А.И. Шатихин с соавт. (1997) [13] при обследовании 7 больных обнаружил, что у всех пациентов выявлялись повышенная реактивная и личностная тревожность, плохое самочувствие и снижение активности. Отмечено увеличение процентной представленности D сна; вегетативные показатели ночного сна и бодрствования не различались. Такие изменения психологической сферы и организации ночного сна, по мнению авторов, возникали первично в ответ на повышенные содержания неконъюгированного билирубина вследствие его воздействия на гипоталамус. Повышение уровня неконъюгированного билирубина приводило также к биоритмологическим сдвигам, перестройке мотивационной сферы, сопровождавшейся повышенным уровнем тревожности, что способствовало развитию астенического синдрома.

В 20% случаев при синдроме Жильбера обнаруживают умеренное увеличение печени; в 30% случаев – холецистит, в том числе калькулезный, холангит; в 42% случаев – дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди; в 12,5% случаев – хронический гепатит алкогольной, вирусной этиологии, а также реактивный; в 7,4% случаев – жировую дистрофию печени; в 0,7% случаев – гемангиомы печени [7].

По данным М.А. Коноваловой с соавт. (1999) [8], при ультразвуковой холецистографии нормальная функция желчного пузыря отмечается в 29,3%, дискинезия по гипермоторному типу – в 20,7%, по гипомоторному типу – в 50% случаев. При многомоментном дуоденальном зондировании те же авторы констатировали наличие у больных дискинезии желчевыводящих путей в 88% случаев (с преобладанием гипомоторной дискинезии желчного пузыря – в 51,7% случаев); нарушения функции сфинктера Одди – в 72,2% случаев (гипотонус сфинктера – 39,7% наблюдений, гипертонус – у 34,5% обследованных). У 96% больных выявлены изменения биохимического состава желчи, изменения показателей, характеризующих литогенность желчи: снижение холевохолестеринового коэффициента и холатохолестеринового индекса, повышение индекса литогенности. Авторы считают, что пациентов с синдромом Жильбера следует отнести в группу риска развития холелитиаза.

Действительно, больные с синдромом Жильбера имеют больше шансов заболеть желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Так, при обследовании 198 пациентов с ЖКБ и 152 здоровых без ЖКБ оказалось, что ЖКБ достоверно чаще развивается именно при синдроме Жильбера [17].

Этот же факт подтвержден мета-анализом, который включил 2816 пациентов с ЖКБ и 1617 пациентов без ЖКБ. Оказалось, что при наличии синдрома Жильбера риск ЖКБ повышен на 21,2%, причем среди мужчин [19].

Выделяют «печоринский вариант» синдрома Жильбера, описанный в повести М.Ю. Лермонтова. Действительно, у Печорина имела место интермиттирующая желтуха, которая провоцировалась нервно-психическим возбуждением и не влияла на общее состояние («Я вернулся домой... ядовитая злость мало-помалу заполняла мою душу... Я не спал всю ночь. К утру я был желт, как померанец»). Кроме того, Печорин – молодой мужчина, чьи похождения не вызывают сомнений в крепком здоровье, и появление желтухи, судя по последующим событиям, отнюдь не снижает его последующего тонуса. Печорина беспокоили диспепсические явления. Действие повести «Княжна Мэри» происходит в местности, где «шумят целебные ключи» (Кисловодск, Пятигорск); Печорин принимает «положенное число стаканов «Нарзана» («... у меня пресквер-

ный желудок»). Ему присуща эмоциональная лабильность – неровность поведения, склонность к депрессии, импульсивность желаний и поступков [6].

В литературе есть еще одно описание синдрома Жильбера – в автобиографическом произведении княгини М.К. Тенишевой «Впечатления моей жизни. Воспоминания». М.К. Тенишева воспитывалась без отца, причем его имя держалось в глубокой тайне. Сама М.К. Тенишева так описывает обстоятельства, при которых она впервые узнала о своем отце из разговора с подружкой:

– А ведь тот, кого ты зовешь папой, тебе вовсе не папа.

– А кто же он?

– Теперешний папа – муж твоей мамы, но ты не его дочь.

– А кто же мой папа?

– Твой настоящий папа не был мужем мамы, она его просто так любила.

Сердце застыло во мне, в висках застучало... Я старалась понять тайный смысл, но я была слишком мала, что-то ускользало... Я почти кричала, допрашивая: «Скажи, кто он?»

– Твой отец был князь В... Твоя мать разлюбила его и бросила...

Мое изумление переходило в ужас...

– А он... мой папа, где он?

– Он умер. Ты сирота.

Я застыла, кругом меня все померкло... Дрожь пробежала по телу. Глаза горели без слез... У меня, которую никто не любил, никогда даже не ласкал, – у меня был свой родной папа, который любил меня и даже плакал по мне, и этого папы больше нет, он в могиле... Я сирота...

Вечером после ужина хватились меня. Всюду искали, перепугались до смерти: река так близка. Долго ли до беды?

Поздно, после долгих поисков, меня наконец нашли на одном из бугорков, заросшем травой, в глубоком обмороке.

На другой день я заболела желтухой. Лицо, руки, даже белки глаз пожелтели».

Как и в случае с Печориным, мы видим, что у практически здорового человека (ребенка) на высоте психоэмоционального напряжения развилась желтуха. С большой вероятностью можно думать о синдроме Жильбера [9].

При синдроме Жильбера в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% – снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. Вопрос о наличии скрытого гемолиза при синдроме Жильбера (ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов) является темой многолетнего обсуждения. Гипербилубинемия не превышает 80–100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямой фракции. Возможно небольшое нарушение выведения бромсульфалеина, увеличение содержания в крови кишечной фракции щелочной фосфатазы. В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса – Данло [4, 11].

Разработаны и специальные тесты для диагностики синдрома Жильбера. Так, ограничение калорийности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение двух суток приводит к увеличению показателя свободного билирубина в крови. Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови. Прием фенобарбитала 3 мг/(кг·сут) в течение 5 дней при синдроме Жильбера инициирует снижение уровня билирубина в крови, так как препарат индуцирует активность УДФГТ. Применяют также рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается [5]. Морфологически характерно

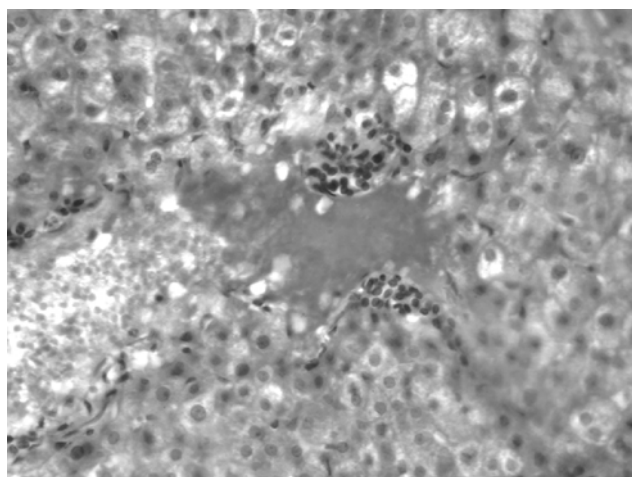


Рис. 5. Пылевидное накопление золотисто-коричневого пигмента в желчном полюсе гепатоцитов. Гематоксилин-эозин, ув. $\times 1000$. Собственное наблюдение.

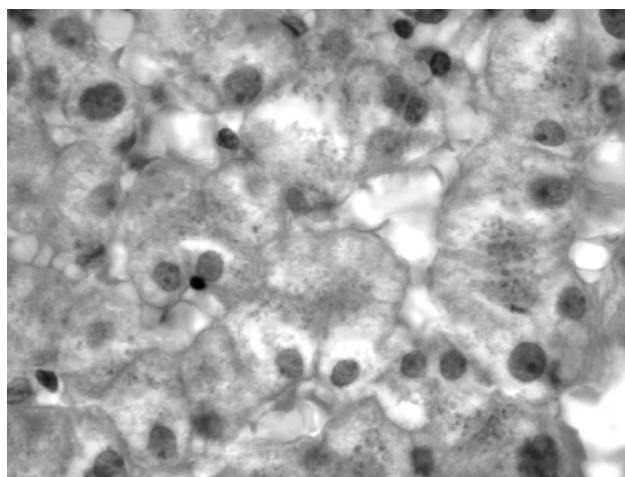


Рис. 6. Хронический гепатит со слабой активностью у больного синдромом Жильбера. Гематоксилин-эозин, ув. $\times 400$. Собственное наблюдение.

накопление пылевидного золотисто-коричневого фермента липофусцина преимущественно в центре долек (рис. 5). Усиленное образование липофусцина считают приспособительным механизмом, так как этот пигмент является результатом реакции аутоокисидации металлофлавопротеидов и служит одним из источников энергии в гепатоците [4]. Кроме того, при гистологическом исследовании у 20%–24% больных обнаруживают сопутствующую патологию печени различной тяжести (рис. 6). Эти факты заставляют считать синдром Жильбера не таким уж безобидным заболеванием. На это же указывает высокая частота билиарной патологии (см. выше). Более точно можно поставить диагноз с помощью генетического тестирования, которое все шире входит в клиническую практику.

Течение синдрома Жильбера подробно описано А.Ф. Блюгером с соавт. (1975) [1] и схематически представлено на рис. 7.

