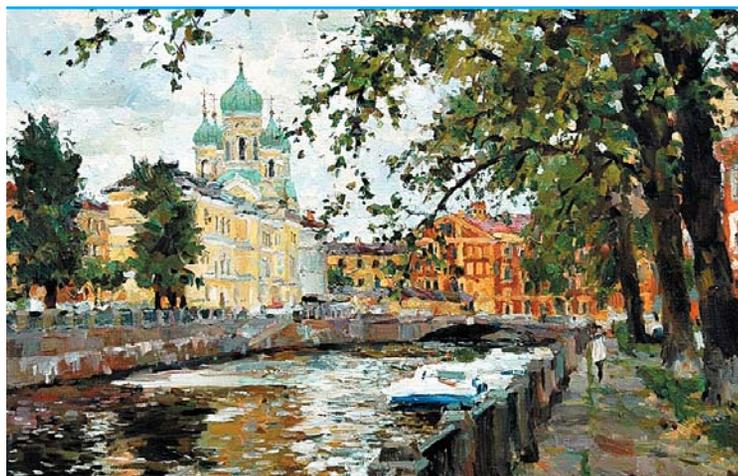


*Гастро*энтерология *Санкт-Петербурга*

*Научно-практический
рецензируемый журнал*



Гастроэнтерология

Гепатология

Колопроктология

Фармакотерапия

Питание

№ 3 / 2018

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга

Научно-практический рецензируемый 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 (д.м.н., проф., Алматы)
А.Ю. Барановский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Р.Р. Бектаева (д.м.н., проф., Астана)
С.В. Васильев (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
В.Ю. Голофеевский (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
В.Б. Гриневиц (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Н.Б. Губергриц (д.м.н., проф., Одесса)
М.П. Захараш (д.м.н., проф., Киев)
С.С. Козлов (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Е.А. Корниенко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
Л.Б. Лазебник (д.м.н., проф., Москва)
Ю.В. Лобзин (д.м.н., проф., акад. РАН, Санкт-Петербург)
В.А. Максимов (д.м.н., проф., Москва)
С.И. Пиманов (д.м.н., проф., Витебск)
Ю. Покротниекс (д.м.н., проф., Рига)
В.Г. Радченко (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
М.Н. Рустамов (к.м.н., доц., Минск)
В.И. Симаненков (д.м.н., проф., Санкт-Петербург)
А.И. Хавкин (д.м.н., проф., Москва)
Н.В. Харченко (д.м.н., проф., Киев)

Редколлегия:

А. Деровс (д.м.н., доц., Рига)
С.М. Захаренко (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)
И.А. Карпов (д.м.н., проф., Минск)
Э.В. Комличенко (д.м.н., Санкт-Петербург)
П.В. Селиверстов (к.м.н., доц., Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь:

О.Г. Орлова

Главный редактор:

С.И. Ситкин

Ответственный выпускающий редактор:

Н.Б. Губергриц (д.м.н., проф., Одесса)

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» – П3871.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным меж-
региональным 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 «Гастроинформ».

Издание включено в базу данных РИНЦ.

На 1-й с. обл.: Павел Еськов. Август в Коломне. 2011. Холст,
масло, 85 × 95 см.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.
Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соот-
ветствующие 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», 2018



Содержание

Губергриц Н.Б.

Приветственное слово..... 3

Актуальные проблемы

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

Европейская панкреатология: что нового? (по материалам
49 встречи Европейского клуба панкреатологов) 4

Лекции для врачей

Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н.

Описторхоз: осложнения и проблемы лечения 14

Ахмедов В.А., Гае О.В.

Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени
у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени..... 19

Обзоры

Литвин А.А., Филатов А.А., Сычев С.И., Прокопцов А.С.

Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов
острого панкреатита (обзор литературы) 25

Христя Т.Н.

Значение микробиоты в патогенезе метаболических расстройств
и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите..... 31

Ширинская Н.В.

Распространенность болезней поджелудочной железы у взрослого населения.... 38

Оригинальные статьи

Винокурова Л.В., Варванина Г.Г., Дубцова Е.А., Бордин Д.С.,

Смирнова А.В., Трубицына И.Е., Дорофеев А.С.
Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета 42

Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А.

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического
панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2..... 47

Ферфещкая Е.В., Пиц Л.О.

Качество жизни больных хроническим панкреатитом,
сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2..... 52

Кошель А.П., Дибина Т.В., Дроздов Е.С.

Новые подходы в дифференциальной диагностике
кистозных образований поджелудочной железы..... 56

Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В.,

Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушии С.В., Ключков С.С.
Иммуногистохимическая и морфологическая характеристика
протоковой аденокарциномы поджелудочной железы..... 63

Клинический случай

Воложкина Л.Г., Петухова И.В.

Клинический случай поздней диагностики первично-множественной
нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта
и поджелудочной железы (гастриномы) 69

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

Слова о клинических «масках» желчнокаменной болезни..... 73

№ 3 / 2018

Gastroenterologia Sankt-Peterburga

A Peer-Reviewed Academic & Clinical Journal

Chairman of the Editorial Board:

E.I. Tkachenko

Vice-President of the Gastroenterological
Scientific Society of Russia,
Chief Gastroenterologist of St. Petersburg Health
Committee, Honored Science Worker of Russia,
Dr. med. habil., Prof

Editorial Review Board:

M.Sh. Abdullayev (Dr. med. habil., Prof., Almaty)
A.Yu. Baranovskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
R.R. Bektaeva (Dr. med. habil., Prof., Astana)
S.V. Vasilyev (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
V.Yu. Golofeevskiy (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
V.B. Grinevich (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
N.B. Gubergrits (Dr. med. habil., Prof., Odessa)
M.P. Zakharash (Dr. med. habil., Prof., Kiev)
S.S. Kozlov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
E.A. Kornienko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
L.B. Lazebnik (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
Yu.V. Lobzin (Dr. med. habil., Prof.,
Acad. of RAS, St. Petersburg)
V.A. Maksimov (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
S.I. Pimanov (Dr. med. habil., Prof., Vitebsk)
J. Pokrotnieks (Dr. med., Prof., Riga)
V.G. Radchenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
M.N. Rustamov (Dr., Assoc. Prof., Minsk)
V.I. Simanenkov (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
A.I. Khavkin (Dr. med. habil., Prof., Moscow)
N.V. Kharchenko (Dr. med. habil., Prof., Kiev)

Editorial Board:

A. Derovs (Dr. med., Assoc. Prof., Riga)
S.M. Zakharenko (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)
I.A. Karpov (Dr. med. habil., Prof., Minsk)
E.V. Komlichenko (Dr. med. habil., Prof., St. Petersburg)
P.V. Seliverstov (Dr., Assoc. Prof., St. Petersburg)

Executive Secretary:

O.G. Orlova (Ph.D., St. Petersburg)

Editor-in-Chief:

S.I. Sitkin (Dr. med., St. Petersburg)

Executive editor-in-chief

N.B. Gubergrits (Dr. med. habil., Prof., Odessa)

Editorial Office:

Gastro Ltd.
Pionerskaya St., 30B, office 202
St. Petersburg, 197110, Russia
Telephone: +7 (812) 644-53-44
E-mail: gastro@peterlink.ru
www.gastrojournal.ru
www.gastroforum.ru

© Gastro Ltd., 2018



Content

Gubergrits N.B.

Welcome speech..... 3

Actual problems

Gubergrits N.B., Bieliayeva N.V., Lukashevich G.M.,
Klochkov O.Ye., Fomenko P.G.

European pancreatology: what's new?
(by materials of 49th Meeting of European Pancreatic Club) 4

Lectures for doctors

Plotnikova E.Yu., Baranova E.N.

Opisthorch: complications and problems of treatment 14

Akhmedov V.A., Gaus O.V.

Recent possibilities of non-invasive liver fibrosis forecast in patients
with non-alcoholic fatty liver disease..... 19

Reviews

Litvin A.A., Filatov A.A., Sychev S.I., Prokoptsov A.S.

New systems for assessing severity and predicting outcomes
of acute pancreatitis (review) 25

Hristich T.N.

Role of microbiota in pathogenesis of metabolic disorders
and dysbiosis development due to chronic pancreatitis 31

Shirinskaya N.V.

Prevalence diseases of the pancreas at adult population 38

Original articles

Vinokurova L.V., Varvanina G.G., Dubtsova E.A.,
Bordin D.S., Smirnova A.V., Trubitsyna I.E., Dorofeev A.S.

Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of diabetes mellitus 42

Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Yu.O.

Comparative clinical and laboratory characteristics
of chronic pancreatitis and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus 47

Ferfeckaja E.V., Pits L.O.

Quality of life of patients with chronic pancreatitis,
combined with obesity and type 2 diabetes mellitus 52

Koshel A.P., Dibina T.V., Drozdov E.S.

New methods in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions 56

Rakina Yu.Yu., Zavyalova M.V., Starch N.V., Koshel A.P.,
Afanasyev S.G., Vlorushin S.V., Klokov S.S.

Immunohistochemical and morphological characteristics
of ductal pancreatic adenocarcinoma 63

Clinical case

Vologzhanina L.G., Petukhova I.V.

Clinical case of late diagnosis of a primarily multiple neuroendocrine
tumor of the gastrointestinal tract and pancreas (gastrinomas) 69

Gubergrits N.B., Bieliayeva N.V., Klochkov O.Ye.,
Lukashevich G.M., Fomenko P.G.

Again about clinical masks of cholelithiasis 73

Уважаемые коллеги!



Настоящий номер журнала «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» посвящен диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы, печени и желчных путей и включает статьи российских и украинских гастроэнтерологов и хирургов.

В рубрике «Актуальные проблемы» помещена наша статья о достижениях европейской панкреатологии. Мы изложили наиболее интересные для науки и практики результаты исследований,

касающихся панкреатитов, опухолей поджелудочной железы, которые были представлены на 49 встрече Европейского клуба панкреатологов, проходившей в июне–июле 2017 г. в Будапеште. Как всегда, конгресс был очень интересным, информативным. Важно было пообщаться с коллегами. Эта встреча Клуба ознаменовалась знаковым событием: было подтверждено проведение встречи Европейского клуба панкреатологов в Киеве в 2022 году. Мы заранее приглашаем всех коллег принять участие в этом конгрессе и поделиться результатами своих исследований, опытом диагностики и лечения патологии поджелудочной железы.

Значительный интерес для клинической практики представляет статья д.м.н. А.А. Литвина (Калининград) с соавторами из Беларуси о новых системах оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита. Такие системы разрабатываются снова и снова, т. к. имеющиеся системы не удовлетворяют врачей из-за неточности прогноза, сложности и высокой стоимости выполнения ряда исследований. Авторы критически оценили современное состояние вопроса. Считаем, что статья будет полезна не только хирургам, но и терапевтам.

Профессор Т.Н. Христинич – известный украинский панкреатолог (Черновцы) проанализировала патогенетические связи между нарушениями состава кишечной микробиоты и метаболическими нарушениями при хроническом панкреатите, показала роль кишечного дисбиоза в прогрессировании заболевания. Обосновано еще одно направление лечения хронического панкреатита.

Интересна статья к.м.н. Н.В. Ширинской (Омск) об эпидемиологии заболеваний поджелудочной железы. Этот аспект, на наш взгляд, очень важен. Он заставляет задуматься о причинах высоких показателей распространенности и заболеваемости патологии поджелудочной железы в постсоветских странах в сравнении с показателями в других странах мира. В первом случае имеет место гипердиагностика панкреатитов, связанная, вероятно, с недостаточными знаниями практических врачей в области панкреатологии и с недостаточными диагностическими возможностями. Безусловно, возможны и

случаи гиподиагностики панкреатитов, но они встречаются реже и обусловлены перечисленными выше причинами и недооценкой клиники.

В рубрике «Лекции для врачей» опубликованы две лекции. Первая из них, написанная профессором Е.Ю. Плотниковой (Кемерово), посвящена описторхозу – грозной глистной инвазии, при которой поражаются печень, желчные пути, поджелудочная железа. Доказано, что длительно не леченый описторхоз предрасполагает к холангиокарциноме. Описторхозные панкреатиты протекают тяжело, с трудом поддаются лечению. Проблема актуальна и для России, и для Украины.

Профессор В.А. Ахмедов с соавторами (Омск) в своей лекции описал современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Авторы критически оценили диагностические и прогностические возможности различных систем и дали рекомендации по применению их результатов на практике.

Результаты оригинальных исследований д.м.н. Л.В. Винокуровой с соавторами (Москва), профессора Л.В. Журавлевой с соавторами (Харьков) и к.м.н. Е.В. Ферфецкой с соавторами (Черновцы) отражают различные патогенетические и диагностические аспекты, качество жизни пациентов с частым сочетанием хронического панкреатита и сахарного диабета. Проблема такой коморбидности очень актуальна в связи со сложностью лечения больных.

Коллеги-хирурги из Томска (профессор А.П. Кошель с соавторами и Ю.Ю. Ракина с соавторами) описали современные возможности дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы и морфологические, иммуногистохимические особенности аденокарциномы поджелудочной железы. Оба исследования несут прикладной характер как в отношении диагностики, так и выбора варианта химиотерапии при соответствующей патологии.

В журнале помещены описания двух интересных и поучительных клинических наблюдений. К.м.н. Л.Г. Вологжанина с соавторами (Пермь) представили случай поздно диагностированной гастриномы. Мы описали случай желчнокаменной болезни, которая проявлялась целым «букетом» клинических «масок», описанных великим С.П. Боткиным. Интересно, что у пациента имела место и т.н. мозговая «маска», которую мы встретили в нашей практике впервые.

Надеемся, что настоящий номер журнала, ставший площадкой для сотрудничества российских и украинских гастроэнтерологов и хирургов, еще раз подтвердит положение «Медицина вне политики!».

Всем коллегам желаю здоровья, успехов, благополучия!

*Редактор номера,
президент Украинского клуба панкреатологов,
избранный президент Европейского
клуба панкреатологов (2022 г.),
профессор Н.Б. Губергриц*

УДК 616.37

Поступила 09.10.2017

Европейская панкреатология: что нового? (по материалам 49 встречи Европейского клуба панкреатологов)

Н.Б. Ёбергриц, Н.В. Беляева, Г.М. Лукашевич, А.Е. Ключков, П.Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

28 июня – 1 июля 2017 г. в Будапеште (Венгрия) состоялась очередная 49 встреча Европейского клуба панкреатологов. На встрече представлено около 500 устных и постерных докладов [3].

Изложим результаты некоторых исследований, которые привлекли наше внимание. Начнем с этиологии панкреатитов.