Синдром Мейленграхта до недавнего времени считали почти синонимом синдрома Жильбера, который нередко даже называли «синдром Жильбера – Мейленграхта». Однако позже было доказано, что это разные синдромы со сходной клинической картиной. Общим для двух синдромов являются снижение уровня билирубина при назначении активаторов микросомальных ферментов печени, возраст манифестации, интермиттирующий характер желтухи, уровень билирубина в крови не более 80–100 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции, клинические проявления в виде иктеричности кожи и слизистых, диспепсии, астении. Но при синдроме Мейленграхта имеет место только изолированное снижение активности УДФГТ, а мембрана гепатоцита, в отличие от синдрома Жильбера, активно участвует в захвате билирубина [4].

Чрезвычайно важна дифференциальная диагностика синдрома Жильбера с другими заболеваниями, сопровождающимися неконъюгированной гипербилирубинемией (табл. 1). Круг этих заболеваний достаточно широк, а тяжесть клинического течения и прогноза далеки от доброкачественности синдрома Жильбера. Так, А.И. Шатихин (1997) [14] при обследовании больных с неконъюгированной гипербилирубинемией доказал, что в 46% случаев она связана с вирусным гепатитом; в 30% случаев – с алкогольным поражением печени; в 20% случаев – с постгепатитной гипербилирубинемией, которая постепенно исчезала при длительном наблюдении за больными; в 2% случаев – с гемолитической анемией и только у 2% пациентов – с синдромом Жильбера.

Основным средством лечения синдрома Жильбера и синдрома Мейленграхта является фенобарбитал. Его эффективность объясняется тем, что препарат индуцирует активность

УДФГТ, способствует пролиферации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов. Недостатками фенобарбитала являются седативный эффект, изменение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов. Свойством индукции активности УДФГТ обладает также флумацинол, который более известен практическим врачам под торговым названием «Зиксорин». Однако препарат давно исчез из аптек.

Представляется перспективным лечение синдромов Жильбера и Мейленграхта УДХК.

А.Р. Рейзис (2011) представила интересные данные о применении УДХК для лечения детей с синдромом Жильбера. Пациентов разделили на две группы в соответствии с двумя десятилетиями наблюдения: 1992–2000 гг. и 2001–2010 гг. Эти десятилетия отличались тем, что на первом этапе больные не получали препаратов УДХК или получали по показаниям, когда уже имела место развившаяся картина поражения билиарного тракта. Нормальное состояние билиарного тракта было только у 11,8% детей с синдромом Жильбера, наблюдавшихся в 1992–2000 гг. У 76,5% имелась дискинезия желчевыводящих путей, почти у половины из них со сладж-синдромом. Почти у 12% детей диагностировали уже развившуюся ЖКБ. На втором этапе (2001–2010 гг.) обследованы 105 пациентов. Начиная с первых шагов, как только ставился диагноз синдрома Жильбера, проводили превентивные курсы УДХК 2 раза в год. У этих пациентов почти в 65% случаев отмечено нормальное состояние билиарного тракта. Количество больных с ЖКБ сократилось в 4,5 раза (до 2,8%) [12].



Рис. 7. Схема динамики клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера с увеличением длительности заболевания [1].

Какой препарат УДХК наиболее эффективен и безопасен?

Урсофальк не случайно является референтным препаратом УДХК в странах Европы, Северной и Южной Америки [26]. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе эффективности препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки. Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны представить доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности урсофальку. Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением урсофалька (более 4000 научных работ). Важно, что исследования по возможностям новым областям применения урсофалька продолжают [10]. Аналоги препарата отличаются от урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

Урсофальк применяется не только для лечения ЖКБ, но и для ее профилактики. Так, в метаанализе F. Lammert et al. (2007), включавшем 7 рандомизированных контролируемых исследований и 897 пациентов, проанализированы результаты назначения УДХК в дозе 500 мг в день и более в течение 3–6 месяцев. Показано, что урсофальк достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должен назначаться до тех пор, пока вес полностью не стабилизируется. Медикаментозная профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение [22]. Профилактический эффект урсофалька в отношении формирования ЖКБ у больных на низкокалорийной диете показан также в других исследованиях [21, 27].

Урсофальк эффективен для профилактики ЖКБ при длительном парентеральном питании. Известно, что у 40%–45% больных на длительном парентеральном питании через 3–4 месяца развивается ЖКБ. В проспективное исследование были включены 12 детей, получающих парентеральное питание в связи с синдромом короткой кишки. Им назначали УДХК 30 мг/кг в течение 2–10 лет. Получено достоверное уменьшение проявления холестаза у 11 из 12 детей при хорошей переносимости, отсутствии побочных эффектов [16].

В мультицентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании показано, что при лечении УДХК дозозависимо снижается риск формирования желчных конкрементов у больных с высоким риском ЖКБ [20].

Урсофальк показан не только с точки зрения профилактики формирования билиарного сладжа и ЖКБ. Показано, что препарат регулирует билирубин-индуцированный апоптоз астроцитов в ЦНС. Этот механизм действия является принципиально важным при гипербилирубинемиях, так как повышенный уровень билирубина в крови токсически действует на ЦНС. В эксперименте продемонстрировано, что УДХК способна уменьшить чувствительность нервных клеток к поражающему действию непрямого билирубина. Культура нервных клеток крысы (астроциты и нейроны) инкубировалась с непрямым билирубином или с непрямым билирубином в присутствии УДХК. В случае инкубации без УДХК имелось повышение апоптоза этих клеток в 4–7 раз. В случае, когда они инкубировались с непрямым билирубином в присутствии УДХК, происходила существенная защита (60%), снижение уровня апоптоза менее 7% [12, 23, 24].

А.Р. Рейзис (2011) предлагает следующий алгоритм лечения синдрома Жильбера [12]:

Диета

Режим щажения

- отсутствие физических и эмоциональных перегрузок;
- минимизация приема медикаментов.

Лекарственная терапия

- при уровне билирубина более 4–5 норм – фенобарбитал;
- при уровне билирубина до 2–3 норм – валокордин;
- урсофальк 10–12 мг/(кг·сут):
 - профилактический курс по 3 месяца 2 раза в год;
 - при повышении прямого билирубина (до нормализации);
 - при наличии билиарного сладжа (до ликвидации и 1 2 месяца после).

В заключение, учитывая, что в настоящем пособии шла речь о генетически обусловленных заболеваниях, главным проявлением которых является желтушность, приводим следующие строки:

*В наследственность верит не всякий,
Но белая, бывшая в браке
С одним из цветных,
Родила семерых:
Двух белых, двух желтых, двух черных и хаки.*

ЛИТЕРАТУРА

1. *Блогер А.Ф., Крупникова Э.З.* Наследственные пигментные гепатозы. Л.: Медицина, 1975. 134.
2. *Гончарик И.И., Кравченко Ю.С.* Синдром Жильбера: патогенез и диагностика. Клиническая медицина. 2001; 4: 40–44.
3. *Григорьева И.Н.* Урсодеоксихолевая кислота во внутренней медицине. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 152.
4. *Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Оганесян К.А.* Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий. Клиническая медицина. 2001; 3: 8–13.
5. *Маев И.В., Орлов Л.Л., Овчинникова Н.И., Черемушкин С.В.* Доброкачественные гипербилирубинемии. Клиническая медицина. 1999; 6: 9–14.
6. *Еселев М.М., Сцеппуро П.Г.* Печорин – больной синдромом Жильбера? Опыт реконструкции диагноза по литературному тексту. Клиническая медицина. 1991; 4: 121–122.
7. *Еселев М.М., Сцеппуро П.Г.* Синдром Жильбера. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1991. 68.
8. *Коновалова М.А., Подымова С.Д.* Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 5 (8): 90.
9. *Литвинов А.В., Литвинова И.А.* Медицина в литературно-художественном пространстве. М: МЕДпресс-информ; 2012. 272.
10. *Морозов С.В., Кучерявый Ю.А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М: ГТЕ Арт; 2011. 28.
11. *Подымова С.Д.* Болезни печени. М: Медицина; 2005. 768.
12. *Рейзис А.Р.* Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия Internist.ru – Всероссийская Образовательная интернет-программа для врачей. Гепатология: [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html.
13. *Шатихин А.И., Куликовский В.В.* Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 5 (4): 303–304.
14. *Шатихин А.И.* Так ли доброкачественна неконъюгированная гипербилирубинемия? Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997; 5 (4): 303.
15. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М: Гэотар Медицина; 1999. 864.
16. *De Marco G., Sordino D., Bruzzese E. et al.* Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24: 387–394. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02972.x.
17. *Tsezou A., Tzetis M., Giammatou E. et al.* Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. Genet. Test. Mol. Biomarkers. 2009; 13 (1): 143–146. DOI: 10.1089/gtmb.2008.0095.

18. *Corpechot C., Ping C., Wendum D. et al.* Identification of a novel 974C→G nonsense mutation of the MRP2/ABCC2 gene in a patient with Dubin-Johnson syndrome and analysis of the effects of rifampicin and ursodeoxycholic acid on serum bilirubin and bile acids. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2427–2432. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00695.x.
19. *Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al.* Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1942–1951. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.003.
20. *Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiffman M.L. et al.* A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am. J. Surg.* 1995; 169: 91–96.
21. *Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F.* Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (12): 899–905.
22. *Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R. et al.* S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45 (9): 971–1001. DOI: 10.1055/s-2007-963437.
23. *Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D.* Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2001; 34 (3): 402–408.
24. *Rodrigues C.M., Stieers C.L., Keene C.D. et al.* Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. *J. Neurochem.* 2000; 75 (6): 2368–2379.
25. *Regev R.H., Stolar O., Raz A., Dolfin T.* Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J. Perinat. Med.* 2002; 30 (2): 185–187. DOI: 10.1515/JPM.2002.025.
26. *Ursolfalk:* primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2005. 199.
27. *Worobetz L.J., Inglis F.G., Shaffer E.A.* The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88 (10): 1705–1710.

Аннотация

В статье приведены определение понятия функциональной гипербилирубинемии, перечень синдромов, относящихся к этому понятию. Проанализированы патогенез, клиника, диагностика различных вариантов функциональных гипербилирубинемий. Особое внимание уделено вопросам дифференциальной диагностики и лечения. Показана эффективность урсофалька в терапии функциональных гипербилирубинемий.

Ключевые слова: гипербилирубинемия.

Сведения об авторах:

Губергриц Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114; e-mail: profnbg@mail.ru;
Лукашевич Галина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета, а/я 342, Одесса, Украина, 65114.

Для контактов:

Губергриц Наталья Борисовна, e-mail: profnbg@mail.ru.

Как цитировать:

Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, лечении функциональных гипербилирубинемий. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017; (2): 86–93.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 28.02.2017

Modern understanding about the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment of functional hyperbilirubinemias

N.B. Gubergrits, G.M. Lukashevich

Donetsk National Medical University, Ukraine

Abstract

The article cites definition of a conception of a functional hyperbilirubinemia and list of relevant syndromes. Pathogenesis, clinical picture, diagnostics of functional hyperbilirubinemia different variants were analyzed in the article. Special attention was paid to problems of differential diagnosis and treatment. The effectiveness of Ursolfalk in the treatment of functional hyperbilirubinemias is demonstrated.

Keywords: hyperbilirubinemia.

REFERENCES

1. Bluger A.F., Krupnikova E.Z. Hereditary pigmentary. L: Medicina; 1975. 134. Russian.
2. Goncharik I.I., Kravchenko Yu.S. Gilbert syndrome: pathogenesis and diagnosis. *Klinicheskaya medicina*. 2001; 4: 40–44. Russian.
3. Grigoryeva I.N. Ursodeoxycholic acid in internal medicine. M: ID «Medpractica-M», 2012. 152. Russian.
4. Kuznetsov A.S., Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Oganesyan K.A. Differential diagnostics of benign hyperbilirubinemia. *Клиническая медицина*. 2001; 3: 8–13. Russian.
5. Maev I.V., Orlov L.L., Ovchinnikova N.I., Cheremushkin S.V. Benign Hyperbilirubinemia. *Klinicheskaya medicina*. 1999; 6: 9–14. Russian.
6. Eselev M.M., Schepuro P.G. Pechorin – a patient with Gilbert's syndrome? The experience of reconstructing a diagnosis from a literary text. *Klinicheskaya medicina*. 1991; 4: 121–122. Russian.
7. Eselev M.M., Schepuro P.G. Gilbert's syndrome. Saratov: Saratov Publishing House. University; 1991. 68. Russian.
8. Konvalova M.A., Podymova S.D. Disturbances of the biliary system in patients with Gilbert's syndrome. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproctologii*. 1999; 5 8: 90. Russian.
9. Litvinov A.V., Litvinova I.A. Medicine in the literary and artistic space. M: MedPressInform; 2012. 272. Russian.
10. Morozov S.V., Kucheryavy Yu.A. Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use: manual for physicians. M: 4TE Art; 2011. 28. Russian.
11. Podymova S.D. Diseases of the liver. M: Medicina; 2005.768. Russian.
12. Reiz A.R. Gilbert's syndrome. Modern views, outcomes and therapy. *Internist.ru – All-Russian Educational Internet Program for Doctors: Hepatology: [electronic resource]*. – Access mode: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html. Russian.
13. Shatikhin A.I., Kulikovskiy V.V. Psychophysiological disorders in patients with the syndrome of unconjugated hyperbilirubinemia. *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproctologii*. 1997; 5 (4): 303–304. Russian.
14. Shatikhin A.I. Is benign unconjugated hyperbilirubinemia? *Ros. Zhurn. Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproctologii*. 1997; 5 (4): 303. Russian.
15. Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. Trans. from English. Z.G. Aprosina, N.A. Mukhina. M: Goatar Medicina; 1999. 864. Russian.
16. De Marco G., Sordino D., Bruzzese E. et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 387–394. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02972.x.
17. Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E. et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2009; 13 (1): 143–146. DOI: 10.1089/gtmb.2008.0095.
18. Corpechot C., Ping C., Wendum D. et al. Identification of a novel 974C→G nonsense mutation of the MRP2/ABCC2 gene in a patient with Dubin-Johnson syndrome and analysis of the effects of rifampicin and ursodeoxycholic acid on serum bilirubin and bile acids. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2427–2432. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00695.x.
19. Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1942–1951. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.003.
20. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiffman M.L. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am. J. Surg.* 1995; 169: 91–96.
21. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (12): 899–905.
22. Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R. et al. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45 (9): 971–1001. DOI: 10.1055/s-2007-963437.
23. Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2001; 34 (3): 402–408.
24. Rodrigues C.M., Steiers C.L., Keene C.D. et al. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. *J. Neurochem.* 2000; 75 (6): 2368–2379.
25. Regev R.H., Stolar O., Raz A., Dolfin T. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J. Perinat. Med.* 2002; 30 (2): 185–187. DOI: 10.1515/JPM.2002.025.
26. Ursolfalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2005. 199.
27. Worobetz L.J., Inglis F.G., Shaffer E.A. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88 (10): 1705–1710.

Authors:

Huberhrits Natalia B., DMSc, Professor of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;

Lukashevich Galina M., PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine № 2 Donetsk National Medical University, PO box 342, Odessa, Ukraine.

Corresponding author:

Huberhrits Natalia B., e-mail: profnbg@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Gubergrits N. B., Lukashevich G. M. Modern understanding about the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment of functional hyperbilirubinemias *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017; (2): 86-93.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Особенности клинического течения желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом

В.А. Ахмедов, О.В. Гауэ

Омский ГМУ, Омск, Россия

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) встречается у 10%–15% взрослого населения стран с западным стилем жизни, в том числе и в России [1]. Столь высокая частота заболеваемости ЖКБ связана с наличием многочисленных факторов риска, одним из которых является метаболический синдром (МС), признанный экспертами Всемирной организации здравоохранения «новой пандемией XXI века», «болезнью цивилизации» и «демографической катастрофой индустриально развитых стран» [2]. Висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушения холестеринового и углеводного гомеостаза при МС неизбежно приводят к перенасыщению желчи холестерином, тем самым создавая условия для формирования билиарного сладжа и холестериновых конкрементов [3].

В последние годы было опубликовано большое количество исследований, посвященных изучению поражения органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы на фоне МС [2,4]. Практически во всех данных работах указывается наотягающую роль МС, что авторы связывают с развитием системного воспаления, а также с механической перегрузкой органов за счет висцерального ожирения. Однако в современной литературе отсутствуют сведения об особенностях клинического течения ЖКБ на фоне МС, об эффективности пероральной литолитической терапии у данной категории пациентов.

Вышеуказанное обстоятельство привело к тому, что в основу настоящей работы была положена гипотеза, что у пациентов с ЖКБ сопутствующие проявления МС проводят к утяжелению течения заболевания и снижению эффективности консервативной терапии урсодеооксиголевой кислотой (УДХК).

Цель исследования

Цель настоящей работы – выявить особенности клинического течения желчнокаменной болезни на фоне метаболического синдрома.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено одноцентровое открытое когортное сравнительное проспективное исследование. Согласно дизайну, в исследование были включены 83 пациента, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 54 больных ЖКБ с признаками МС [2], среди них женщины 32 (59,3%), мужчин 22 (40,7%), возраст больных от 36 до 65 лет (средний возраст $(52,33 \pm 7,48)$ года). В группу сравнения входили 29 лиц, имеющих только ЖКБ без МС. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами основной группы. В исследование подбирались только те пациенты, которым возможно было проведение пероральной литолитической терапии с учетом существующих клинических и ультразвуковых показаний к ее проведению [1].

У 22 человек (40,7%) основной группы ЖКБ диагностировалась на начальной (предкаменной) стадии в виде различных вариантов билиарного сладжа (БС): взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ) – у 17 (77,3%), замазкообразная желчь (ЗЖ) – у 4 (18,2%), сочетание ЗЖ и ВГЧ – у 1 пациента (4,5%). У 32 обследованных (59,3%) ЖКБ определялась на стадии уже сформировавшихся конкрементов, при этом у 22 (68,8%) из них холецистолитиаз сочетался с наличием билиарного сладжа в виде ВГЧ (72,8%) или ЗЖ (27,2%).

В группу сравнения входили 11 человек (37,9%) с начальной стадией ЖКБ, при этом у 8 из них (72,7%) был выявлен БС в виде ВГЧ, у 3 (27,3%) – в виде ЗЖ.