Е. Tjora et al. (Норвегия) проанализировали истории болезни 932 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) из базы данных Скандинаво-балтийского клуба панкреатологов. Они изучали историю употребления (злоупотребления) алкоголя, курения, нутритивный статус по показателю индекса массы тела (ИМТ), состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) по результатам фекального эластазного теста, частоту осложнений ХП (кальцификации, рецидивов панкреатических атак), а также частоту сочетания злоупотребления алкоголем и курения. Анализ показал, что курильщики и злоупотребляющие алкоголем имеют худший нутритивный статус (рис. 1).

У курящих в настоящее время (активных курильщиков) и куривших в прошлом чаще выявляли кальцификацию ткани ПЖ (рис. 2). У злоупотребляющих алкоголем чаще развивались рецидивы панкреатических атак (рис. 2).

Активные курильщики имели более низкие результаты фекального эластазного теста (рис. 3).

Злоупотребляющие алкоголем имели более высокий показатель пачко-лет (рис. 4). Следовательно, не только злоупотребление алкоголем, но и курение способствует развитию и прогрессированию ХП, ухудшению внешнесекреторной функции ПЖ. Это важно учитывать в лечении, а также в первичной и вторичной профилактике ХП.

Исследование А.В. Охлобыстина с соавт. (Россия) посвящено роли билиарного сладжа в развитии ХП. Проанализированы 6000 историй болезни пациентов академической клиники и выделены больные, имеющие и билиарный сладж, и ХП. При проведении эндосонографии нормальный диаметр вирсунгианова

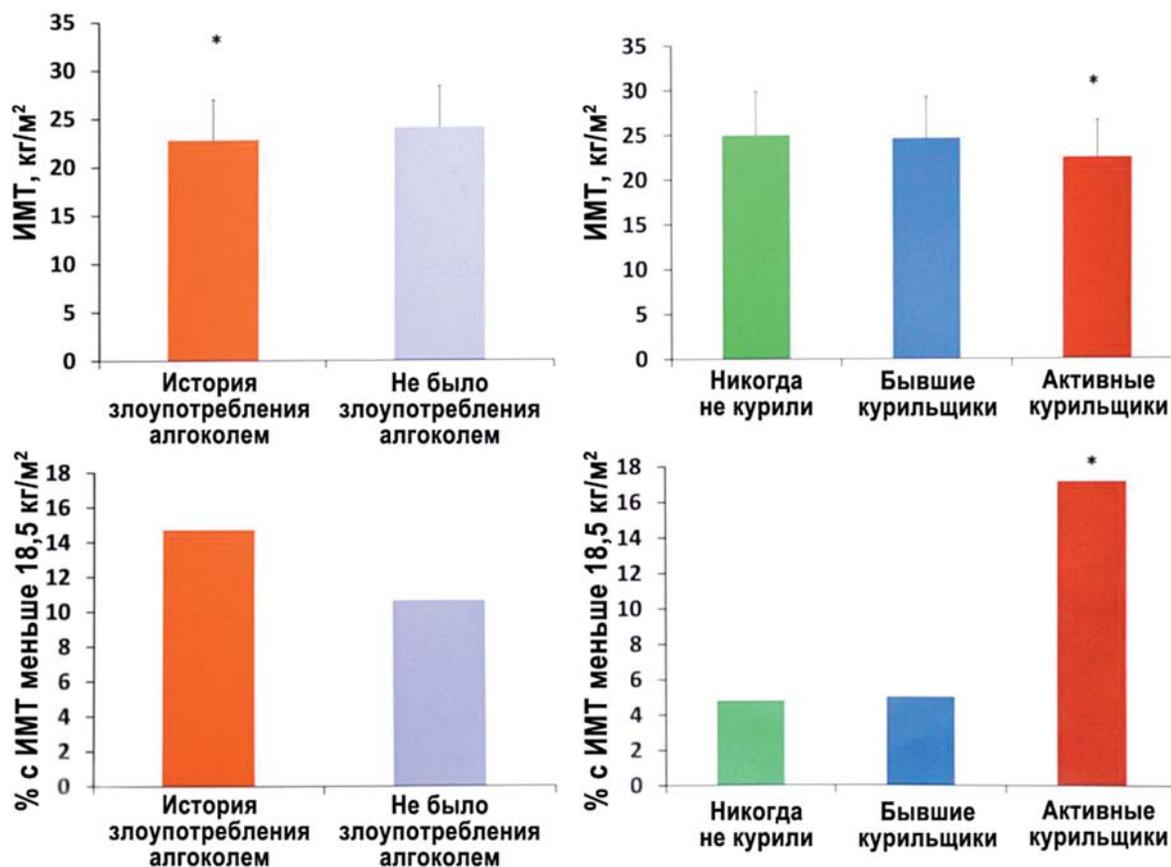


Рис. 1. Нутритивный статус больных ХП в зависимости от ИМТ и статуса употребления алкоголя и курения (по Е. Tjora et al., 2017 [3]).

* – показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

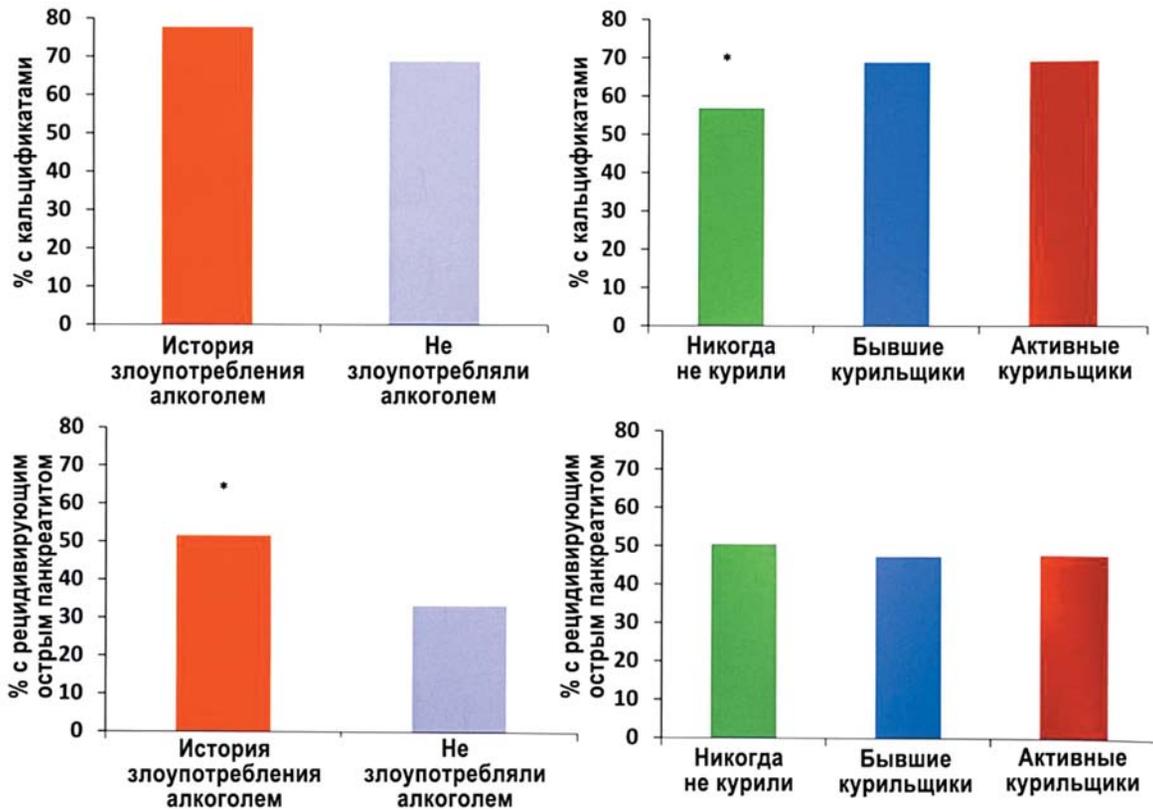


Рис. 2. Частота кальцификации ПЖ и панкреатических атак у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя и курения (по E. Tjora et al., 2017 [3]).

* – показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

протока определялся только у 36% пациентов; периапулярный дивертикул – у 13%; отек фатерова соска – у 38%, папиллярный фиброз – у 13% больных. Авторы проанализировали частоту изменений ПЖ и вирсунгианова протока, фатерова соска в зависимости от типа билиарного сладжа, определяемого по результатам сонографии. Оказалось, что ХП достоверно чаще развивается при билиарном сладже по типу замазкообразной желчи (в 33,3% при наличии такого типа сладжа), реже – при наличии неомогенной желчи со сгустками (7,7%) и еще реже – при сладже в виде гипохолемных частиц (1,7%). В купировании боли у больных с билиарным сладжем и ХП был эффективен гимекромон по 400 мг 3 раза в день.

Важная информация относительно формирования ХП после перенесенного острого панкреатита получена Т.Г. Дюжевой с соавт. (Россия). Авторы выполняли чрескожную эластометрию ПЖ (Acuson S2000, Siemens) 69 больным в различные сроки после перенесенного острого некротического панкреатита. Авторы поставили себе целью не только проследить состояние ПЖ после острого панкреатита, но и оценить возможность проведения оперативных вмешательств по поводу ХП при наличии показаний (при более плотной ткани ПЖ выполнение операций легче в техническом отношении и лучше прогноз таких вмешательств). Результаты представлены в таблице 1. В соответствии с полученными результатами, в течение первого года

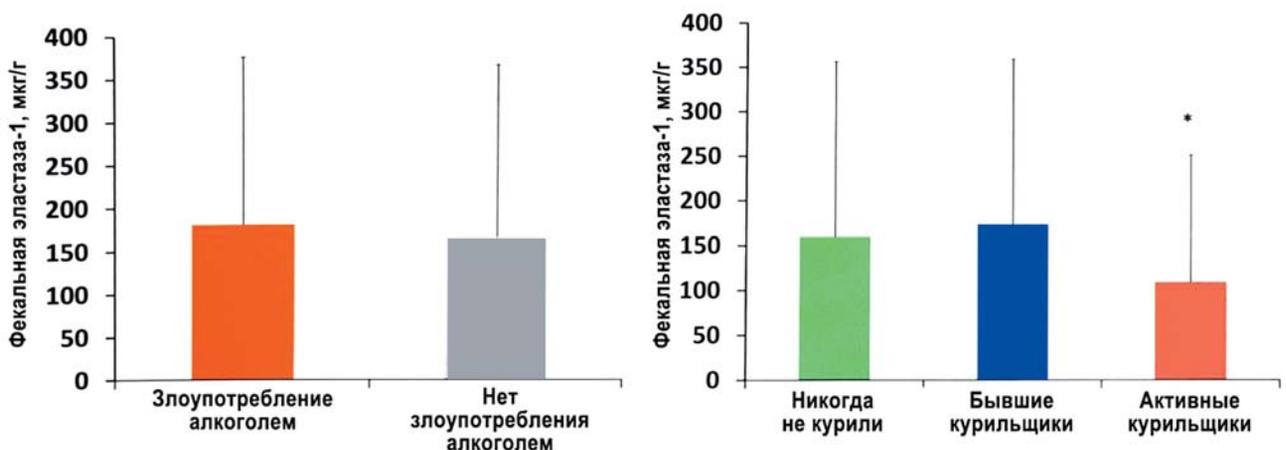


Рис. 3. Результаты фекального эластазного теста у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя и курения (по E. Tjora et al., 2017 [3]).

* – показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

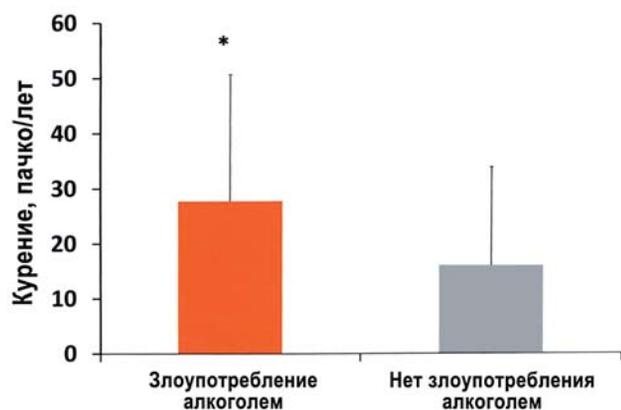


Рис. 4. Показатель пачко-лет у больных ХП в зависимости от статуса употребления алкоголя (по E. Tjora et al., 2017 [3]). * – показатель имеет достоверную разницу ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами.

Таблица 1

Эластометрия ПЖ, скорость волны (м/с) (по Т.Г. Дюжевой с соавт., 2017 [3])

Группы пациентов	Скорость волны		
	Головка	Тело	Хвост
Нормальная ПЖ	1,26±0,41	0,99±0,44	0,91±0,31
ПЖ после ОП менее 1 года назад	2,2±0,2	1,7±0,1	1,5±0,1
ПЖ после ОП более 1 года назад, проток меньше 4 мм	1,9±0,2	1,6±0,1	1,4±0,1
ПЖ после ОП более 1 года назад, проток более 4 мм	2,9±0,2	2,5±0,2	2,0±0,1

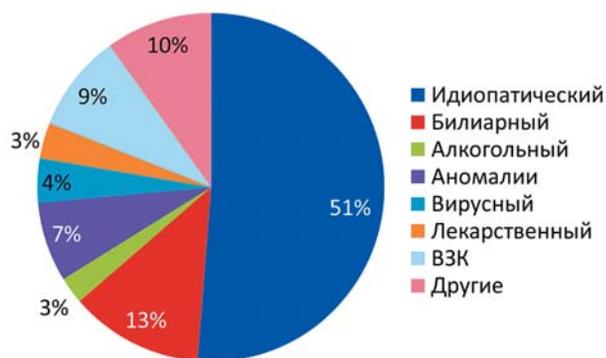


Рис. 5. Причины развития панкреатита у детей (исследование APPLE) (по A. Parniczky et al., 2017 [3]).

Таблица 2

Частота генетических мутаций у детей с панкреатитом (исследование APPLE) (по A. Parniczky et al., 2017 [3])

	Частота носителей мутаций среди всех обследованных	Частота мутаций среди носителей мутаций
PRSS1	2,5%	3,8%
CTRC	37,3%	57,8%
SPINK1	9,9%	15,4%
CPA1	2,5%	3,8%
CFTR	12,4%	19,2%

после панкреонекроза происходит уплотнение преимущественно головки ПЖ, в более поздние сроки уплотняются и другие отделы ПЖ, особенно при наличии протоковой гипертензии в главном панкреатическом протоке.

A. Parniczky et al. (Венгрия) в рамках мультицентрового исследования APPLE по изучению панкреатита у детей обследовали 121 пациента с панкреатитом, развившимся в возрасте до 18 лет. Этиология заболевания представлена на рисунке 5.