Пациенты с диагностированной второй стадией желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом, или без него (32 из основной группы и 18 из второй группы сравнения), имели единичные конкременты в полости желчного пузыря (1–2). У наибольшего числа обследованных лиц (24 из основной группы – 75% и 14 из группы сравнения – 77,8%) в полости желчного пузыря обнаруживался один конкремент. 25% лиц основной группы и 22,2% группы сравнения имели по 2 конкремента в полости желчного пузыря.

Все конкременты были холестериновые по своему составу, что подтверждалось при проведении обзорной рентгенографии органов брюшной полости, на которой холестериновые конкременты определяются как рентгенонегативные.

У 87 (76,3%) обследованных имелись сопутствующие заболевания. При этом у пациентов из основной группы наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (79,6%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (48,1%), что, возможно, объясняется именно наличием у них МС, являющегося фактором риска развития как артериальной гипертензии, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [4]. У больных ЖКБ, не имеющих признаков МС, чаще встречались хронический гастрит (31,0%) и хронический дуоденит (24,1%). До момента исследования больные не получали стандартных схем терапии и находились в стадии стойкой ремиссии по сопутствующим хроническим заболеваниям для исключения дополнительного влияния на изучаемые показатели.

Критерии исключения из исследовательской программы: нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность (IIБ–III стадия); симптоматическая артериальная гипертензия; острое нарушение мозгового кровообращения; сахарный диабет 1 и 2 типов; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и дыхательная недостаточность; хроническая болезнь почек (стадия С3а–С5); регулярное употребление алкоголя; вирусное поражение печени; аутоиммунные заболевания печени; прием антиагрегантов, антикоагулянтов, гиполипидемическая терапия; инфекционные, аллергические заболевания в стадии обострения, наличие опухолевых процессов; отказ от участия в исследовании.

У всех лиц основной группы и группы сравнения проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, оценка объективного статуса, анализ амбулаторных карт. Оценивались антропометрические показатели – рост, масса тела, окружность талии с вычислением индекса массы тела.

Помимо клинических методов обследования, проводились лабораторные исследования: биохимическое исследование крови, где определялись уровни общего билирубина (ОБ) и его фракций, общего белка и альбумина, аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), качественное и количественное содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, исследовался развернутый липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), а также уровень глюкозы в плазме венозной крови.

Дополнительные лабораторные исследования, направленные на определение уровней матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) в сыворотке крови, проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа на стандартизированных тест-системах Human MMP-9 Platinum ELISA и Human IL-TIMP-1 Platinum ELISA (Bender MedSystem GmbH, Австрия). Для выработки референтных значений показателей ММП-9 и ТИМП-1 нами были обследованы 20 здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с включенными в исследование пациентами.

Для оценки состояния желчного пузыря и печени в амбулаторных условиях проводили трансабдоминальное УЗИ на аппарате (фирмы «Aloka», Япония) с получением изображения в режиме реального времени. Учитывались следующие сонографические параметры: размеры печени (косой вертикальный размер, краниокаудальный размер, толщина левой доли, толщина правой доли, толщина хвостатой доли), яркость печени, гепаторенальный эхоконтраст, глубина затухания эхосигнала, ангиоархитектоника печеночных вен, а также размеры желчного пузыря и содержимое его полости.

Всем больным после первичного обследования на протяжении 6 месяцев проводилась пероральная литолитическая терапия с применением препарата УДХК («Урсосан», производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») в суточной дозе 10 мг на 1 кг массы тела. По завершении курса лечения пациентам повторно проводился весь вышеуказанный спектр обследования.

Статистическая обработка материалов осуществлялась с использованием программных пакетов программ Microsoft Excel, STATISTICA v.6.1. Проверка нормальности распределения проводилась визуально и с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни (U), двух зависимых групп – критерий Уилкоксона (Z). Для оценки статистической значимости различий категориальных переменных применялся критерий Пирсона χ^2 . Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s) и визуальной проверкой связи. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для предсказания значений одной категориальной зависимой переменной (будет эффективна пероральная литолитическая терапия или нет) по совокупности количественных признаков применялся множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением предикторов. Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой.

Результаты исследования и обсуждение

При оценке клинических проявлений (рис. 1) было отмечено, что ЖКБ, ассоциированная с МС, статистически значимо чаще сопровождалась наличием симптома ощущения горечи во рту – 70,4% случаев против 31% у пациентов группы сравнения ($\chi^2 = 11,89$, $p = 0,0006$); симптома тяжести или боли в правом подреберье – 68,5% против 24,1%, соответственно ($\chi^2 = 14,92$, $p = 0,0001$). Обращало на себя внимание и то, что у пациентов с ЖКБ без МС достоверно чаще, чем у больных основной группы, заболевание протекало бессимптомно и диагностировалось случайно при плановом дообследовании ($\chi^2 = 9,16$, $p = 0,003$). Статистически значимых различий по наличию таких симптомов, как снижение аппетита, тошнота, нарушения стула, получено не было ($\chi^2 = 0,005$, $p = 0,953$, $\chi^2 = 0,002$, $p = 0,985$ и $\chi^2 = 3,76$, $p = 0,052$, соответственно).

Преобладание диспепсических жалоб у больных основной группы, безусловно, связано с функциональными расстройствами билиарного тракта, вторично возникающими на фоне МС. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что при ожирении, в условиях постоянной повышенной секреции холестерина в желчь, отмечается жировая инфильтрация самой стенки желчного пузыря (холецистостеатоз) [5]. В результате этого снижается сократительная способность органа, что способствует повышению концентрации желчи, формированию застоя и развитию асептического воспаления в стенке (стеатохолецистит).

В свою очередь, повышенное содержание жира в стенке желчного пузыря приводит к его структурной перестройке и снижению сократительной функции. Показано, что на поверхности гладкомышечных клеток желчного пузыря у пациентов с ЖКБ снижено количество рецепторов к холецистокинину [6]. Такое снижение числа рецепторов к холецистокинину встречается только при наличии холестериновых конкрементов; полагают, что это связано именно с избыточным накоплением холестерина и гидрофобных желчных кислот в плазматической мембране гладкомышечных клеток желчного пузыря [7].

Недавнее открытие ICLCs клеток (от английского Cajal-like cells) в стенке желчного пузыря дает новое понимание патогенеза его гипомоторики [8]. Считается, что эти клетки действуют в качестве источников электрических импульсов, в ответ на которые осуществляются ритмичные сокращения желчного пузыря. У пациентов с ЖКБ выявлено значительно меньшее число ICLCs клеток по сравнению с лицами без ЖКБ – $(26,24 \pm 10,89)$ клеток/ мм^2 и $(56,29 \pm 13,35)$ клеток/ мм^2 соответственно [9]. В эксперименте доказано, что гидрофобные желчные кислоты и диета с высоким содержанием холестерина запускают апоптоз ICLCs клеток [8, 9].

При анализе сопутствующих заболеваний было выявлено, что пациенты с ЖКБ, ассоциированной с МС, статистически значимо чаще в анамнезе имели артериальную гипертензию

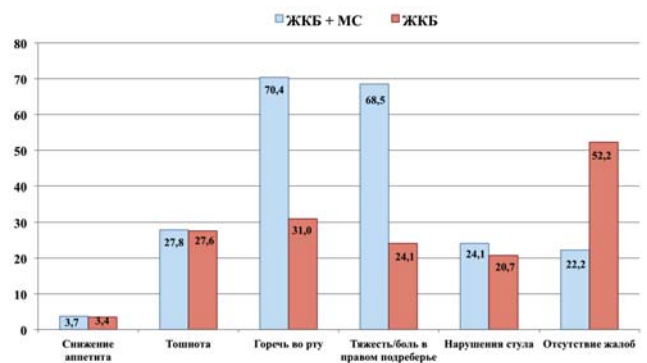


Рис. 1. Частота выявления жалоб у обследованных лиц, %.

($\chi^2 = 30,11, p = 0,00001$) и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь ($\chi^2 = 11,86, p = 0,0006$) по сравнению с большими группы сравнения, что, возможно, объясняется именно наличием у них МС, являющегося доказанным фактором риска развития как артериальной гипертензии, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [2, 4].

При сравнении показателей биохимического анализа крови обследованных лиц среди двух независимых групп выявлены статистически значимые различия по уровню АсАТ ($U = 7,641, p = 0,0000002$), ТГ ($U = 8,095, p = 0,0000001$), ХС-ЛПНП ($U = 8,389, p = 0,0000005$), ГГТП ($U = 7,616, p = 0,0000001$), СРБ ($U = 6,747, p = 0,0000006$), глюкозы плазмы венозной крови ($U = 3,611, p = 0,0009$). Данные изменения объясняются наличием у пациентов основной группы МС, критериями которого являются нарушения углеводного, холестеринового обмена и наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в том числе на стадии неалкогольного стеатогепатита [2].

Кроме того, у больных ЖКБ, ассоциированной с МС, было выявлено статистически значимое повышение активности ММП-9 до $1420,1 \text{ нг/мл}$ [$1206,8 \text{ нг/мл}; 1712,4 \text{ нг/мл}$] по сравнению с величинами группы сравнения – $628,8 \text{ нг/мл}$ [$527,3 \text{ нг/мл}; 880,7 \text{ нг/мл}$] ($U = 7,778, p = 0,0000002$). Также отмечалось статистически значимое повышение активности ТИМП-1 у лиц основной группы до $1678,1 \text{ нг/мл}$ [$1463,2 \text{ нг/мл}; 1790,9 \text{ нг/мл}$], по сравнению с данными группы сравнения – $871,2 \text{ нг/мл}$ [$831,2 \text{ нг/мл}; 918,2 \text{ нг/мл}$] ($U = 9,334, p = 0,0000005$). В современной литературе имеются сведения о повышении сывороточной концентрации ММП-9 у лиц с МС, при этом отмечается прямая корреляция уровня ММП-9 со значениями показателей систолического артериального давления и окружности талии, а также уровнями глюкозы в плазме венозной крови и холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [10]. Выявленная в нашем исследовании статистически значимая прямая корреляционная связь повышенного уровня ММП-9 с увеличением сывороточной концентрации ГГТП ($r_s = 0,602, p = 0,000001$) у больных основной группы указывает на потенциальную роль ММП-9 в развитии и прогрессировании НАЖБП у пациентов с МС (рис. 2).

По результатам проведенного УЗИ органов брюшной полости у 51 пациента (94,4%) основной группы и 1 пациента (3,4%) группы сравнения имелись сонографические признаки стеатоза печени: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень», увеличение эхогенности паренхимы печени по сравнению с паренхимой правой почки, не-

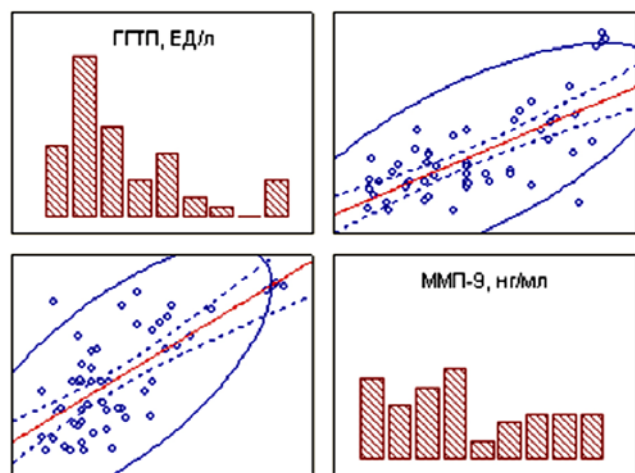


Рис. 2. Матричная диаграмма рассеяния для значимой корреляции между уровнем ММП-9 и уровнем ГГТП в сыворотке крови у пациентов основной группы.



Рис. 3. Эффективность пероральной литолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью на стадии сформированных конкрементов основной группы (А) и группы сравнения (Б).

четкость сосудистого рисунка). Одновременно с этим у больных ЖКБ, ассоциированной с метаболическим синдромом, отмечалось статистически значимое увеличение толщины левой и правой доли печени по сравнению с пациентами группы сравнения ($U = 7,182, p = 0,0000002$ и $U = 3,058, p = 0,007$ соответственно).

При проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости у пациентов основной группы и второй группы сравнения с начальной стадией ЖКБ отмечалась полная ликвидация БС независимо от его сонографического варианта (100%), что еще раз подтверждает мнение о необходимости активного выявления и лечения ЖКБ на ранних этапах формирования холестериновых конкрементов. Среди лиц с диагностированным холелитиазом эффективность пероральной литолитической терапии была выше у лиц без МС ($p = 0,025$), что, предположительно, связано с отягощающим влиянием компонентов МС на результат проводимого лечения (рис. 3). Полное растворение холестериновых камней достигнуто у 14 лиц (43,8%) основной группы и 12 лиц (66,7%) группы сравнения, положительная динамика в виде уменьшения диаметра конкрементов – у 13 (40,6%) основной группы и 6 (33,3%) группы сравнения, у 5 пациентов основной группы (15,6%) не было выявлено значимых сонографических изменений.

Таким образом, становится очевидным, что имеющиеся рекомендации по отбору пациентов для проведения пероральной литолитической терапии, основанные только на особенностях клинического течения заболевания и ультразвуковой характеристике самих холестериновых конкрементов, носят достаточно общий характер и не учитывают индивидуальных особенностей каждого конкретного пациента, в том числе наличия коморбидных состояний, например, МС. Поэтому особо актуальным представляется вопрос об уточнении показаний в различных группах больных ЖКБ, с этой целью мы и решили продолжить статистическое моделирование.

Было установлено, что пациенты основной группы, у которых не удалось добиться растворения холестериновых конкрементов по завершении курса литолитической терапии, изначально имели более высокие уровни ХС-ЛПНП ($U = 5,187, p = 0,00002$), ГГТП ($U = 6,209, p = 0,000001$), ММП-9 ($U = 8,00, p = 0,0000001$) и ТИМП-1 ($U = 3,833, p = 0,001$) в сыворотке крови, а также глюкозы в плазме венозной крови ($U = 3,842, p = 0,0016$). Кроме того, статистически значимые различия между группами были получены по показателям окружности талии ($U = 4,271, p = 0,0005$) и толщины левой доли (ТЛД) печени ($U = 4,936, p = 0,0004$). На основании этих результатов было выведено уравнение множественной логистической регрессии, позволяющее с учетом всего комплекса выявленных предикторов индивидуально прогнозировать эффективность

пероральной литолитической терапии для конкретного больного ЖКБ, ассоциированной с МС:

$$P = \frac{\exp(6,1023 - 0,0162X_1 - 0,0025X_2 - 0,0158X_3 - 0,0102X_4 - 0,0537X_5)}{1 + \exp(6,1023 - 0,0162X_1 - 0,0025X_2 - 0,0158X_3 - 0,0102X_4 - 0,0537X_5)}$$

где

P – вероятность успешной пероральной литолитической терапии;

$\exp(n)$ – степенная функция, число e , возведенное в степень n ;

X_1 – окружность талии, см;

X_2 – уровень ММП-9 в сыворотке крови, нг/мл;

X_3 – концентрация ГГТП в сыворотке крови, Е/л;

X_4 – толщина левой доли печени, мм;

X_5 – концентрация ХС-ЛПНП в сыворотке крови, ммоль/л;

6,1023 – свободный член уравнения.

Для оценки качества полученной модели использовалось построение ROC-кривой (рис. 4), площадь под которой составила более 0,8, что указывает на высокое качество данной математической модели для прогнозирования успешной пероральной литолитической терапии препаратом УДХК. Уровень значимости теста согласия для данного уравнения множественной логит-регрессии составил 0,5.

Ценность вышеуказанного уравнения заключается в том, что данный способ прогнозирования позволяет практическому врачу оценить целесообразность проведения медикаментозного лечения с применением УДХК в каждом отдельно взятом случае, что существенно облегчает выбор дальнейшей тактики ведения пациента. А как известно, вопросам предиктивной, персонализированной медицины в настоящее время уделяется особое внимание.

Заключение

Клинической особенностью течения желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом, является высокая частота (70,4%) встречаемости диспепсической формы заболевания. Для больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом, характерно статистически значимое повышение в сыворотке крови уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, γ -глутамилтранспептидазы, матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, а также наличие сонографических признаков стеатоза печени и статистически значимое увеличение толщины левой доли печени.

Эффективность пероральной литолитической терапии ЖКБ на стадии сформированных конкрементов выше у лиц без метаболического синдрома, что, предположительно, связано с отрицательным влиянием самого метаболического синдрома и его компонентов на результат проводимого лечения. Одновременное повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности, γ -глутамилтранспептидазы, матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови в сочетании с высокими показателями окружности талии и толщины левой доли печени свидетельствуют о потенциальной неэффективности пероральной литолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Рекомендации* научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 4: 114–123.
2. *Консенсус* российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностиче-

ские критерии, первичная профилактика и лечение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (4): 599–606.

3. *Агафонова Н.А.* Билиарный сладж: тактика ведения и лечения. Медицинский совет. 2012; 9: 28–33.
4. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис; 2009.
5. *Ильченко А.А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е издание. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2011.
6. *Lavoie B., Nausch B., Zane E.A. et al.* Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. Neurogastroenterol. Motil. 2012; 24 (7): e313–e324. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.
7. *Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J.* Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010; 299 (3): G742–G750. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2010.
8. *Pasternak A., Gajda M., Gil K. et al.* Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. Folia Histochem. Cytobiol. 2012; 50 (4): 581–585. DOI: 10.5603/FHC.2012.0081.
9. *Pasternak A., Gil K., Matyja A.* Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis. Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25 (1): e17–e24. DOI: 10.1111/nmo.12037.
10. *Yu A.P., Tam B.T., Yau W.Y. et al.* Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. Diabetol. Metab. Syndr. 2015; 7: 1–13. DOI: 10.1186/s13098-015-0108-2.

Аннотация

В статье представлены данные об особенностях клинического течения желчнокаменной болезни на фоне метаболического синдрома, об эффективности пероральной литолитической терапии у этой категории пациентов. Установлено, что сопутствующие проявления метаболического синдрома снижают эффективность проводимой пероральной литолитической терапии урсodeоксихолевой кислотой. Кроме того, описаны предикторы и новый способ прогнозирования, определяющие вероятный результат данного метода консервативного лечения в индивидуально для каждого больного желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, пероральная литолитическая терапия, урсodeоксихолевая кислота.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7603-8481>;

Гаус Ольга Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Для контактов:

Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Как цитировать:

Ахмедов В.А., Гаус О.В. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 94–98.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 26.02.2017

Clinical features of gallstone disease associated with metabolic syndrome

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

This article presents data on the clinical features of gallstone disease and metabolic syndrome, the effectiveness of oral litholytic therapy in these patients. It was found that concomitant manifestations of the metabolic syndrome reduce the effectiveness of the oral therapy litholytic ursodeoxycholic acid. In addition, the described predictors and a new method for predicting, determining the likely result of this method of conservative treatment for each individual patient with cholelithiasis associated with metabolic syndrome.