Генетические мутации, предрасполагающие к развитию панкреатита, выявлены в 63% случаев при идиопатическом панкреатите и в 34% случаев при неидиопатическом панкреатите. В таблице 2 представлена частота выявленных мутаций у обследованных больных. Интересно, что чаще всего определялась мутация СТРС (гена химотрипсинагена). Вероятно, при генетическом скрининге нужно обращать пристальное внимание на наличие факторов риска панкреатита у детей с данной мутацией.

Zs. Vojnisek et al. (Венгрия) исследовали частоту и причины панкреатита у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Обследован 751 пациент (231 – с неспецифическим язвенным колитом, 465 – с болезнью Крона, 55 – с неуточненным ВЗК). Панкреатит диагностирован у 12 (1,6%) пациентов, причем частота панкреатита была сходна при язвенном колите и болезни Крона. В 84% случаев панкреатит развивался как внекишечное проявление ВЗК, с частотой 8% панкреатит имел лекарственный патогенез, связанный с приемом 5-аминосалицилатов, глюкокортикостероидов, 6-меркаптопурина или метронидазола. В 8% случаев причина панкреатита осталась невыясненной.

На конгрессе был представлен ряд работ, касающихся дефицита нутриентов и микронутриентов при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Одна из таких работ – исследование S. Beer et al. (Германия), посвященное изучению уровня таурина в крови. Авторы обследовали 10 пациентов с ХП и ВНПЖ, получающих заместительную ферментную терапию (ЗФТ), 8 пациентов с ХП и ВНПЖ, не получающих ЗФТ и 10 пациентов без патологии ПЖ. Получено недостоверное снижение уровня таурина крови у больных с ХП и ВНПЖ без ЗФТ по сравнению с другими группами (рис. 6).

Важно, что показатель таурина прямо коррелировал с результатами фекального эластазного теста (рис. 7). Следовательно, при увеличении количества больных в исследовании можно ожидать достоверного снижения уровня таурина крови при ВНПЖ, особенно при отсутствии ЗФТ. Изучение показателя таурина представляет особый интерес, т. к. он, свя-

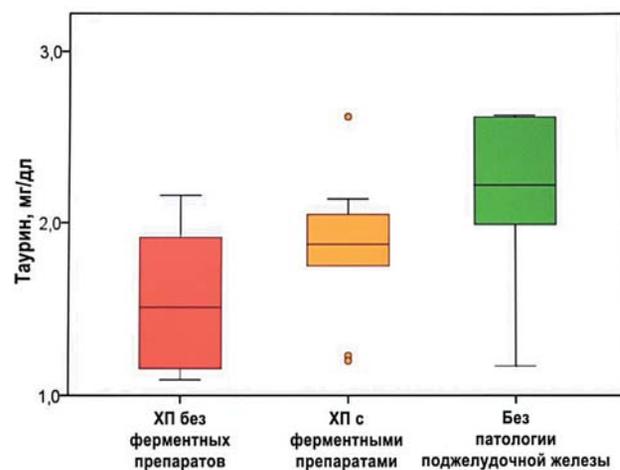


Рис. 6. Уровень таурина крови у обследованных больных (по S. Beer et al., 2017 [3]).

зываясь с желчными кислотами в желчи, способствует эмульгированию жиров. То есть при дефиците таурина нарушается гидролиз жиров, что приводит к усугублению их мальдигестии при ВНПЖ.

Нас заинтересовало исследование М. Kovacheva-Slavova et al. (Болгария), которые изучали аполипопротеины AI, AII, B, CIII как маркеры кардиоваскулярного риска при патологии ПЖ. Обследованы 70 больных с ХП, 23 – после острого панкреатита, 14 – с раком ПЖ, 14 пациентов перенесли резекцию ПЖ. 46,3% обследованных больных имели высокий кардиоваскулярный риск, который оказался особенно высоким у мужчин с раком ПЖ. 45,5% всех больных имели сниженные уровни апо-AI, 32,2% – повышенные показатели апо-B. Дислипидемия с повышением холестерина и липопротеидов низкой плотности и/или триглицеридов диагностирована у 26,5% больных. На наш взгляд, было бы интересно провести корреляционный анализ показателей аполипопротеинов с нутритивным статусом и данными фекального эластазного теста, т. к. высокий кардиоваскулярный риск при патологии ПЖ связывают с ВНПЖ (см. ниже).

Результаты мета-анализа о влиянии статинов на риск аденокарциномы ПЖ доложили L. Archibugi et al. (Италия). Мета-анализ, в который вошли преимущественно исследования типа случай-контроль, показал протективный эффект статинов, снижение риска рака ПЖ (отношение шансов 0,82). Безусловно, необходимы рандомизированные исследования для более достоверного утверждения. Механизм протективного эффекта статинов, по мнению авторов мета-анализа, заключается в их иммуномодулирующих и противовоспалительных свойствах.

A. Lopez-Serrano et al. (Испания) проводили больным ХП двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и сопоставляли ее результаты с уровнем витамина D в крови, ИМТ. Выявлены связи между результатами фекального эластазного теста, ИМТ, уровнем витамина D в крови с наличием и степенью остеопороза поясничных позвонков и бедренной кости. Авторы считают, что снижение ИМТ заставляет думать о высоком риске остеопороза и в связи с этим проводить оценку минеральной плотности костной ткани.

D. Adams (США) представил результаты ретроспективного исследования о долгосрочной выживаемости пациентов с ХП после тотальной панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков Лангерганса (ТПАО).

Преимущества ТПАО:

- устранение болей;
- позволяет избежать хронических нейропатических болевых синдромов;
- не требует проведения иммуносупрессии;
- отсутствие отторжения островковой ткани;
- позволяет избежать деструктивных процессов ПЖ с внешней- и внутрисекреторной недостаточностью;
- элиминация воспалительных медиаторов, продуцируемых ПЖ.

В исследование были включены 160 больных ХП, перенесших ТПАО. Долгосрочную выживаемость этих больных сравнивали с продолжительностью жизни пациентов с ХП, которых лечили традиционно (медикаментозное лечение – при неэффективности эндоскопическое лечение – при неэффективности хирургическое вмешательство: дренирующая или резецирующая операция). Период наблюдения составил в среднем 4,8 года. Летальность в течение 90 дней после операции составила 8,1%. Причины смерти представлены на рисунке 8, а продолжительность жизни пациентов после ТПАО – на рисунке 9.

Вывод, сделанный авторами исследования: ТПАО имеет высокую раннюю послеоперационную летальность, но б

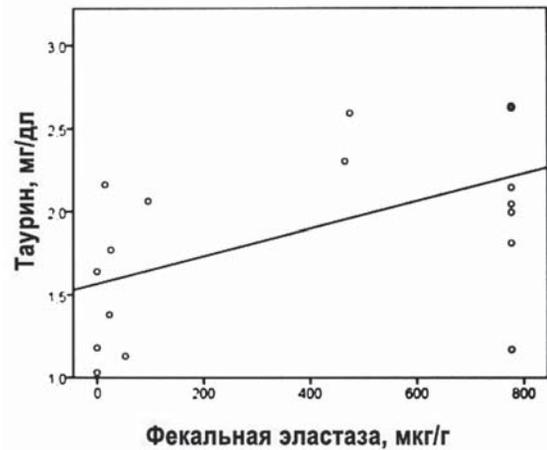


Рис. 7. Корреляция между уровнем таурина крови и результатами фекального эластазного теста у больных ХП (по S. Beer et al., 2017 [3]).

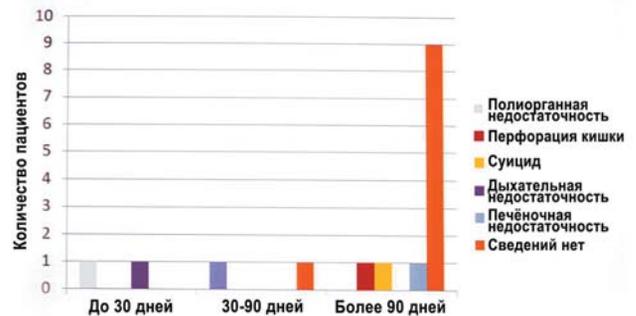


Рис. 8. Причины смерти больных ХП в различные сроки после проведения ТПАО (по D. Adams, 2017 [3]).

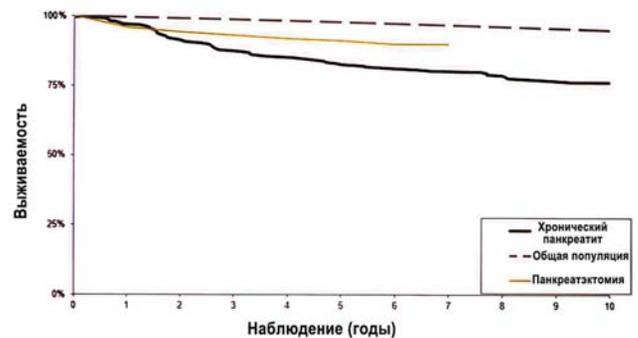


Рис. 9. Сравнение выживаемости после ТПАО (160 больных) с выживаемостью при традиционном подходе к лечению ХП в Южной Каролине, США (по D. Adams, 2017 [3]).

долгосрочную выживаемость по сравнению с традиционным подходом к лечению ХП.

В.И. Егоров (Россия) представил опыт лечения 75 больных с дуоденальной дистрофией за период 2004–2017 гг. (применяются также термины «бороздковый панкреатит», «парадуоденальный панкреатит») (рис. 10). 66 больным выполнены пилоросохраняющие резекции ПЖ с удовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами.

R. Kadaj-Lipka et al. (Польша) провели интересное проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование по уточнению причин диареи у больных сахарным диабетом. Обследован 231 больной. Выполняли фекальный эластазный тест и водородный дыхательный тест с лактулозой, контролировали активность липазы крови. Основную группу составили па-

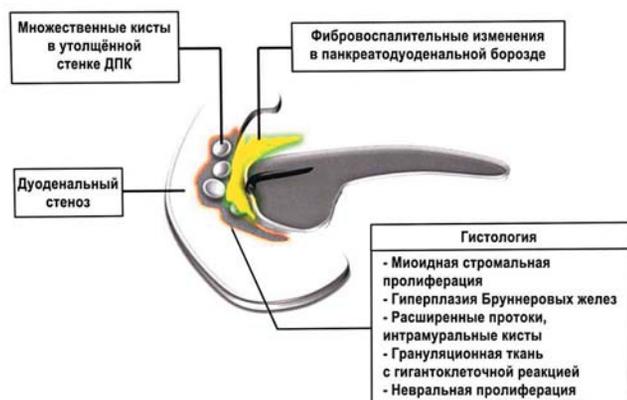


Рис. 10. Изменения, характерные для бороздчатого панкреатита (groove pancreatitis).



Рис. 11. Частота снижения показателей фекальной эластазы-1, повышения активности липазы сыворотки крови и СИБР у больных сахарным диабетом (по R. Kadaj-Lipka et al., 2017 [3]).



Рис. 12. Причины повышения СА 19–9 при доброкачественных непанкреатических заболеваниях (по Vyung Kyu Park et al., 2017 [3]).

циенты с абдоминальными симптомами (преимущественно с диареей), контрольную группу – пациенты без этих симптомов. Снижение фекальной эластазы среди всех больных выявлено в 14% случаев. Достоверно чаще в основной группе диагностирован синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) (рис. 11). Таким образом, основной причиной кишечных симптомов при сахарном диабете является СИБР.

L. M. Rose et al. (Испания) обследовали 54 больных, перенесших частичную или тотальную гастрэктомию. Им выполняли водородный дыхательный тест с глюкозой и триглицеридный дыхательный тест. У 68,5% пациентов диагностирован

СИБР, у 20,4% – ВВПЖ, у 11,1% – сочетание СИБР и панкреатической недостаточности. Таким образом, при лечении пациентов после гастрэктомии или резекции желудка следует учитывать высокую частоту СИБР и ВВПЖ.

Vyung Kyu Park et al. (Южная Корея) доложили результаты важного и в научном, и в практическом отношении исследования о повышении СА 19–9 при доброкачественных непанкреатических заболеваниях. Проанализированы 6899 случаев повышения СА 19–9 в 2 раза и более. После исключения злокачественных и панкреатобилиарных заболеваний в исследование вошли 195 пациентов. Причины повышения СА 19–9 выяснены в 77% случаев (рис. 12). Из 45 больных с подъемом СА 19–9 неясной этиологии у 35 пациентов при наблюдении в течение двух лет показатель нормализовался, у 10 пациентов остался повышенным. Нозологические единицы, сопровождавшиеся повышением СА 19–9, указаны ниже (перечень в каждой группе указан от большей частоты встречаемости повышения СА 19–9 к меньшей).

Заболевания печени:

- алкогольный гепатит/цирроз;
- лекарственный гепатит;
- острый гепатит;
- хронический гепатит В;
- аутоиммунный гепатит;
- киста печени.

Заболевания легких:

- бронхоэктазы;
- диффузное интерстициальное поражение;
- туберкулез;
- абсцесс легкого;
- пневмония.

Гинекологическая патология:

- кистозная тератома;
- эндометриоз.

Эндокринные заболевания:

- неконтролируемый сахарный диабет;
- гипотиреоз.

G. Zsogy et al. (Венгрия) изучали эффективность метформина при неалкогольной жировой болезни печени и ПЖ у больных с впервые диагностированным сахарным диабетом. Обследованы 19 пациентов. Проводили КТ ОБП с оценкой плотности печени и ПЖ по шкале Хаунсфильда до и после лечения (метформин в общепринятых дозах 4 месяца). Под влиянием лечения исходно сниженная плотность печени достоверно увеличилась. Плотность ПЖ не претерпела достоверных изменений под влиянием метформина. То есть поиск средств для лечения неалкогольной жировой болезни ПЖ продолжается.

D. de la Iglesia-Garsia et al. (Испания, Великобритания, Китай) выполнили мета-анализ и провели систематический обзор по проблеме развития ВВПЖ после перенесенного острого панкреатита. Проанализированы результаты 27 проспективных исследований, включивших 14407 взрослых пациентов. Анализ показал, что ВВПЖ развивается у одного из трех пациентов, перенесших острый панкреатит. Риск ВВПЖ выше после панкреонекроза и некрэктомии. У больных, перенесших тяжелый острый панкреатит, риск развития ВВПЖ в 2 раза выше, чем после легкого острого панкреатита.