Keywords: gallstone disease, metabolic syndrome, oral litholytic therapy, ursodeoxycholic acid.

REFERENCES

1. *Recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia in the diagnosis and treatment of gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology.* 2012; 4: 114–123 (Russian).
2. *Consensus Russian experts on the problem of metabolic syndrome in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria for primary prevention and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2010; 6 (4): 599–606 (Russian).
3. *Agafonova N.A. Biliary sludge tactics and treatment. Medical advice.* 2012; 9: 28–33 (Russian).
4. *Lazebnyk L.B., Zvenigorodskaya L.A. Metabolic syndrome and digestive organs.* M: "Anacharsis" Publisher; 2009 (Russian).
5. *Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for physicians 2nd edition.* M: Publishing Ltd. "Medical News Agency"; 2011 (Russian).
6. *Lavoie B., Nausch B., Zane E.A. et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24 (7): e313–e324. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.
7. *Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J. Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 299 (3): G742–G750. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2010.
8. *Pasternak A., Gajda M., Gil K. et al. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. Folia Histochem. Cytobiol.* 2012; 50 (4): 581–585. DOI: 10.5603/FHC.2012.0081.
9. *Pasternak A., Gil K., Matyja A. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis. Neurogastroenterol. Motil.* 2013; 25 (1): e17–e24. DOI: 10.1111/nmo.12037.
10. *Yu A.P., Tam B.T., Yau W.Y. et al. Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 1–13. DOI: 10.1186/s13098-015-0108-2.

Authors

Akhmedov Vadim A., MD, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation DPO Federal State Funded Educational Institution for Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 12, Lenina street, Omsk region, Omsk, Russia, 644099, <http://orcid.org/0000-0002-7603-8481>;

Gaus Olga V., Assistant of the Department of faculty therapy, occupational diseases Federal State Funded Educational Institution for Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 12, Lenina street, Omsk region, Omsk, Russia, 644099, <http://orcid.org/0000-0001-9370-4768>.

Corresponding author:

Akhmedov Vadim A. e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Akhmedov V.A., Gaus O.V. Clinical features of gallstone disease associated with metabolic syndrome. Gastroenterologia Sankt-Peterburga. 2017; (2): 94–98.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616-01:614.256:614.253.2:614.253.8

Поступила 11.02.2017

Правовые риски гастроэнтерологов

Т.Ю. Грачева, Е.Ю. Плотникова

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Введение

Изменение роли врача в восприятии современного пациента оказало негативное влияние на отношения между ними. Пациенты все чаще ставят вопросы по ненадлежащей медицинской помощи, такую же позицию занимают многочисленные контрольно-надзорные органы, а также эксперты страховых медицинских организаций.

Цель исследования

Представилось актуальным обобщить имеющуюся нормативную базу, сложившуюся судебную практику, а также собственные наблюдения для определения ведущих факторов, приводящих к юридической ответственности у врачей-гастроэнтерологов.

Материалы и методы

Для установления закономерностей появления правовых проблем в деятельности гастроэнтерологов были применены методы аналитический и исторический с глубиной исследования нормативно-правовых актов в гастроэнтерологии за последние 15 лет по отношению к действующим в настоящее время нормативно-правовым актам, регламентирующим деятельность врачей этой специальности. Также была изучена судебная практика по общедоступным источникам – справочно-правовая система по судебным решениям судов общей юрисдикции, мировых и арбитражных судов РФ РосПравосудие.

Результаты и их обсуждение

При анализе документов, регламентирующих работу врача-гастроэнтеролога, установлена многочисленность и противоречивость действующей нормативной базы. Это является первым значимым правовым риском, поскольку приводит к затруднению в обучении и переподготовке гастроэнтерологов.

Установлено отсутствие профессионального стандарта врача-гастроэнтеролога, что не позволяет детально разделить обязанности, возлагаемые на гастроэнтеролога и других лиц. На официальном сайте «Национальной медицинской палаты» в перечне профессиональных стандартов врач-гастроэнтеролог не представлен ни в утвержденных, ни в разрабатываемых. Подготовка иными лицами, кроме врачей-гастроэнтерологов, нежелательна, так как не будут учтены особенности работы, взаимодействия со смежными специальностями, необходимый объем знаний, практические навыки и требования к работе.

Квалификационные требования, действующие в настоящее время (с 07.11.2015) в рамках приказа Минздрава России от 08.10.2015 № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», позволяют осуществить подготовку врача двумя способами. Первый – двухгодичная ординатура, второй – профессиональная переподготовка по специальности «Гастроэнтерология» при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей:

«Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия». После упразднения интернатуры второй путь подготовки новых врачей затруднен; следовательно, возможен двухгодичный дефицит новых кадров. Переход на подготовку путем первичной аккредитации и первичной специализированной аккредитации потребует пересмотра данного приказа, однако в настоящее время сохраняется относительный правовой вакуум в этом вопросе.

Отдельной правовой проблемой является организация оказания гастроэнтерологической помощи детям. В приказе Минздрава России от 07.10.2015 № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» имеется только специальность «п. 8. гастроэнтерология». В приказе Минздрава № 707н также отсутствует отдельная специальность – детская гастроэнтерология, следовательно, можно сделать вывод об оказании помощи гастроэнтерологом и взрослым, и детям. Однако если специализацию по гастроэнтерологии получает специалист, имеющий подготовку «лечебное дело», чаще всего он испытывает затруднения при диагностике, лечении и ведении детей. Данная проблема нуждается в урегулировании либо введением специальности «детская гастроэнтерология», либо включением в программы обучения особенностей ведения детей, начиная с новорожденного возраста, с учетом особенностей подростков, призывников, медицинских отводов от вакцинации и другое.

Организация деятельности кабинета гастроэнтеролога и отделения гастроэнтерологии имела неразрешимую правовую проблему до 2013 года. Передача гастроэнтерологу эндоскопических манипуляций несла в себе серьезный правовой риск, но была предусмотрена ранее действовавшим приказом Минздравсоцразвития РФ от 02.06.2010 № 415н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля» и действующим сейчас приказом Минздравсоцразвития РФ от 25.08.2005 № 539 «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации» (вместе с «Положением об организации деятельности врача-гастроэнтеролога», «Порядком организации деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога», «Порядком организации деятельности отделения гастроэнтерологии»). Оба этих приказа предусматривали осуществление диагностики путем биопсии печени, эндоскопического и ультразвукового исследования органов брюшной полости и оснащение кабинетов и отделений гастроэнтерологии соответствующей аппаратурой: гастроскопами, ректосигмоскопами, колоноскопами с наборами для биопсии, а также аппаратами ультразвукового исследования. В общемировой практике встречаются примеры работы гастроэнтерологов, выполняющих полный набор перечисленных исследований. Однако обучение отечественных врачей не предусматривает дополнительных практических и теоретических навыков в таком объеме. Если же врач решал производить эти исследования без получения соответствующего образования, могла возникнуть правовая коллизия или

противоречие действующим нормам. В крайне затруднительном положении оказывались также лицензирующие органы, от которых при лицензировании амбулаторного кабинета гастроэнтеролога в соответствии с приказом № 539 имелось требование по наличию эндоскопической техники, а следовательно, манипуляционного кабинета и соответствующих средств для обработки и дезинфекции.

После введения с 22.04.2013 года нового приказа Минздрава России от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология» положение улучшилось. Из стандарта оснащения изъяли требование наличия эндоскопической техники в кабинете и отделении. В новом приказе раздел «Порядок оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля» изменен на «Положение об организации деятельности кабинета врача-гастроэнтеролога поликлиники» и «Положение об организации деятельности гастроэнтерологического отделения». Но, с учетом отсутствия основных врачебных функций, неясно, следует ли руководствоваться приказом № 539 (который не отменен, но при этом не был опубликован, хотя, по мнению Минюста, не нуждался в государственной регистрации – письмо № 01/7725-ВЯ от 07.10.2005). Именно в приложении № 1 этого приказа содержится Положение об организации деятельности врача-гастроэнтеролога, в котором значится, что врач «может самостоятельно осуществлять свою деятельность в установленном порядке», осуществляет «эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагоскопия, эзофагогастроскопия, эзофагогастродуоденоскопия); эндоскопическое исследование нижних отделов пищеварительного тракта (ректоскопия, ректосигмоскопия, колоноскопия); ультразвуковое обследование органов брюшной полости; пункционная биопсия печени».

Для повседневной регламентации работы врача-специалиста используются стандарты и клинические протоколы. Их применение в настоящее время фактически обязательно после выводов, содержащихся в решении Верховного Суда РФ от 09.04.2014 № АКПИ14-152. В данном судебном решении указано, что, так как стандарты являются документом, регламентирующим оказание медицинской помощи, приказы Минздрава должны в обязательном порядке проходить государственную регистрацию в Минюсте, после которой применение этих приказов носит обязательный характер.

Очередной каверзой правового характера становится использование актуальных стандартов медицинской помощи и клинических протоколов. В повседневной работе удобно руководствоваться монографиями [2]. Но при работе с бумажными источниками трудно быть уверенным в актуальности действующих документов. Анализ судебной практики показал, что поиск и использование в повседневной работе действующих нормативно-правовых актов является, по мнению судов, обязанностью лечащего врача. Следовательно, на него и возлагается требование поиска обновлений действующих стандартов. Маловероятно исполнение такого требования практикующими врачами без наличия обновляемых справочно-правовых систем (СПС). В решении этого вопроса значительную роль может сыграть работа профессиональной ассоциации, собирающей базу актуальных стандартов с опубликованием на своем официальном сайте, обновляемую по мере выхода новых стандартов и протоколов. До этого момента можно использовать справочную информацию действующих СПС – Кодекс (Техэксперт), Гарант, Консультант-плюс. В крупных и специализированных медицинских организациях оптимально применение медицинских информационных систем, часть из которых содержит подробные справочники [3], в том числе и стандартов медицинской помощи.

В существующем в настоящее время перечне стандартов медицинской помощи, разработанных и утвержденных на федеральном уровне приказами министерства здравоохранения, все стандарты разделены на три группы: при оказании первичной медико-санитарной помощи, специализированной помощи и скорой медицинской помощи. Среди действующих стандартов представлены единичные нозологии. Так, в первичной медико-санитарной помощи имеется 4 стандарта, но 2 из них относятся к стоматологии (различные формы кариеса), а два – к оказанию помощи детям при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в обострении и в ремиссии. Таким образом, практически отсутствуют стандарты оказания первичной медико-санитарной помощи по всем нозологическим формам гастроэнтерологическим пациентам, что нарушает преемственность и требует скорейшего исправления сложившейся ситуации.

В разделе оказания специализированной помощи в настоящее время имеется 13 стандартов, из которых один помещен случайно (Стандарт специализированной медицинской помощи при донорстве аутологичного костного мозга), семь относятся к детям, и только пять регламентируют помощь взрослым пациентам. Данные пять стандартов относятся к таким заболеваниям: ГЭРБ, язвенная болезнь желудка с диареей и без нее, некоторые заболевания печени – К 76.0, К 76.8, К 76.9. Все пять перечисленных стандартов (утвержденных приказами Минздрава России от 09.11.2012 № 722н, от 09.11.2012 № 773н, от 09.11.2012 № 774н, от 24.12.2012 № 1420н, от 09.11.2012 № 772н) зарегистрированы министерством юстиции и обязательны к применению.

В разделе скорой медицинской помощи имеется единственный стандарт – Стандарт скорой медицинской помощи при желудочно-кишечном кровотечении, утвержден вышеуказанным приказом МЗ РФ от 09.11.2012 № 772н и также обязательен к применению.

В различных базах имеется еще семь стандартов, утвержденных Минздравсоцразвития в 2005 году, а именно: № 618, 619, 620, 621 от 06.10.2005, №634 от 13.10.2005, № 651, 652 от 27.10.2005 по семи распространенным нозологиям (заболевания пищевода, кишечника, печени, поджелудочной железы). Однако данная группа приказов министерства не была опубликована, не прошла регистрацию в Минюсте. По решению Верховного Суда РФ от 09.04.2014 № АКПИ14-152 «О признании недействующим Приказа Минздравсоцразвития РФ от 11.09.2007 № 582 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсулинзависимым сахарным диабетом» был сделан вывод об обязательности регистрации в Минюсте приказов министерства, содержащих стандарты. Поэтому применение данных семи стандартов может повлечь обвинение практикующего гастроэнтеролога в ненадлежащих действиях.

Отдельно следует остановиться на документе «Профилактика описторхоза. Методические указания. МУ 3.2.2601-10», утвержденном Роспотребнадзором 21.04.2010. Сложно оценить документ как стандарт, если он: 1) предназначен для профилактики, содержит рекомендации по лечению; 2) разработан не министерством здравоохранения; 3) является подзаконным актом слабой правовой силы – методические указания.

Остальная группа заболеваний и состояний регламентируется региональными стандартами (там, где они приняты), методическими рекомендациями и клиническими протоколами, не имеющими обязательной силы. Для экспертов, принимающих участие в оценке споров по качеству медицинской помощи в гастроэнтерологии, такая неопределенность может обернуться принятием решений по обычаю делового оборота и признанием оказанной помощи ненадлежащей. Также сложно

обосновать полученные средства обязательного медицинского страхования. При экспертизе качества медицинской помощи и медико-экономической экспертизе в гастроэнтерологии ощущается серьезный дефицит обоснования принятия решений в диагностике и лечении.

К правовым рискам врача-гастроэнтеролога относится привлечение к дисциплинарной ответственности. Так, в апелляционном определении Московского городского суда от 22.09.2016 по делу № 33-38238/2016 гастроэнтеролог оспорила выговор, наложенный за неисполнение трудовой функции. Врач 08.09.2015 при поступлении на прием пациентки с острыми интенсивными болями в животе не назначила анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи по экстренным показаниям; сразу после осмотра и в ближайшее время не направила на консультации врача-хирурга, врача-акушера, гинеколога, уролога; не исключила до постановки диагноза острую хирургическую, урологическую и гинекологическую патологию; не оформила информированное добровольное согласие на виды медицинских вмешательств; недостаточно развернуто были описаны жалобы, анамнез заболевания, объективный и локальный статус. Хотя наложенный администрацией выговор был снят судами первой и апелляционной инстанциями, но снятие произведено по основаниям нарушения сроков взыскания, а обоснование необходимых действий гастроэнтеролога при проверках отсутствует в нормативных актах.

Гастроэнтерологи могут испытывать трудности с назначением трудовой пенсии с учетом льготного исчисления трудового стажа (например, при работе в сельской местности в санатории – апелляционное определение Новосибирского областного суда от 02.06.2015 по делу № 33-4759/2015, в негосударственной медицинской организации – Московского областного суда от 16.03.2015 по делу № 33-5544/2015).

Поводом к судебному разбирательству может служить желание граждан обжаловать заключение гастроэнтеролога, принимающего участие в установлении диагноза при освидетельствовании граждан на пригодность к прохождению военной службы (апелляционное определение Санкт-Петербургского городского суда от 04.04.2016 № 33а-6758/2016 по делу № 2а-142/2016, Ставропольского краевого суда от 07.04.2015 по делу № 33а-189/2015).

Изучено также значительное количество вынесенных судебных решений, описывающих вопросы включения гастроэнтеролога в состав комиссии при проведении судебно-медицинского исследования; оказание специализированной гастроэнтерологической помощи лицам, отбывающим наказание; осложнения после назначенного гастроэнтерологом лечения и многие другие, которые подлежат дальнейшему изучению и обобщению.

Выводы

Для объективизации нагрузки врача представляются неотложными мероприятия по скорейшей разработке профессионального стандарта гастроэнтеролога. В подготовке проекта

желательно участие профильной общественной организации – ассоциации гастроэнтерологов.

Для приведения в соответствие с действующим порядком оказания гастроэнтерологической помощи приказ Минздравсоцразвития РФ от 25.08.2005 № 539 «О мерах по совершенствованию организации гастроэнтерологической помощи населению Российской Федерации» подлежит отмене.

Необходимо формирование базы стандартов по гастроэнтерологии с определением ее правовой роли и значения среди других нормативно-правовых актов, регламентирующих профессиональную деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&fid=22236> (дата последнего обращения 07.03.2017).
2. Деметьев А.С., Манеров И.Р., Кочетков С.Ю., Ченанова Е.Ю. Гастроэнтерология. Стандарты медицинской помощи. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2016. 384.
3. Берсенева Е.А. Организация информационного наполнения медицинской информационной системы. Здоровоохранение. 2003; 11: 181–187.

Аннотация

Для современной врачебной деятельности характерны высокий уровень юридической ответственности. На основе анализа нормативных актов и судебной практики проведено установление наиболее значимых факторов, отрицательно отражающихся на деятельности гастроэнтеролога. Предложены организационные решения по снижению влияния негативных факторов.

Ключевые слова: правовые риски, гастроэнтерология, медицинское право, ассоциация гастроэнтерологов.

Сведения об авторах:

Грачева Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры последипломной подготовки специалистов по надзору в сфере защиты прав потребителей, благополучия человека и потребительского рынка Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, 650055, Россия. <http://orcid.org/0000-0001-6719-5701>, e-mail:959008087@mail.ru;

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, 650055, Россия.

Для контактов:

Грачева Татьяна Юрьевна, e-mail:959008087@mail.ru.

Как цитировать:

Грачева Т.Ю., Плотникова Е.Ю. Правовые риски гастроэнтерологов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; (2): 99-102.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 11.02.2017

Legal risks of gastroenterologists

T.Yu. Gracheva, E.Yu. Plotnikova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

A high level of legal responsibility characterizes modern medical practice. Based on the analysis of normative acts and judicial practice, the most significant factors that negatively affect the activities of the gastroenterologist have been established. Organizational solutions for reducing the impact of negative factors are proposed.

Keywords: legal risks, gastroenterology, medical law, Association of Gastroenterologists.