Результаты мультицентрового европейского исследования «Системное воспаление и его влияние на качество жизни больных ХП» доложил S. Robinson (Великобритания). Были обследованы 220 больных ХП, у которых изучали связь уровня провоспалительных цитокинов крови с различными проявлениями заболевания и качеством жизни. Оказалось, что пол, возраст, наличие сахарного диабета не влияли на качество жизни пациентов. Снижение ИМТ ассоциировалось с досто-

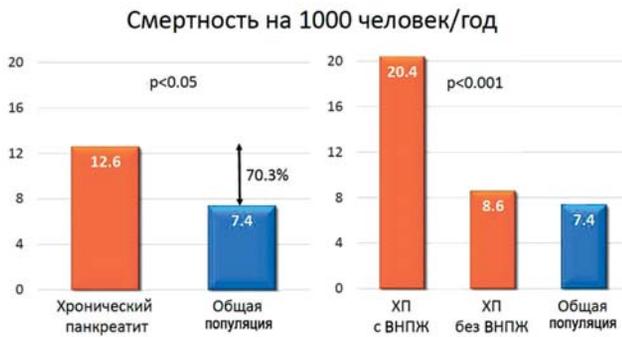


Рис. 13. Смертность в общей популяции, при ХП и ВНПЖ (по D. de la Iglesia-Garcia et al., 2017 [2]).

верным ухудшением показателя общего здоровья. Алкогольная этиология коррелировала с повышенным чувством вины. Высокие показатели интерлейкина-6 крови ассоциировались с более интенсивной болью; уменьшение уровня интерлейкина-8 – со снижением физического и социального функционирования, нарушением когнитивного функционирования; повышение интерлейкина-16 – с более частой тошнотой и рвотой, снижением аппетита. Кроме того, снижению качества жизни способствовало курение.

В.М. Копчак с соавт. (Украина) провели анализ результатов 545 радикальных операций у больных аденокарциномой ПЖ, у 121 из которых применяли расширенную резекцию ПЖ. Панкреатодуоденальная резекция была выполнена в 402 наблюдениях, дистальная резекция – у 127 пациентов, тотальная панкреатэктомия – у 16 пациентов. Частота послеоперационных осложнений при стандартной резекции составила 17,9%, при расширенной – 19,8% (p>0,05), смертность – 2,1% и 3,3% (p>0,05), пятилетняя выживаемость – 15% и 13% (p<0,05). Авторы делают вывод, что проведение расширенных операций на ПЖ не увеличивало частоту ранних осложнений, но сопровождалось худшими отдаленными результатами.

И.В. Хомяк с соавт. (Украина) исследовали ценность биологических маркеров воспаления для ранней диагностики инфицирования некротических тканей у 70 пациентов с острым некротическим панкреатитом. У больных в плазме крови определяли пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок и интерлейкин-6, проводили бактериологические исследования и контрастно-усиленную компьютерную томографию. Положительные результаты бактериологического исследования получены у 43 пациентов. Уровни пресепсина и прокальцитонина были в 3–4 раза выше у больных с гнойно-септическими осложнениями, чем у лиц со стерильными панкреонекрозами. Повышение уровня пресепсина выше 632 пг/мл позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью подтвердить наличие как локальной, так и системной инфекции; превышает диагностические возможности прокальцитонина. Высокие уровни интерлейкина-6 и С-реактивного белка были характерны для синдрома системного воспалительного ответа как инфекционного, так и неинфекционного происхождения.

В рамках встречи Европейского клуба панкреатологов состоялся симпозиум компании Abbott, посвященный современным достижениям в лечении ВНПЖ. На симпозиуме с лекцией выступил проф. J.-E. Dominguez-Munoz (Испания). Он обратил внимание врачей на клинические последствия ВНПЖ. Нутритивная недостаточность, характерная для ВНПЖ, проявляется низким уровнем белков, незаменимых аминокислот, жирных кислот, микроэлементов, антиоксидантов и жирорастворимых витаминов в крови, а также низким уровнем липопротеидов высокой плотности, аполипопротеина AI и липопротеина A. Это приводит к высокому риску осложнений, связанных с ну-

тритивной недостаточностью. Речь идет о высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, остеопорозе и патологических переломах, саркопении, склонности к инфекциям. При ХП с ВНПЖ развиваются более интенсивные боли, необходима более частая госпитализация. При раке ПЖ отмечается плохая переносимость химиотерапии. ВНПЖ приводит к снижению качества жизни. В итоге и ХП как таковой, и ВНПЖ приводят к повышению смертности пациентов (рис. 13).

Диагностика ВНПЖ в клинической практике должна начинаться с оценки симптомов нарушения пищеварения, затем необходимо проанализировать показатели нутритивного статуса и, наконец, провести фекальный эластазный тест. Для оценки нутритивного статуса применяются антропометрические методы (вес тела, ИМТ), выполняются общий анализ крови (важны показатель гемоглобина, количество лимфоцитов) и биохимические исследования (белки плазмы (альбумин, преальбумин, ретинол-связывающий белок, трансферрин), жирорастворимые витамины, магний, цинк и др.). Чем больше нутритивных параметров нарушено, тем выше вероятность ВНПЖ [6].

Проблема клинической оценки результатов фекального эластазного теста состоит в их достаточной чувствительности при низкой специфичности, особенно при легкой ВНПЖ (рис. 14).

Оптимальным лечением ВНПЖ является сочетание нормального здорового питания и ЗФТ в адекватных дозах.

Требования к ферментным препаратам:

- адекватная дисперсия и смешивание с питательными веществами;

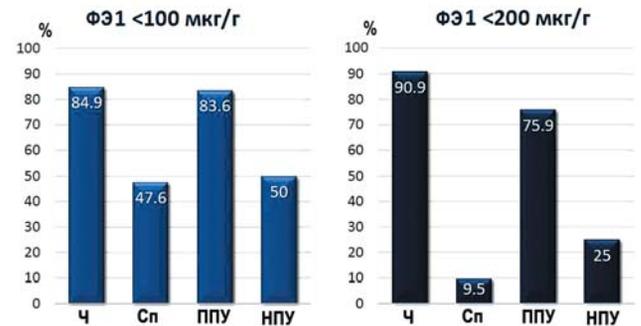


Рис. 14. Информативность данных фекального эластазного теста (в качестве эталона использовано количественное определение жира в кале, собранном за 72 часа) (по S. D. Chowdhury et al., 2016 [5]).

ФЭ – фекальная эластаза, Ч – чувствительность, Сп – специфичность, ППУ – позитивный предсказательный уровень, НПУ – негативный предсказательный уровень.

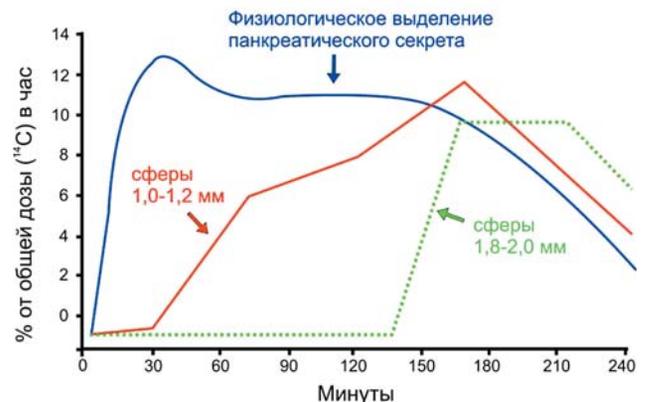


Рис. 15. Эвакуация из желудка сфер ферментных препаратов различного размера и их соответствие физиологической динамике панкреатической секреции (по данным триглицеридного дыхательного теста) (по M. Fried et al., 1988 [7] и P. Kuhnelt et al., 1991 [4]).

Основные положения Унифицированных европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХП, касающиеся консервативного лечения [8]

Вопрос	Утверждение
Ферментная заместительная терапия	
Каковы показания для назначения заместительной терапии ферментными препаратами при ХП?	Заместительная терапия ферментными препаратами показана пациентам с ХП и ВНПЖ <u>при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции</u> . Для выявления признаков мальабсорбции рекомендуется провести соответствующую оценку мальабсорбции. GRADE 1A , высокая согласованность.
Какие ферментные препараты предпочтительны?	<u>Микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм</u> являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет при ХП намного меньше, и они ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют. GRADE 1B , высокая согласованность.
Как следует принимать препараты ферментов ПЖ?	Пероральные препараты панкреатических ферментов должны равномерно распределяться в течение дня между всеми основными и промежуточными приемами пищи. GRADE 1A , высокая согласованность.
Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ на фоне ХП?	Рекомендованная минимальная доза липазы составляет 40000–50000 PhU (фармакологических единиц) с основными приемами пищи и половинная – с промежуточными приемами пищи. GRADE 1A , высокая согласованность.
Как оценивать эффективность заместительной терапии ферментными препаратами?	Об эффективности заместительной терапии ферментными препаратами можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение коэффициента абсорбции жира или 13C-MTG-ВТ) параллельно с приемом ферментных препаратов. GRADE 1B , высокая согласованность.
Как следует поступать в случае неудовлетворительного клинического ответа?	В случае неудовлетворительного клинического ответа следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы. Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину мальдигестии. GRADE 2B , высокая согласованность.
Стоит ли добавлять ИПП к препаратам панкреатических ферментов при лечении ВНПЖ при ХП?	Добавление ИПП к пероральным панкреатическим ферментам может быть полезным при недостаточном клиническом ответе на заместительную терапию ферментными препаратами. GRADE 1B , высокая согласованность.
Купирование боли	
Влияет ли на боль при ХП отказ от курения и употребления алкоголя?	Отказ от потребления алкоголя и, возможно, от курения уменьшают боль при ХП. GRADE 1B , средняя согласованность.
Влияет ли назначение препаратов панкреатических ферментов на болевой синдром при ХП?	Назначение препаратов ферментов ПЖ для лечения болевого синдрома при ХП применять <u>не следует</u> . GRADE 1B , средняя согласованность.
Оказывает ли влияние на боль при ХП лечение антиоксидантами?	Антиоксиданты <u>не рекомендуется</u> назначать для лечения болевого синдрома при ХП. GRADE 1B , средняя согласованность.
Какие анальгетики рекомендуются для купирования болевого синдрома при ХП?	Стандартные клинические рекомендации по медикаментозной обезболивающей терапии при ХП соответствуют принципам «ступенчатого» подхода Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). GRADE 1B , высокая согласованность.
Мальнутриция	
Какие рекомендации относительно пищевого рациона и потребления белков, жиров и углеводов можно дать пациентам с ХП?	Пациентам, у которых отсутствует мальнутриция и которые хорошо питаются, следует рекомендовать <u>придерживаться здорового питания</u> . У пациентов с нарушенным пищевым статусом необходима коррекция ВНПЖ. Улучшение нутритивного статуса может быть достигнуто с помощью оценки нутритивного статуса и индивидуального консультирования по питанию у опытного диетолога. GRADE 1B , высокая согласованность.
Показаны ли при ХП пероральные пищевые добавки, содержащие или не содержащие среднецепочечные триглицериды?	Большинству пациентов с ХП <u>пероральные пищевые добавки не требуются</u> . Тем же, у кого имеется мальнутриция, и кто не может компенсировать свои пищевые потребности, даже несмотря на коррекцию питания, пероральные пищевые добавки могут быть полезны.
Когда при ХП показано вводить в рацион препараты/добавки с микроэлементами?	Дать конкретные рекомендации по дополнительному введению витаминов А, Е и К невозможно, поскольку исследований на этот счет крайне мало. Рекомендуется клинический осмотр, назначение <u>адекватной заместительной терапии ферментными препаратами и коррекция питания</u> . GRADE 1B , высокая согласованность. <u>Дефицит витамина D</u> можно лечить с помощью пероральных препаратов или одной внутримышечной инъекции. GRADE 2C , высокая согласованность.

<p>Когда при ХП показано назначать парентеральное питание и каким образом оно должно проводиться?</p>	<p>Парентеральное питание показано пациентам с задержкой эвакуации химуса из желудка, развившейся на фоне дуоденального стеноза, пациентам со сложными заболеваниями с формированием свищей и пациентам с явной тяжелой мальнутрицией перед операцией на ПЖ, <u>если энтеральное питание невозможно</u>. GRADE 1C, высокая согласованность.</p>
<p>Когда при ХП показано энтеральное питание и каким образом оно должно проводиться?</p>	<p>Если энтеральное питание пациенту потребуется на период <u>более 30 дней</u>, целесообразно рассмотреть вопрос проведения <u>еюностомии</u> для введения зонда для зондового питания. У пациентов с ВНПЖ можно использовать смеси для энтерального питания на основе пептидов и среднецепочечных триглицеридов. GRADE 2C, высокая согласованность. По показаниям вместе с энтеральным питанием проводят <u>заместительную терапию</u> ферментными препаратами. GRADE 2C, высокая согласованность. Энтеральное питание показано пациентам с мальнутрицией, которым <u>не помогает пероральная нутритивная поддержка</u>. GRADE 2C, высокая согласованность. Энтеральное питание пациентам с болевым синдромом, задержкой опорожнения желудка, стойкой тошнотой или рвотой рекомендуется проводить через назоеюнальный зонд. GRADE 2C, высокая согласованность.</p>
<p>Какой подход рекомендуется для профилактики и лечения остеопороза?</p>	<p><u>Основные профилактические меры</u> (правильное питание, особенно потребление необходимого количества кальция и витамина D, регулярная дозированная нагрузка и отказ от курения/алкоголя) необходимо рекомендовать всем пациентам с ХП (класс 1C). Пациенты с остеопенией должны следовать основным профилактическим мерам и каждые два года выполнять двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (класс 1C). Пациенты с остеопорозом (или переломами позвонков) должны получать <u>соответствующие лекарственные препараты</u>, пройти скрининг на другие причины развития остеопороза и/или получить направление к специалисту по костной патологии, а также выполнять основные профилактические меры. GRADE 1C, высокая согласованность.</p>
<p>Сахарный диабет</p>	
<p>Каково оптимальное медикаментозное лечение при сахарном диабете типа 3c?</p>	<p>Лечение должно включать усилия, направленные на поощрение пациентов к изменениям в образе жизни, которые могут улучшить гликемический контроль и минимизировать риск гипогликемии. У пациентов с тяжелой мальнутрицией обычно в качестве терапии первой линии выбирают инсулинотерапию, ввиду желательных анаболических эффектов инсулина в этой особой подгруппе пациентов. GRADE 1C, высокая согласованность. Если гипергликемия легкая и одновременно с ней диагностируется или подозревается сопутствующая инсулинорезистентность, то препаратом выбора при отсутствии противопоказаний может быть метформин. GRADE 1C, высокая согласованность. Первоочередное значение имеет обеспечение пациента адекватной и соответствующей его состоянию заместительной ферментной терапией. GRADE 1C, высокая согласованность.</p>

- устойчивость к инаktivации кислотой;
- скоординированное опорожнение желудка с питательными веществами;
- нормальная pH двенадцатиперстной кишки;
- надлежащее время растворения энтеросолюбильного покрытия;
- соответствующая доза ферментов.

Важно, чтобы ЗФТ соответствовала динамике панкреатической секреции в физиологических условиях. Чем меньше размер микросфер ферментного препарата, тем раньше он вместе с химусом эвакуируется из желудка, и тем лучше соответствует физиологическим условиям (рис. 15). Вот почему эффективность микросфер размером 1,0–1,2 мм (креон) на 25% выше, чем микросфер или микротаблеток размером 1,8–2,0 мм.

Последний день конгресса был посвящен анализу Унифицированных европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХП [8]. Учитывая большой объем рекомендаций, изложим только основные позиции, касающиеся консервативного лечения ХП, которые представил проф. J.-E. Dominguez-Munoz (Испания) (табл. 3). Полностью рекомендации на английском и русском языках доступны на сайте Украинского клуба панкреатологов www.pancreatology.com.ua.

Современный алгоритм ЗФТ представлен на рисунке 16. Встреча Европейского клуба панкреатологов была интересной, информативной и прекрасно организованной. Она принесла нам удачу. Будем стараться провести Конгресс в Киеве на таком же уровне.



Рис. 16. Алгоритм ЗФТ (по J.-E. Dominguez-Munoz, 2011 [1] с изменениями и дополнениями Н.Б. Губергриц).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 Suppl 2: 12-16. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
2. *de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P. et al.* Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66: 1474–1486. doi:10.1136/gutjnl-2016-312529
3. 49th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology.* 2017; 17 (3S): S1–S142; [http://www.pancreatology.net/issue/S1424-3903\(17\)X0005-7](http://www.pancreatology.net/issue/S1424-3903(17)X0005-7).
4. *Kuhmelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity. *Z. Gastroenterol.* 1991; 29 (9): 417–421.
5. *Chowdhury S.D., Kurien R.T., Ramachandran A. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency: comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. *Indian J. Gastroenterol.* 2016; 35 (6): 441–444. doi: 10.1007/s12664-016-0714-4.
7. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.-E., Luaces-Regueira M. et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2012; 12 (4): 305–310. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006.
8. *Fried M., Mayer E.A., Jansen J.B. et al.* Temporal relationships of cholecystokinin release, pancreaticobiliary secretion, and gastric emptying of a mixed meal. *Gastroenterology.* 1988; 95 (5): 1344–1350.
9. *Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *UEG Journal.* 2017; 5 (2): 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.

Аннотация

В статье изложены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2016–2017 гг. Представлены достижения ведущих панкреатологов Европы

в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы.

Ключевые слова: Европейский клуб панкреатологов, Украинский клуб панкреатологов, диагностика, лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность, креон.

Сведения об авторах:

Губергриц Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины; ул. Привокзальная, 27, Лиман, 84404, Украина, Донецкая область; e-mail: profnbg@mail.ru;

Беляева Надежда Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины №2 Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины; ул. Привокзальная, 27, Лиман, 84404, Украина, Донецкая область; e-mail: 771984_@mail.ru;

Лукашевич Галина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: profnbg@mail.ru;

Клочков Александр Евгеньевич, д.м.н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: profnbg@mail.ru;

Фоменко Павел Геннадиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: fomenko_pg@mail.ru.

Для контактов:

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

Как цитировать:

Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Лукашевич Г.М., Клочков А.Е.,

Фоменко П.Г. Европейская панкреатология: что нового?

(по материалам 49 встречи Европейского клуба панкреатологов).

Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):4-13.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 09.10.2017

European pancreatology: what's new? (by materials of 49th Meeting of European Pancreatic Club)

N.B. Gubergrits, N.V. Bieliayeva, G.M. Lukashevich, A.Ye. Klochkov, P.G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Ukraine

Abstract

Article represents the results of main scientific researches in pancreatology conducted in 2016–2017. There are stated achievements of leading pancreatologists of Europe regarding study of etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of pancreatitis and tumors of the pancreas.

Key words: European Pancreatic Club, diagnostics, treatment of chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, Creon.

REFERENCES

1. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 Suppl 2: 12-16. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
2. *de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P. et al.* Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66: 1474–1486. doi:10.1136/gutjnl-2016-312529
3. *49th European Pancreatic Club (EPC) meeting.* *Pancreatol.* 2017; 17 (3S): S1–S142; [http://www.pancreatolgy.net/issue/S1424-3903\(17\)X0005-7](http://www.pancreatolgy.net/issue/S1424-3903(17)X0005-7).
4. *Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity. *Z. Gastroenterol.* 1991; 29 (9): 417–421.
5. *Chowdhury S.D., Kurien R.T., Ramachandran A. et al.* Pancreatic exocrine insufficiency: comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. *Indian J. Gastroenterol.* 2016; 35 (6): 441–444. doi: 10.1007/s12664-016-0714-4.
7. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.-E., Luaces-Regueira M. et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012; 12 (4): 305–310. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.006.
8. *Fried M., Mayer E.A., Jansen J.B. et al.* Temporal relationships of cholecystokinin release, pancreatobiliary secretion, and gastric emptying of a mixed meal. *Gastroenterology.* 1988; 95 (5): 1344–1350.
9. *Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *UEG Journal.* 2017; 5 (2): 153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.

Authors:

Gubergrits Natalya B., DSc, Professor of the Department of internal diseases №2 of Donetsk National Medical University; 27 Privoksalnaya street, Liman, 84404, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;

Bieliayeva Nadiia V., PhD, assistant of the Department of internal diseases №2 of Donetsk National Medical University; 27 Privoksalnaya street, Liman, 84404, Ukraine; e-mail: 771984_@mail.ru;

Lukashevich Galina M., PhD, assistant of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16, Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;

Klochkov Olexander Ye., DSc, assistant professor, assistant professor of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16 Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;

Fomenko Pavlo G., PhD, assistant professor of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16 Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: fomenko_pg@mail.ru.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Gubergrits N.B., Bieliayeva N.V., Lukashevich G.M., Klochkov O.Ye., Fomenko P.G., European pancreatology: what's new?

(by materials of 49th Meeting of European Pancreatic Club). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (3):4-13.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК: 616.995.122-08

Поступила 21.06.2017

Описторхоз: осложнения и проблемы лечения

Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Описторхоз – природно-очаговый зооантропоноз. Возбудителями описторхоза являются гельминты, относящиеся к типу Plathelminthes, классу Trematoda, семейству Opisthorchidae, видам *Opisthorchis felineus* (двуустка кошачья) и *Opisthorchis viverrini*.

O. felineus приручен к речным системам, занимающим пространство от бассейна реки Оби (по последним данным – реки Ангары) до западной оконечности Европы; *O. felineus arvicola* – бассейн р. Шидерты в Казахстане; *O. viverrini* охватывает страны Южной и Юго-Восточной Азии (в Таиланде поражено 80% населения). Возбудитель описторхоза был открыт и описан S. Rivolta в 1884 г. у кошек и назван *Opisthorchis (Distomum) felineus*. Самый крупный и напряженный очаг описторхоза в мире – Обь-Иртышский, охватывающий 10 краев и областей России и Казахстана. Инвазирование населения в Западной Сибири достигает 51,82%, в отдельных районах свыше 95%. Недавние исследования показывают случаи заражения *O. Felineus* в Средиземноморском регионе, особенно в Италии [1, 2, 3]. Случаи заражения человека этим паразитом зарегистрированы в Белоруссии, Германии, Греции, Италии, Литве, Польше, Румынии, России, Испании и Украине. Человек приобретает инфекцию, потребляя сырую пресноводную рыбу семейства Surginidae. Клиническая картина инфекции зависит от количества возбудителей, при небольшом количестве паразитов заболевание может протекать умеренно или бессимптомно, что может привести к пропущенному или позднему диагнозу. Фактически эти паразиты не могут размножаться в организме человека, поэтому интенсивность инвазии с высокой частотой вспышек может быть достигнута только путем повторного потребления зараженной рыбы. Важность своевременного диагноза заключается в том, что не вылеченная описторхозная инвазия может привести к тяжелым осложнениям. Места «проживания» описторхозов: в печеночных протоках – 100%, в желчном пузыре – 60%, в протоках поджелудочной железы – 35%. Описторхи – гермафродиты, не размножаются в организме человека. Откладывать яйца начинают через 1–1,5 месяца после заражения. Одна особь может производить до 1000 яиц в сутки. Больные описторхозом не заразны для окружающих людей. [4, 5, 6, 7].

В патогенезе описторхоза, как и многих других гельминтозов, прослеживается 2 фазы: ранняя и поздняя. Ранняя фаза или острый описторхоз длится от нескольких дней до 48 и более недель и связана с проникновением личинок (эксцистированных метацеркариев) паразита в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. В ранней стадии болезни ведущим патогенетическим фактором является развитие общей аллергической реакции и поражений органов в ответ на воздействие ферментов и продуктов метаболизма паразита. В их основе лежат клеточная пролиферация с выделением клетками эндогенных факторов воспаления на коже, слизистых оболочках дыхательных путей, пищеварительных органов, нарушение микроциркуляции, грануломатоз. При массивной инвазии это приводит к развитию эрозивно-язвенного гастрита, аллергического гепатита, пневмонии, миокардита, энцефало-

патии. Клинические проявления острой стадии болезни зависят и от индивидуальной реактивности, склонности к аллергическим реакциям. У коренных жителей высокоэндемичных очагов описторхоза вследствие ранних повторных заражений и развития толерантности к сенсibiliзирующему действию антигенов паразита острая стадия болезни клинически реализуется редко [8].

Поздняя (хроническая) фаза или хронический описторхоз продолжается многие годы. В патогенезе хронической стадии описторхоза ведущую роль играют повторные заражения с обострением воспалительных изменений, фиброзом билиарных путей, поджелудочной железы, дистрофией паренхимы печени, нарушением тонической и двигательной функции желчных протоков, желчного пузыря, с развитием холестаза. Описторхозный холангиогепатит, не осложненный бактериальной инфекцией желчных путей, алкогольной интоксикацией желчных путей, перенесением вирусных гепатитов, протекает обычно доброкачественно. Однако хронический воспалительный процесс в билиарных путях является одним из факторов, способствующих развитию холангиокарциомы у населения территорий, гиперэндемичных по описторхозу. Развитию хронического гастродуоденита, панкреатита, холепатии способствует нарушение гормональной регуляции пищеварения – снижения продукции гастрина, секретина, глюкагона. Описторхоз отягощает язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует развитию хронической пневмонии, хронического астмоидного бронхита, что обусловлено иммуносупрессивным воздействием инвазии [9].

Острая форма при инвазии *Opisthorchis felineus* может напоминать лихорадку Катаямы (шистосомоз). При легком течении острая фаза сопровождается кратковременным подъемом температуры до 38–38,5 С, эозинофилией до 15–25% на фоне умеренного лейкоцитоза. Острый описторхоз средней тяжести (40–50% больных) характеризуется высокой лихорадкой обычно ремиттирующего типа с постепенным нарастанием максимума температуры до 39–39,5 С (обычно на 5–9 день болезни), экссудативными высыпаниями на коже, зудом, катаральными явлениями верхних дыхательных путей. В легких иногда обнаруживают «летучие» инфильтраты. Эозинофилия достигает 25–60% при лейкоцитозе $10\text{--}15 \times 10^9 / \text{л}$, умеренном повышении СОЭ. Острая фаза описторхоза легкого течения и средней тяжести через 1–2 недели заканчивается критическим падением температуры. После этого обычно наступает латентный период. У остальных больных в конце лихорадочного периода или вскоре после падения температуры появляются боли в области правого подреберья. При тяжелом течении острого описторхоза (10–20% больных) выделяют тифоподобный, гепатохолангитический, гастроэнтероколитический варианты и вариант с преимущественным поражением легких по типу астмоидного бронхита с мигрирующими пневмоническими очагами [10].

Хроническая стадия описторхоза связана с жизнедеятельностью, персистенцией паразитов в желчных протоках печени

и протоках поджелудочной железы. С переходом в хроническую фазу симптоматика заболевания существенно изменяется. Переход в хроническую фазу характеризуется, прежде всего, устранением лихорадки, улучшением самочувствия, нормализацией гематологических показателей. У части больных заболевание приобретает латентное течение (10-12%), и уже в хроническую фазу у них выявляются яйца описторхисов как случайная находка.

Хронический описторхоз (ХО) может проявляться признаками дисфункции билиарного тракта, хронического холецистита, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. При поражении поджелудочной железы у больных отмечаются боли опоясывающего характера с отдачей в левую половину грудной клетки, спину, левое плечо. При поражении нервной системы по типу астено-невротического синдрома у больных отмечаются головные боли, головокружения, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость, депрессия, раздражительность, частая смена настроения, снижение работоспособности и др. При ХО иногда развивается поражение сердца, при этом больные жалуются на боли или неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, перебои в работе. В ряде случаев возможно развитие хронического миокардита. При ХО часто отмечаются признаки хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Симптомы поражения гастродуоденальной системы обычно выражены умеренно. ХО может проявляться изолированными клиническими вариантами:

- изолированными симптомами холецистита, холангита;
- изолированными симптомами панкреатита;
- признаками недостаточности пищеварительных ферментов (синдром мальабсорбции);
- общетоксическими проявлениями и аллергическими реакциями.

Хроническая форма описторхоза у детей сопровождается отставанием в физическом развитии, расстройствами питания, анемией и другими полидефицитными состояниями, иммуносупрессией. Наличие описторхоза отрицательно сказывается на течении беременности и родов. При ХО нередко дегельминтизация приводит к обострению болезни, что связано с токсико-аллергическими процессами в результате распада паразитов. Однако у большинства больных в ближайшие недели или месяцы после дегельминтизации проявления болезни постепенно стихают. При суперинвазии развивается прогрессирующее течение заболевания.

Осложнения описторхоза встречаются достаточно часто: гнойный холангит, разрыв кистозно-расширенных желчных протоков с развитием желчного перитонита, эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела пищеварительного тракта, панкреатит, хронический гепатит, цирроз печени, холангиокарцинома [8, 9, 10].

Gouveia M. и соавторы представили результаты, подтверждающие включение *Opisthorchis felineus* в список биологических канцерогенов 1 группы. Две дискретные линии доказательств подтвердили мнение о том, что заражение этим паразитом является канцерогенным для печени, как и инвазии *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [11].