REFERENCES

1. <http://www.nacmedpalata.ru/?action=show&id=22236> (the date of the last circulation on 07/03/2017).
2. *Dementiev A.S., Manerov I.R., Kochetkov S.Yu., Chepanova E.Yu.* Gastroenterology. Standards of medical care. Moscow: GOETAR-Media; 2016. 384 (Russian).
3. *Berseneva E.A.* Organization of information content of the medical information system. *Zdravoochranenie*. 2003; 11: 181–187 (Russian).

Authors:

Gracheva Tatyana Yu., DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Postgraduate Training in Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection, Human Welfare and the Consumer Market of the State Budget Educational Institution of Higher Education Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilova street, Kemerovo, 650055, Russia. <http://orcid.org/0000-0001-6719-5701>, e-mail:9059008087@mail.ru;

Plotnikova Ekaterina Yu., DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Training of Primary Health Care Physicians Kemerovo State Medical University, 22A, Voroshilova street, 650055, Kemerovo, Russia.

Corresponding author:

Gracheva Tatyana, e-mail:9059008087@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Gracheva T.Yu., Plotnikova E.Yu. Legal risks of gastroenterologists. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2017; (2): 99-102.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

Требования к оформлению авторских материалов, направляемых в журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга»

Журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» издается с 2008 года. Это научно-практический журнал для гастроэнтерологов, гематологов, диетологов, терапевтов и т.д. Основная направленность издания – оригинальные исследования, вопросы гастроэнтерологии и фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. Публикуются обзоры литературы по проблемам гастроэнтерологии, статьи о новых методах диагностики и другая важная информация для практических врачей.

Редакционная коллегия журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» стремится, чтобы требования к рукописям, публикуемым в журнале, соответствовали международным стандартам, изложенным в документе: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication), изданном Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) <http://www.glaucosajournal.ru/UserFiles/File/Downloading%20files/ICMJE.pdf>. Проведение и описание всех клинических исследований должно полностью соответствовать стандартам GCP (Good Clinical Practice) https://vk.com/doc268193223_437283632?hash=82bf72253e763fbc2d&dl=99c4fe93ac5e4a0eaa.

Разделы журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга»:

1. Обзор литературы (30–32 тыс. знаков);
2. Исследовательская статья (25–30 тыс. знаков);
3. Аналитическая статья (20–25 тыс. знаков);
4. Лекции (20–25 тыс. знаков);
5. Методы исследования (20–25 тыс. знаков);
6. Клинический случай (10–12 тыс. знаков);
7. Комментарий (5–7 тыс. знаков);
8. Мнение (5–7 тыс. знаков);
9. Письмо в редакцию (5–7 тыс. знаков);
10. Обзор книги (1,5–2 тыс. знаков).

Исследовательские статьи – основаны на результатах клинических исследований. Рекомендуемый объем статьи – 4–8 страниц печатного текста формата А4 (каждая страница должна содержать не более 2500 знаков вместе с пробелами), включая таблицы, рисунки, графики, диаграммы и другие иллюстрации. Максимальный объем статьи не должен превышать 25 000–30 000 знаков. Текст статьи должен быть структурирован и содержать следующие разделы: «Аннотация» с указанием ключевых слов (на русском и английском языке; не более 2000 знаков); «Введение», «Цель», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Заключение» или «Выводы».

Обзор литературы – имеет узкую специализированную направленность. Объем текста до 30 000–32 000 знаков (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с краткой неструктурированной аннотацией (на русском и английском языке).

Рецензирование публикаций

Все представляемые материалы рецензируют и обсуждают на редакционной коллегии. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной (или близкой) с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные

ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов и имеющие в течение последних трех лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Рецензии хранят в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включают в состав очередного выпуска журнала и направляют в издательство, выпускающее журнал.

Сопроводительное письмо

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, заверенным печатью и подписанным руководителем учреждения, в котором выполнена работа. В письме указывают название журнала, в который направлена статья, название статьи и перечислены все авторы статьи.

Анкеты авторов

К статье прилагают сведения, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования:

- 1) данные всех авторов статьи на русском и английском языке в виде анкеты в формате .doc или .docx;
- 2) авторское соглашение в формате .pdf, в котором должны быть заполнены все представленные пункты, подписанное всеми авторами;
- 3) соглашение о конфликте интересов, в котором должны быть заполнены все представленные пункты, подписанное всеми авторами, в формате .pdf.

Требования к оформлению

Текст статьи должен быть записан в одном файле (Название, авторы, текст статьи, таблицы, список литературы, аннотация, ключевые слова); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Воробьев. Статья).

Рукопись статьи принимают на русском (и/или английском языке) в формате документа Microsoft Word 1997–2003 с расширением .doc. При наличии полных текстов статей на двух языках – в печатной версии журнала публикуют русскоязычный текст, а в электронной версии оба варианта.

Формат страницы: А4, ориентация «книжная», поля верхнее и левое по 2 см, нижнее и правое по 1 см.

Шрифт Times New Roman (стиль Microsoft Word «обычный», другие стили не используются; все форматирование в рамках этого стиля), размер шрифта – 12 пунктов. Запрещается использовать шрифт Symbol. Межстрочный интервал одинарный. Отступ для красной строки – 0,5 см (задается только в параметрах абзаца, но не с помощью пробелов). Текст, включая список литературы, не должен содержать гиперссылок на интернет-ресурсы. Гиперссылки должны быть удалены (клик правой кнопкой мыши, выбор «Удалить гиперссылку»).

Нумерация страниц не требуется. Выравнивание текста по левому краю.

Документ должен содержать:

- УДК темы рукописи в соответствии с Универсальным десятичным классификатором (<http://udc.biblio.uspu.ru/>);
- название работы;

– авторы (инициалы и фамилия); количество авторов – не более 10; полное официально принятое название организации авторов, город, страна;

– текст; рекомендуемая структура оригинальной статьи: «Введение», «Цель исследования», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» («Заключение»), «Литература».

Статистика

Все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, @mmHmsdqmLdc1997 015: 36–47).

Графические материалы, фотографии и рисунки

Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков).

Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На рисунке должно быть объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

В подписях к микрофотографиям нужно указывать степень увеличения. Изображения размещают на соответствующем месте в тексте, подписи располагают непосредственно под рисунками. Исходные фотографии должны иметь разрешение не менее 300 dpi.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже, посередине, дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все данные в таблицах должны соответствовать данным в тексте. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, приводят сразу после таблицы. Следует указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Список литературы

В тексте статьи ссылки нумеруют в квадратных скобках [1], номер указывает на источник в списке литературы. В статье рекомендуют использовать **не более 10** литературных источников (кроме статей, представляющих собой литературные обзоры). Ссылки необходимо нумеровать по мере упоминания в тексте независимо от языка, на котором дана работа. Названия журналов в сокращенном виде должны соответствовать List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий): <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

Каждую ссылку в списке литературы пишут с новой строки. Все документы, на которые делают ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы. С целью повышения цитирования авторов в журнале проводят транслитерацию русскоязычных источников с использованием официальных кодеров в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируют при помощи кодеров, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте. На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

Журнал использует стандарт Sample References, рекомендованный ICMJE и принятый с некоторыми модификациями реферативной базой PubMed. Журнал не использует российский ГОСТ Р 7.0.5 – 2008.

Sample References: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

В библиографическом описании статей из журналов данные указывают в следующем порядке: Автор А.А., Автор Б.Б.

Название статьи. Название журнала. Год выхода; Том (номер): Номера страниц (от и до).

При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до). Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум, следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка стала доступной.

Также следует дать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

После списка литературы приводят следующие сведения (по пунктам):

На русском языке

Аннотация. Аннотация должна быть структурированной, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем не более 2000 знаков (с пробелами).

Ключевые слова. Ключевые слова (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Сведения об авторах (фамилия, имя, отчество полностью) с указанием ученой степени, звания, должности и места работы (кафедра, отделение и т.д.), полное официально принятое название организации, почтовый адрес с указанием индекса, город, страна, авторский профиль на портале <http://orcid.org>, количество авторов – не более 10.

Для контактов: Фамилия, имя, отчество, e-mail автора, ответственного за связь с редакцией.

Сведения о конфликте интересов.

Информация об источниках финансирования.

Соглашение о возможном конфликте интересов с подписями всех авторов представляют в редакцию в формате .pdf. Журнал «Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга» придерживается принципов редакционной этики The Committee on Publication Ethics (COPE).

На английском языке

Название работы

Авторы (инициалы и фамилия), полное официально принятое название организации, город, страна, количество авторов – не более 10.

Аннотация на английском языке.

Ключевые слова. Ключевые слова (от 3 до 10).

Список литературы с указанием языка, на котором опубликована статья (для всех, кроме англоязычных).

Сведения об авторах (фамилия, имя полностью) с указанием ученой степени, звания, должности и места работы (кафедра, отделение и т.д.), полное официально принятое название организации, почтовый адрес с указанием индекса, город, страна, авторский профиль на портале <http://orcid.org>, количество авторов – не более 10.

Для контактов: имя и фамилия, e-mail автора, ответственного за связь с редакцией.

Информация об источниках финансирования.

Сведения о конфликте интересов.

Благодарности

Авторы могут поместить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи.

Плагиат

Плагиат во всех формах представляет собой неэтичные действия. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет отозвана, о чем будет сообщено на страницах журнала.

Урсодеоксихолевая кислота

Урсофальк

**Золотой стандарт в лечении
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>