Несколько эпидемических вспышек описторхоза описаны в работах итальянских авторов. 31 человек из 44 участников банкета в городке Бельколь, Витербо (регион Латиум, центральная Италия), который проводился в конце декабря 2009 года, в течение 4–5 месяцев после инфицирования поступали в местную инфекционную больницу. Эозинофилия, повышенные уровни трансаминаз и транспептидазы γ -глутамила были обнаружены у 25,8%, 13% и 37,9% инфицированных лиц соответственно. Двадцать восемь человек были пролечены альбендазолом

(10 мг/кг ежедневно в двух дозах в течение 7 дней), еще три человека получали празиквантел (25 мг/кг в три приема в течение 1 дня), который является предпочтительным лекарственным средством, но коммерчески не доступен в Италии [5].

В шести вспышках, произошедших в Италии с 2003 года, количество бессимптомных случаев варьировалось от 17,8 до 100% (61,3% в описанной выше вспышке). Высокий процент бессимптомного течения увеличивает риск отсутствия правильного диагноза, что приводит к хроническому течению описторхоза и может привести к гистопатологическим изменениям: от минимального воспаления до предраковых осложнений (холангиофиброз). Празиквантел и альбендазол были эффективными лечением для всех пациентов, за исключением 1 человека, у которого было наибольшее количество яиц в его образце кала. Сначала его безуспешно лечили альбендазолом, а затем успешно применяли празиквантел. Данные авторов подтверждают эффективность празиквантела, однако альбендазол также был эффективен как противоописторхозное средство и может быть использован, когда празиквантел недоступен. [12, 13, 14].

K.D Murell и соавторы в своем руководстве [15] по печеночным двуусткам в разделе лечения указывают, что при инвазии *Opisthorchis felineus* у людей может применяться празиквантел (25 мг/кг перорально 3 раза в день в течение 1–2 дней) или альбендазол (10 мг/кг день перорально в 2 приема в течение 7–14 дней). Лечение празиквантелом, как правило, более эффективно.

За 2016–2017 годы в Кузбасском гепатологическом центре было пролечено 385 пациентов с циррозом печени, из них мы наблюдали 12 (4,62%) пациентов с циррозом печени описторхозной этиологии. В каждом случае перед нами стояла сложная задача – противопаразитарная терапия на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности. Приводим показательный клинический случай.

Пациентка К., 68 лет, жительница города Юрга Кемеровской области поступила в отделение 18.09.2016 с жалобами на сильную слабость, утомляемость, плохой аппетит, стойкий зуд и пожелтение кожных покровов, темный цвет мочи. Из анамнеза выяснено, что болеет в течение года.

В процессе обследования в октябре 2015 года на МСКТ органов брюшной полости были выявлены множественные очаговые образования в печени, в поджелудочной железе и правой почке – данная картина предполагала поиск злокачественного образования. Далее были выявлены и удалены полипы в толстой кишке, доброкачественные по гистологическому заключению. 03.11.2015 выполнена пункционная биопсия печени: в описании – «густая тягучая масса зеленого цвета 10 мл», в заключении – цитограмма в пользу кистозного содержимого с признаками гнойного воспалительного процесса.

Клиническое состояние пациентки ухудшалось. Она обратилась в НИИ онкологии г. Томска. Была выполнена повторная биопсия очагов в 8 сегменте печени. Заключение: в пределах исследуемого материала ткань печени обычного строения с очаговой невыраженной лимфоидной инфильтрацией и признаками холестаза. Цитология: на фоне воспаления и клеток с дегенеративными изменениями в виде «голых ядер» скопления гепатоцитов, встречаются отдельные крупные атипичные клетки, эритроциты, элементы воспаления, мезотелиальные клетки с признаками пролиферации и дегенеративных изменений. Диагноз рак не был подтвержден. У пациентки появилась одышка, на рентгенограмме органов грудной клетки – правосторонний плеврит. Получала противовоспалительную терапию, а далее курсы фитотерапии (пижма, багульник, клевер, календула). В состав сбора вошли пижма и багульник, содержащие ядовитые компоненты, которые имеют выраженную гепатотоксичность. На фоне приема трав присоединилась диарея.

26.07.2016 из-за слабости упала, почувствовала резкую боль в спине, потеряла сознание, госпитализирована в терапевтическое отделение больницы в городе Юрга с диагнозом «хронический пиелонефрит, обострение». При обследовании впервые было выявлено повышение АсАТ 206 ед/л, АлАТ 159 ед/л, общий билирубин 15,6 мкмоль/л, отмечено снижение протромбинового индекса. Причиной боли в спине оказался компрессионный перелом 12 грудного позвонка на фоне системного остеопороза. Патология печени в диагнозе при выписке не указывалась. После выписки беспокоила слабость, с середины августа 2016 года присоединилась желтуха и кожный зуд. Была госпитализирована в инфекционное отделение больницы города Юрги, где в кале выявлены яйца описторхов. В биохимических анализах: билирубин 279 мкмоль/л (прямой 218), ЩФ 2727 ед/л, АлАТ 217 ед/л, АсАТ 150 ед/л. Проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, были назначены гепатопротекторы, спазмолитики.

На фоне лечения положительной динамики не было, для коррекции лечения госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Кузбасского гепатологического центра 08.09.2016. При поступлении состояние пациентки было тяжелое за счет выраженной гепатоцеллюлярной недостаточности на фоне синдромов цитолиза и холестаза. Положение вынужденное – компрессионный перелом 12 грудного позвонка. Длительно страдает сахарным диабетом 2 типа. При осмотре кожные покровы ярко желтые, сухие, следы расчесов, трофические нарушения и пастозность стоп и голеней. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без видимой патологии. Живот симметричный, умеренно увеличен за счет вздутия, брюшная стенка участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень 4 см выступает из-под реберной дуги, край острый, плотная, размеры печени по Курлову 13–12–10 см. Пузырные симптомы отрицательные. В анализах крови от 13.09.2016 альбумин 34,59% γ -глобулин 34,86% билирубин общий 220,5 мкмоль/л, билирубин связанный 189,5 мкмоль/л, холестерин общий 16,1 ммоль/л, АсАТ (аспартатаминотрансфераза) 173 у/л, АлАТ (аланинаминотрансфераза) 167 у/л, ЩФ (щелочная фосфатаза) 961 у/л, ГГТ (гаммаглутамилтрансфераза) 472 у/л. По УЗИ органов брюшной полости выявлены: гепатоспленомегалия, увеличенные парапортальные л/узлы, диффузные изменения поджелудочной железы. При ФГДС: в нижней трети пищевода отмечаются единичные венозные стволы до 1–2 мм без явных признаков варикозной трансформации.

В стационаре проводилось лечение: плазмаферез, кортикостероиды, гепатопротекторы, антибиотики, лактулоза, спазмолитики, холеретики, антидиабетические препараты, препараты от остеопороза. В динамике на фоне гепатопротекции анализы крови 26.09.2016: альбумин 43,74%, γ -глобулин 26,53%, билирубин общий 78,4 мкмоль/л, билирубин связанный 68,4 мкмоль/л, АсАТ 204 у/л, АлАТ 169 у/л, ЩФ 692 у/л, ГГТ 272 у/л.

29.09.2016 назначена противопаразитарная терапия – празиквантел 640 мг (8 таблеток) в течение 2 суток. Лечение прошло без осложнений. Динамика анализов крови 03.10.2016: билирубин общий 62,5 мкмоль/л, билирубин связанный 56,3 мкмоль/л, АсАТ 89 у/л, АлАТ 155 у/л, ЩФ 637 у/л, ГГТ 250 у/л.

04.10.2016 пациентка К. выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями: соблюдать диету, соответствующую №5 по Певзнеру, длительный прием УДХК по 500 мг 3 раза в день, по потребности спазмолитики, холеретики. Диагноз при выписке: цирроз печени смешанной этиологии (стеатогепатит (НАЖБП с узлами регенерации), паразитарный (хронический описторхоз, гепатохолангитический вариант, тяжелое течение), класс В по Чайлд-Пью, портальная гипертензия (варикозное расширение вен пищевода 1 степени), спленомегалия, умеренная лимфоаденопатия области ворот печени, сахарный диабет 2 типа,

компенсированный, ожирение 1 степени, остеопороз, консолидирующийся компрессионный перелом тела Th12 позвонка.

23.10.2017 пациентка К. вновь поступила в гастроэнтерологическое отделение Кузбасского гепатологического центра в плановом порядке. Жалобы при поступлении на периодический зуд, тяжесть в правом подреберье. Через несколько месяцев после предыдущей госпитализации и выписки прекратила принимать УДХК, так как хорошо себя чувствовала. За две недели до госпитализации появился зуд кожи.

При обследовании в анализе крови выявлено: альбумин 43,57%, γ -глобулин 23,85%, билирубин общий 13,6 мкмоль/л, билирубин связанный 3,2 мкмоль/л, АсАТ 72 у/л, АлАТ 82 у/л, ЩФ 254 у/л, ГГТ 170 у/л, диагностирован синдром цитолиза минимальной активности и синдром холестаза. МРТ-холангиопанкреатографии от 30.10.17: МР-картина диффузного изменения паренхимы печени, единичный обтекаемый дефект наполнения дистального отдела холедоха (камень?), единичное кистовидное образование ПЖЖ. Такая картина – следствие описторхозного холангита и гепатита, который привел к выраженной дисхолии и повышению литогенности желчи, развитию холестероза желчного пузыря, формированию вторичного билиарного цирроза печени. При РХПГ камень холедоха не обнаружен.

Дальнейшая тактика ведения данной пациентки будет направлена на устранение дисхолии и снижение литогенности желчи. Ей показаны препараты-холеспазмолитики и УДХК, которые необходимо принимать длительно интермитирующими курсами или постоянно.

Необходимость написания данной статьи связана с очень серьезной проблемой описторхоза, которым поражены многие жители нашей страны, особенно Западной Сибири. В течение последних месяцев в России нет основного противоописторхозного препарата – празиквантеля, несмотря на то, что производитель «обещает» восстановить поставки, препарата до сих пор нет. Сегодня возникла ситуация, в которой мы не можем помочь этим больным. В отечественных рекомендациях по лечению описторхоза (*Opisthorchis felineus*) упоминается только празиквантель. Хотя в ряде стран, где существует это заболевание, достаточно успешно как альтернативное лечение применяют альбендазол в дозировке 10 мг на кг массы тела в два приема в сутки в течение 7 дней, а в описании альбендазола в разделе «Нозологическая классификация (МКБ-10)» отмечен описторхоз [16]. В России есть данный препарат, в отсутствии празиквантеля – это единственная альтернатива для лечения описторхоза, особенно в острой форме или в хронической форме с серьезными осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fürst T., Keiser J., Utzinger J.* Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (3): 210–221. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70294-8.
2. *Toledo R., Esteban J.G., Fried B.* Current status of food-borne trematode infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (8): 1705–1718. doi: 10.1007/s10096-011-1515-4.
3. *Pozio E., Armignacco O., Ferri F., Gomez-Morales M.A.* Opisthorchis felineus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Trop.* 2013; 126 (1): 54–62. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
4. *Яблоков Д.Д.* Описторхоз человека. Томск, 1979.
5. *Armignacco O., Ferri F., Gomez-Morales M.A., Caterini L., Pozio E.* Cryptic and Asymptomatic Opisthorchis felineus Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Feb 6; 88 (2): 364–366. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0280.
6. *Schuster R.K.* Opisthorchiidosis – a review. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10: 402–415. doi: https://doi.org/10.2174/187152610793180902.

7. *Mordinov V.A., Furman D.P.* The Digenea parasite *Opisthorchis felineus*: a target for the discovery and development of novel drugs. *Infect Disord Drug Targets*. 2010; 10: 385–401. doi: <https://doi.org/10.2174/187152610793180858>.
8. *Клиника, диагностика и лечение описторхоза (методические рекомендации)*. Москва, 1989. URL: <https://hepatolog72.ru/articl/Clinic-diagnosis-and-treatment-opistorhoza-Moscow-1989.pdf>.
9. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания помощи детям больным описторхозом*. Протокол 91500.11.В66.001–2014. Утвержден на заседании Профильной комиссии 18 февраля 2014 г. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/ebd00542-c9ea-438b-9dd9-389358028752.pdf>.
10. *Описторхоз у взрослых. Клинические рекомендации*. Протокол 91500.11.В66.001–2014. Утвержден на заседании Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Opistorchoz_adult.pdf.
11. *Gouveia M.J., Pakharukova M., Laha T., Stripa B., Maksimova G.A., Rinaldi G. et al.* Infection with *Opisthorchis felineus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017 Sep 1; 38 (9): 929–937. doi: 10.1093/carcin/bgx042.
12. *Armignacco O., Caterini L., Marucci G., Ferri F., Bernardini G., Natalini Raponi G. et al.* Human illnesses caused by *Opisthorchis felineus* flukes, Italy. *Em Infect Dis*. 2008; 14 (12): 1902–1905. doi: 10.3201/eid1412.080782.
13. *Traverso A., Repetto E., Magnani S., Meloni T., Natrella M., Marchisio P. et al.* A large outbreak of *Opisthorchis felineus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (6): 1089–1093. doi: 10.1007/s10096-011-1411-y.
14. *Crotti D., D'Annibale M.L., Crotti S.* Opisthorchiasi autoctona del Lago Trasimeno (Perugia): descrizione di due episodi epidemici da *Opisthorchis felineus* e problematiche diagnostiche differenziali. *Microbiologia Medica*. 2007; 42: 36–41.
15. *Murell K.D., Pozio E.* The Liver Flukes: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis* spp, and *Metorchis* spp. In: J.B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) *Global Water Pathogens Project*. 2017. URL: <http://www.waterpathogens.org> (Robertson, L (eds) Part 4 Helminths). URL: <http://www.waterpathogens.org/book/liver-flukes>. Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO.
16. *Электронный ресурс Регистра лекарственных средств России*. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2675.htm.

Аннотация

Описторхоз – природно-очаговый зооантропоноз. Возбудителями описторхоза являются гельминты, относящиеся к типу Plathelminthes, классу Trematoda, семейству Opisthorchidae, видам *Opisthorchis felineus* (двуустка кошачья) и *Opisthorchis viverrini*. Самый крупный и напряженный очаг описторхоза в мире – Обь-Иртышский, охватывающий 10 краев и областей России и Казахстана. Инвазирование населения в Западной Сибири *Opisthorchis felineus* достигает 51 82%, в отдельных районах свыше 95%. Течение описторхоза может быть острым и хроническим, при любой форме развиваются серьезные осложнения, такие как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и другие. В статье описывается случай цирроза печени описторхозной этиологии, тактика лечения этого осложнения и результаты дегельминтизации. Обсуждаются проблемы отсутствия противоописторхозного препарата в России и предлагаются альтернативные способы решения этой проблемы.

Ключевые слова: описторхоз, *Opisthorchis felineus*, цирроз печени, празиквантел, альбендазол.

Сведения об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650022, Россия; e-mail: eka-pl@rambler.ru;

Баранова Евгения Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650022, Россия.

Для контактов:

Плотникова Екатерина Юрьевна; e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Как цитировать:

Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018; (3):14–18.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 21.06.2017

Opisthorchosis: complications and problems of treatment

E.Yu. Plotnikova, E.N. Baranova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Opisthorchosis – natural and focal ailment. Activators of an opisthorchosis are the helminths relating to the Plathelminthes type, the class Trematoda, the Opisthorchiidae family, types of Opisthorchis felinus and Opisthorchis viverrini. The largest and intense center of an opisthorchosis in the world – Ob-Irtys, covering 10 edges and regions of Russia and Kazakhstan. The Invazirovany population in Western Siberia Opisthorchis felinus reaches 51,82% in certain areas over 95%. The current of an opisthorchosis can be sharp and chronic, at any form serious complications, such as – cirrhosis, a hepatocellular carcinoma and others develop. In article the case of cirrhosis of an opisthorchosis etiology, tactics of treatment of this terrible complication and results of expulsion of helminths is described. Problems of lack of anti-opisthorchosis medicine in Russia are discussed, and alternative ways of the solution of this problem are proposed.

Key words: opisthorchosis, Opisthorchis felinus, cirrhosis, praziquantel, albendazole.

REFERENCES

1. *Fürst T., Keiser J., Utzinger J.* Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (3): 210–221. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70294-8.
2. *Toledo R., Esteban J.G., Fried B.* Current status of food-borne trematode infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (8): 1705–1718. doi: 10.1007/s10096-011-1515-4.
3. *Pozio E., Armignacco O., Ferri F., Gomez-Morales M.A.* Opisthorchis felinus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union. *Acta Trop.* 2013; 126 (1): 54–62. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
4. *Yablokov D.D.* Human opisthorchiasis. Tomsk, 1979. Russian.
5. *Armignacco O., Ferri F., Gomez-Morales M.A., Caterini L., Pozio E.* Cryptic and Asymptomatic Opisthorchis felinus Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Feb 6; 88 (2): 364–366. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0280.
6. *Schuster R.K.* Opisthorchiidosis – a review. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10: 402–415. doi: https://doi.org/10.2174/187152610793180902.
7. *Mordimov V.A., Furman D.P.* The Digenea parasite Opisthorchis felinus: a target for the discovery and development of novel drugs. *Infect Disord Drug Targets.* 2010; 10: 385–401. doi: https://doi.org/10.2174/187152610793180858.
8. *Clinic, diagnosis and treatment of opisthorchiasis (methodical recommendations).* Moscow, 1989. URL: https://hepatolog72.ru/article/Clinic-diagnosis-and-treatment-opisthorchoza-Moscow-1989.pdf. Russian.
9. *Clinical recommendations (protocol of treatment) to help children with opisthorchiasis.* Protocol 91500.11.B66.001–2014. Approved at the meeting of the Profile Commission on February 18, 2014. URL: http://niidi.ru/dotAsset/ebd00542-c9ea-438b-9dd9-389358028752.pdf. Russian.
10. *Opisthorchiasis in adults.* Clinical recommendations. Protocol 91500.11. In66.001–2014. Approved at a meeting of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014. URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Opisthorchosis_adult.pdf. Russian.
11. *Gouveia M.J., Pakharukova M., Laha T., Sripa B., Maksimova G.A., Rinaldi G. et al.* Infection with Opisthorchis felinus induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis.* 2017 Sep 1; 38 (9): 929–937. doi: 10.1093/carcin/bgx042.
12. *Armignacco O., Caterini L., Marucci G., Ferri F., Bernardini G., Natalini Raponi G. et al.* Human illnesses caused by Opisthorchis felinus flukes, Italy. *Em Infect Dis.* 2008; 14 (12): 1902–1905. doi: 10.3201/eid1412.080782.
13. *Traverso A., Repetto E., Magnani S., Meloni T., Natrella M., Marchisio P. et al.* A large outbreak of Opisthorchis felinus in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31 (6): 1089–1093. doi: 10.1007/s10096-011-1411-y.
14. *Crotti D., D'Annibale M.L., Crotti S.* Opisthorchiasis autoctona del Lago Trasimeno (Perugia): descrizione di due episodi epidemici da Opisthorchis felinus e problematiche diagnostiche differenziali. *Microbiologia Medica.* 2007; 42: 36–41.
15. *Murell K.D., Pozio E.* The Liver Flukes: Clonorchis sinensis, Opisthorchis spp, and Metorchis spp. In: J.B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) Global Water Pathogens Project. 2017. URL: http://www.waterpathogens.org (Robertson, L (eds) Part 4 Helminths). URL: http://www.waterpathogens.org/book/liver-flukes Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO.
16. *Electronic resource of the Register of medicines of Russia.* URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2675.htm. Russian.

Authors:

Plotnikova Ekaterina Yu., MDSc, Professor of the Department of Education Primary Care Doctors, Course Director of Clinical Gastroenterology, Federal State Higher Education Institution Kemerovo State Medical University Ministry of Health of Russia; 22a Voroshilova st, Kemerovo, 65022, Russia;

Baranova Evgenia N., PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia; 22a Voroshilova st, Kemerovo, 65022, Russia.

Corresponding author:

Plotnikova Ekaterina Yu., e-mail: eka-pl@rambler.ru.

Suggested citation for this article:

Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchosis: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (3):14-18.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.36-003.826-006.327-037

Поступила 14.12.2017

Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, чаще всего встречается у населения Западных стран [1, 2]. Результаты опубликованного еще в 2014 году ретроспективного анализа показали 10-кратное увеличение частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с НАЖБП, за период наблюдения с 2000 года по 2010 год, что составило 34,8% всех случаев гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Согласно проведенным расчетам, НАЖБП создает серьезную экономическую проблему для системы общественного здравоохранения, так как прямые медицинские затраты на ведение пациента с НАЖБП в США составляют примерно 1613 долларов США, а в Европе 1163 евро на пациента в год. Это является весьма тревожным прецедентом, учитывая «галоупирующую» распространенность заболевания в мире [4].

В последние годы было доказано, что именно выраженный фиброз печеночной ткани при НАЖБП в большей степени связан с повышенным риском развития цирроза печени, ГЦК и смертности пациентов, независимо от наличия или тяжести других выявленных гистологических признаков заболевания [5, 6]. Вместе с тем проведение морфологического исследования для диагностики фиброза печени у пациентов с НАЖБП нередко ограничено наличием коморбидной патологии и, как следствие, высоким риском развития осложнений в ходе проведения биопсии, инвазивностью самой процедуры, малым размером биоптата, не отражающим полную картину состояния печени, и рядом других значимых факторов. Именно поэтому встает вопрос о поиске неинвазивных биомаркеров для прогнозирования развития и прогрессирования фиброза в печени, описанию которых и посвящен представленный литературный обзор.

Система оценка BARD

Система была разработана Harrison S.A. с группой исследователей [7] на основании результатов ретроспективного логистического регрессионного анализа показателей 827 пациентов с НАЖБП. При этом были выявлены 3 переменные, которые учитывались при математическом подсчете суммы баллов. В: индекс массы тела ≥ 28 кг/м² = 1 балл, AAR: соотношение АСТ / АЛТ $\geq 0,8$ = 2 балла и DM – наличие у пациента сахарного диабета = 1 балл. При оценке валидности этой системы счета было отмечено, что суммарный показатель от 2 до 4 баллов имел коэффициент соотношения 17 (95% ДИ: 9,2-39,9) для выраженных стадий фиброза (F3-F4), при этом отрицательное прогнозирующее значение было получено в 96% случаев для исключения начальных проявлений фиброзных изменений в печени (F0-F1).

В настоящее время результаты практического применения данной системы счета весьма противоречивы. В ряде исследований показана высокая отрицательная прогностическая ценность этого метода прогнозирования от 81% до 97% [8, 9, 10]. Напротив, в исследовании Ruffillo G. и коллег [9] было продемонстрировано, что система оценки BARD имеет чувствительность лишь 51,4%, а специфичность – 77,2% и только для выраженных стадий фиброза. Кроме того, имеются предположения, что система BARD может приводить к избыточной переоценке значения индекса массы тела и сахарного диабета при проведении итогового подсчета результатов [11].

Система FibroMeter

Система FibroMeter представляет собой комплекс панелей на основе сывороточных маркеров и клинических параметров, которые были специально разработаны для оценки стадии фиброза печени в зависимости от этиологического фактора, в частности FibroMeter для вирусного гепатита, алкогольного поражения печени и НАЖБП [12].

Система FibroMeter для НАЖБП включает в себя следующие показатели: возраст, масса тела, уровни глюкозы, АСТ, АЛТ и ферритина в сыворотке крови, а также количество тромбоцитов. В большом сравнительном исследовании по оценке диагностической значимости системы FibroMeter для диагностики фиброза печени при НАЖБП, в сравнении с другими системами (NFS и APRI), FibroMeter показал самый высокий показатель площади под ROC-кривой (AUROC) для значимого фиброза ($\geq F2$) = 0,943 (95% ДИ: 0,91-0,98) в отличие от показателей NFS 0,855 (95% ДИ: 0,83-0,93) и APRI 0,866 (95% ДИ: 0,81-0,92) [13].

Кроме того, система FibroMeter для НАЖБП показала высокую чувствительность в оценке различных стадий фиброза: F0 / F1 (чувствительность 95%), F0 / F1 / F2 (чувствительность 75%), F2 / F3 / F4 (чувствительность 87,9%), с общей чувствительностью 91,9% [68]. В целом проведенная оценка показала, что диагностическая воспроизводимость FibroMeter при НАЖБП оказалась наилучшей для выявления промежуточных стадий фиброза (F1 / 2) и менее значимой для выраженных стадий фиброза печени (F3 / 4) [13].

Система FibroTest

Система FibroTest или Fibrosure представляют собой один и тот же тест, продаваемый под разными коммерческими наименованиями в государствах Европы. Система представляет собой диагностическую панель, включающую оценку показателей общего билирубина, ГГТ, а2-макроглобулина, гаптоглобина и аполипопротеина с учетом возраста и пола пациента. Система предназначена для прогнозирования развития выра-

женных стадий фиброза у больных хроническими вирусными гепатитами В и С [14, 15], а также НАЖБП [16].

Прогностическая значимость панели FibroTest была подтверждена в исследовании Ratziu V. и коллег, под наблюдением которых находились 267 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НАЖБП [16]. В группу контроля вошли 954 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы. По результатам данного исследования было отмечено, что панель FibroTest продемонстрировала AUROC 0,86 и 0,92 для прогнозирования фиброза F2-4 и фиброза F3-4 соответственно, что свидетельствует о высокой прогностической значимости этой модели прогнозирования. При этом чувствительность панели для прогноза «значимого» фиброза составила 77%, а специфичность – 98% [16].

На сегодняшний день единственным ограничением широкого применения диагностической панели FibroTest в реальной клинической практике является то, что ряд оценочных показателей, таких как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1 не доступны для рутинного исследования в большинстве клинических лабораторий поликлиник и стационаров.

Система FIB-4

Система FIB-4 была первоначально разработана для практического применения в оценке фиброза в печени у больных хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с инфицированием вирусом иммунодефицита человека (коинфицированная популяция) [17]. Диагностическая панель состоит из легко оцениваемых в рутинной практике параметров: возраст, количество тромбоцитов, уровень АСТ и АЛТ [17].

В исследовании, выполненном Shah A.G. и коллегами, была проведена оценка возможности использования FIB-4 у пациентов с НАЖБП в сравнении с другими диагностическими системами (FibroTest, Fibroscan, BARD, NFS и NASH) [18]. Согласно результатам данного исследования, показатель AUROC для панели FIB-4 в выявлении пациентов с выраженным фиброзом (F3-F4) составил 0,802 (95% ДИ: 0,758-0,847), он сопоставим с показателем для панели NFS и выше аналогичного показателя для других сравниваемых систем [18]. Кроме того, выявленный в данном исследовании показатель $\geq 2,67$ для панели FIB-4 был ассоциирован с положительным прогностическим значением в 80% случаев, а показатель $\leq 1,0$ имел отрицательное прогностическое значение для диагностики выраженных стадий фиброза печени в 90% случаев [18]. Аналогичные данные были получены и в ряде других исследований [19, 20, 21], при этом отмечалось, что диагностическая панель FIB-4 имеет наиболее значимую прогностическую ценность в оценке начальных и умеренных фиброзных изменений у больных НАЖБП при значении показателя $\geq 1,43$.

Соотношение АСТ и количества тромбоцитов (индекс APRI)

Оценка с помощью системы APRI является наиболее простым методом, который первоначально был разработан и апробирован на пациентах с хроническим вирусным гепатитом и выраженным фиброзом печени (стадия \geq F3 по шкале Metavir) [22].

Позже были предприняты попытки применения данного метода для прогнозирования развития фиброза печени у пациентов с НАЖБП, но результаты подобных исследований оказались весьма неоднозначными. Так, в ретроспективном когортном исследовании 358 пациентов с подтвержденным по биопсии печени диагнозом НАЖБП, показатель APRI > 1 был ассоциирован с вероятностью наличия выраженного фиброза в печени, однако при этом тест показал довольно низкую чув-

ствительность (30%) при относительно высокой специфичности (92,8%) [23]. Результаты других сравнительных исследований показали, что панель APRI имеет наименьшую диагностическую значимость в выявлении выраженных стадий фиброза при НАЖБП с AUROC от 0,67 до 0,78, по сравнению с BARD и FIB-4 [14, 18].

На сегодняшний день широкое внедрение в клиническую практику данной системы оценки в отношении прогнозирования фиброза печени у больных НАЖБП лимитировано ее низкой прогностической ценностью.

Соотношение АСТ / АЛТ

Ранее было продемонстрировано, что соотношение АСТ / АЛТ является достаточно специфичным показателем в диагностике цирроза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [24]. При этом данные, подтверждающие использование соотношения АСТ / АЛТ в качестве системы подсчета риска развития фиброза печени при НАЖБП, весьма ограничены. В одном когортном исследовании пациентов с неалкогольным стеатогепатитом методом многофакторного анализа было установлено, что соотношение АСТ / АЛТ может использоваться в качестве независимого предиктора выраженной стадии фиброза печени ($F \geq 3$) / цирроза [35].

В работе McPherson S. и соавторов [26] при обследовании когорты из 145 пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП была показана высокая прогностическая ценность соотношения АСТ / АЛТ в обнаружении выраженного фиброза печени с чувствительностью 74% и специфичностью 78%, площадь под ROC-кривой составила 0,83.

В настоящее время считается, что отношение АСТ к АЛТ может быть полезным инструментом для исключения выраженного фиброза печени в качестве первичного скрининга [26]. Однако при проведении интерпретации результатов соотношения АСТ / АЛТ следует помнить, что с возрастом показатели АЛТ постепенно снижаются, в то время как уровень АСТ остается стабильным. Эта возрастная особенность может привести к ложному увеличению показателя соотношения АСТ / АЛТ у пациентов без выраженного фиброза [27]. Тем не менее, в настоящее время диагностическая ценность соотношения АСТ / АЛТ для выявления выраженных стадий фиброза печени признается многими исследователями, неслучайно данный параметр включен в другие более сложные диагностические панели – NFS и BARD.

Диагностическая панель оценки фиброза у больных НАЖБП (NFS)

На сегодняшний день система подсчета NFS является самой изученной системой для оценки выраженных стадий фиброзных изменений в печени, с 2012 года она рекомендована для применения в клинической практике Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени [28], в 2015 году – Европейской ассоциацией по изучению печени [29].

По сравнению с другими существующими неинвазивными системами оценки фиброза, NFS является одной из наиболее надежных [14]. Данная диагностическая панель была разработана в процессе проведения многоцентрового исследования с участием 733 пациентов с НАЖБП, подтвержденной по биопсии печени [30]. Показатели 480 пациентов были использованы для разработки системы подсчета, а оставшиеся 253 пациента были взяты для проверки эффективности применения данной системы.

В системе NFS оценивается шесть переменных: возраст, уровень глюкозы в плазме венозной крови, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, содержание альбумина и соотношение АСТ / АЛТ в качестве независимых предикторов

выраженного фиброза печени [30]. При создании NFS применялся множественный логистический регрессионный анализ с включением вышеуказанных переменных. Были выделены два оптимальных диапазона, один из которых исключает наличие выраженного фиброза печени ($< -1,455$), а другой – констатирует его наличие у пациента ($> 0,766$).

Диагностическая значимость системы NFS была подтверждена в исследовании McPherson S. и соавторов, сравнивающим между собой ряд неинвазивных систем для оценки наличия выраженного фиброза печени: FIB-4, BARD, отношение АСТ / АЛТ и NFS, где последняя показала лучшие прогностические возможности с AUROC 0,81 (95% ДИ, 0,71-0,91) [14].

Система оценки ВААТ

Система оценки ВААТ является одной из первых прогностических панелей, разработанных специально для оценки риска формирования фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и НАЖБП. В данной диагностической панели применяются четыре переменные (индекс массы тела, возраст, уровень АСТ и триглицеридов в сыворотке крови), увеличение которых независимо коррелирует с наличием септального фиброза, подтвержденного при биопсии печени, как это было показано на примере ретроспективного анализа когорты из 93 пациентов [31].

Система оценки ВААТ представляет собой взвешенную сумму баллов по каждому из показателей: ИМТ ($\geq 28 = 1, < 28 = 0$), возраст пациента на момент проведения биопсии печени (≥ 50 лет = 1, $< 50 = 0$), уровень АСТ ($\geq 2N = 1, < 2N = 0$) и показатель триглицеридов в сыворотке крови ($\leq 1,7$ ммоль/л = 1, $> 1,7 = 0$). Итоговая сумма баллов может колебаться в пределах от 0 до 4. Сумма баллов равная 0 ассоциируется со 100% отсутствием признаков септального фиброза печени, при этом показатель площади под ROC-кривой составляет 0,84 [31].

Усиленный тест на фиброз печени (ELF)

Диагностическая система ELF-тест является упрощенным алгоритмом Оригинального европейского теста на фиброз печени [32, 33] и применима при различных хронических заболеваниях печени. В данную систему входит оценка содержания аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (P1NP), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 (ТИМП-1) и гиалуроновой кислоты.

Система ELF показала неплохие результаты в оценке выраженных стадий фиброза в печени ($\geq F3$) на когорте из 196 пациентов с показателем площади под ROC-кривой 0,90 (95% ДИ: 0,84-0,96). При этом пороговое значение в 0,3576 балла обладало чувствительностью 80% и специфичностью 90% при диагностике выраженного фиброза печени [33]. Аналогичные результаты были получены в педиатрической практике у детей с ожирением и НАЖБП [34].

Имеются сведения о том, что тест ELF является хорошим предиктором смертности от цирроза печени, формирующегося в исходе хронических заболеваний печени, включая НАЖБП [35].

По результатам экономического анализа применение сывороточной панели ELF оказалось наиболее рентабельным по сравнению с другими диагностическими панелями и методами визуализации, такими как эластография печени на аппарате «Фиброскан» или магнитно-резонансная эластография печени [36], что позволило включить использование данной системы оценки в современные европейские рекомендации по ведению больных с диффузными заболеваниями печени для скрининга фиброза печени. Однако в отечественной клинической практике этот метод не получил широкого распространения в связи с его недоступностью в большинстве регионов России.

Заключение

В настоящее время ведется поиск новых неинвазивных диагностических моделей для прогнозирования риска развития и прогрессирования фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП [37]. В проведенных нами исследованиях было показано, что диагностическую значимость в оценке фиброза печени могут иметь как клинические, так и лабораторные показатели. Согласно полученным результатам, наиболее информативными показателями, отражающими риск прогрессирования стадии фиброза F1 в стадию F2, оказались уровни липопротеидов низкой плотности, глюкозы, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и лептина в сыворотке крови. А вот увеличение размеров печени при физикальном осмотре, уровень систолического артериального давления, наличие нарушений углеводного обмена, значения соотношений АЛТ / АСТ и объем талии / объем бедер, а также сывороточные концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 являлись предикторами прогрессирования фиброза стадии F2 в стадию F3 [38].

Таким образом, проблема поиска неинвазивных высокоинформативных систем прогнозирования фиброзных изменений в печени у больных НАЖБП является очень актуальной, учитывая имеющиеся ограничения в рутинном применении биопсии печени и инструментальных методов диагностики фиброза, что заставляет вести поиск все новых и новых систем диагностики для выработки наиболее высококачественных и экономически рентабельных прогностических моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. *Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S.* NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34.
3. *Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D. et al.* Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol* 2014; 60: 110–117. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.011.
4. *Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al.* The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577–1586. doi: 10.1002/hep.28785.
5. *Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368.
6. *Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
7. *Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441–1447. doi: 10.1136/gut.2007.146019.
8. *Cichoz-Lach H., Celinski K., Prozorow-Król B. et al.* The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Sci. Monit.* 2012; 18: 735–740. doi: 10.12659/MSM.883601.
9. *Ruffillo G., Fassio E., Alvarez E. et al.* Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 160–163. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.028.
10. *Raszeja-Wyszomirska J., Szymank B., Qaeniczak M. et al.* Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 67. doi: 10.1186/1471-230X-10-67.
11. *Kaswala D.H., Lai M., Afdhal N.H.* Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1356–1364. doi: 10.1007/s10620-016-4079-4.

12. Calès P, Oberti F, Michalak S. *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373–1381. doi: 10.1002/hep.20935.
13. Calès P, Lainé F, Boursier J. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50: 165–173. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.035.
14. McPherson S, Stewart S.F, Henderson E. *et al.* Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59: 1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
15. Myers R.P., Benhamou Y., Imbert-Bismut F. *et al.* Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721–725. doi: 10.1097/01.aids.0000050827.06065.16.
16. Ratziu V, Massard J., Charlotte F. *et al.* Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6. doi: 10.1186/1471-230X-6-6.
17. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32–36. doi:10.1002/hep.21669.
18. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. *et al.* Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104–1112. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
19. Sun W., Cui H., Li N. *et al.* Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatology Res.* 2016; 46: 862–870. doi: 10.1111/hepr.12647.
20. Sumida Y., Yoneda M., Hyogo H. *et al.* Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2. doi: 10.1186/1471-230X-12-2.
21. Siddiqui M.S., Patidar K.R., Boyett S. *et al.* Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016; 36: 572–579. doi: 10.1111/liv.13054.
22. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
23. Adams L.A., George J., Bugianesi E. *et al.* Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1536–1543. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x.
24. Sheth S.G., Flamm S.L., Gordon F.D. *et al.* AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44–48. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x.
25. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P. *et al.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362. doi: 10.1002/hep.510300604.
26. McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. *et al.* Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 652–658. doi:10.1097/MEG.0b013e32835d72cf.
27. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J. *et al.* Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1825–1831. doi: 10.1007/s10620-015-3529-8.
28. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
29. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015; 63: 237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
30. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–854. doi: 10.1002/hep.21496.
31. Ratziu V., Giral P., Charlotte F. *et al.* Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117–1123. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70364-7.
32. Guha I.N., Parkes J., Roderick P. *et al.* Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455–460. doi: 10.1002/hep.21984.
33. Lichtigshagen R., Pietsch D., Bantel H. *et al.* The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013; 59: 236–242. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.016.
34. Nobili V., Parkes J., Bottazzo G. *et al.* Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 160–167. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.013.
35. Parkes J., Roderick P., Harris S. *et al.* Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59: 1245–1251. doi: 10.1136/gut.2009.203166.
36. Glen J., Floros L., Day C. *et al.* Guideline Development Group. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ* 2016; 354: i4428. doi: 10.1136/bmj.i4428.
37. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Доктор. Ру., Гастроэнтерология.* 2017; 2: 9–12.
38. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.А. *с соавт.* Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив.* 2016; 12: 78-84. doi: 10.17116/terarkh2016881262-68.

Аннотация

В представленном литературном обзоре проведен систематизированный анализ всех имеющихся на сегодняшний день неинвазивных оценочных систем прогноза формирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Проведен анализ преимуществ и органический каждой из имеющихся диагностических систем.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, диагностика.

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» Минздрава России; ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия; <http://orcid.org/0000-0002-7603-8481>;

Гаус Ольга Владимировна, к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, 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. Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (3):19-24.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 14.12.2017

Recent possibilities of non-invasive liver fibrosis forecast in patients with non-alcoholic fatty liver disease

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

In the presented literature review, a systematic analysis of all currently available noninvasive evaluation systems for the prediction of the formation of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease was performed. The analysis of the advantages and the limitation of each of the available diagnostic systems was carried out.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, diagnosis

REFERENCES

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S. NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34.
3. Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D. et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol* 2014; 60: 110–117. doi: 10.1016/j.jhep.2013.08.011.
4. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577–1586. doi: 0.1002/hep.28785.
5. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368.
6. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389–397.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
7. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441–1447. doi: 10.1136/gut.2007.146019.
8. Cichoz-Lach H., Celinski K., Prozorow-Król B. et al. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med. Sci. Monit.* 2012; 18: 735–740. doi: 10.12659/MSM.883601.
9. Ruffillo G., Fassio E., Alvarez E. et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 160–163. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.028.
10. Raszeja-Wyszomirska J., Szymaniak B., Qawniczak M. et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 67. doi: 10.1186/1471-230X-10-67.
11. Kaswala D.H., Lai M., Afzal N.H. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1356–1364. doi: 10.1007/s10620-016-4079-4.
12. Calès P., Oberti F., Michalak S. et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373–1381. doi: 10.1002/hep.20935.
13. Calès P., Lainé F., Boursier J. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; 50: 165–173. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.035.
14. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E. et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077.
15. Myers R.P., Benhamou Y., Imbert-Bismut F. et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721–725. doi: 10.1097/01.aids.0000050827.06065.16.
16. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6. doi: 10.1186/1471-230X-6-6.
17. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32–36. doi:10.1002/hep.21669.
18. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104–1112. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
19. Sun W., Cui H., Li N. et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol. Res.* 2016; 46: 862–870. doi: 10.1111/hepr.12647.
20. Sumida Y., Yoneda M., Hyogo H. et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2. doi: 10.1186/1471-230X-12-2.
21. Siddiqui M.S., Patidar K.R., Boyett S. et al. Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2016; 36: 572–579. doi: 10.1111/liv.13054.
22. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518–526. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
23. Adams L.A., George J., Bugianesi E. et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1536–1543. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x.
24. Sheth S.G., Flamm S.L., Gordon F.D. et al. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 44–48. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x.
25. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P. et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362. doi: 10.1002/hep.510300604.
26. McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 652–658. doi:10.1097/MEG.0b013e32835d72cf.
27. Goh G.B., Pagadala M.R., Dasarathy J. et al. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1825–1831. doi: 10.1007/s10620-015-3529-8.
28. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.

29. *European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J. Hepatol. 2015; 63: 237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.*
30. *Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45: 846–854. doi: 10.1002/hep.21496.*
31. *Ratziu V., Giral P., Charlotte F. et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology 2000; 118: 1117–1123. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70364-7.*
32. *Guha I.N., Parkes J., Roderick P. et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. Hepatology 2008; 47: 455–460. doi: 10.1002/hep.21984.*
33. *Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H. et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. J Hepatol 2013; 59: 236–242. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.016.*
34. *Nobili V., Parkes J., Bottazzo G. et al. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2009; 136: 160–167. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.013.*
35. *Parkes J., Roderick P., Harris S. et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. Gut 2010; 59: 1245–1251. doi: 10.1136/gut.2009.203166.*
36. *Glen J., Floros L., Day C. et al. Guideline Development Group. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. BMJ 2016; 354: i4428. doi: 10.1136/bmj.i4428.*
37. *Akhmedov V.A., Gaus O.V. Modern methods of noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Doctor Ru, Gastroenterologiya. 2017; 2: 9–12.*
38. *Livzan M.A., Akhmedov V.A., Krolevetz T.A. and al. Informativeness of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Terapevticheskiy archiv. 2016; 12: 78-84. doi: 10.17116/terarkh2016881262-68.*

Authors:

Akhmedov Vadim A., DSc, 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 Lenia street, Omsk, 644099, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-7603-8481>;

Gaus Olga V., PhD, 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, 644099, Omsk, Russia; <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. Recent possibilities of non-invasive liver fibrosis forecast in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2018; (3):19-24.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37-002-07

Поступила 16.01.2018

Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы)

А.А. Литвин¹, А.А. Филатов², С.И. Сычев¹, А.С. Прокопцов¹¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия; ²Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Введение

Острый панкреатит (ОП) является одной из наиболее тяжелых патологий системы пищеварения и приводит к значительному числу неблагоприятных исходов лечения гастроэнтерологической патологии [1, 2, 3, 4]. Особо остро стоит проблема своевременной диагностики и объективизации степени тяжести острого панкреатита, а также прогнозирования его исходов. Существующие «традиционные» шкалы определения тяжести острого панкреатита, такие как Ranson [5], Glasgow (Imrie) [6], SIRS [7], APACHE II [8] и прочие, хоть и являются ценными диагностическими критериями на госпитальном этапе, не полностью удовлетворяют требованиям практической медицины [9, 10]. Так, например, шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II требуют определения сложных показателей и параметров, выходящих за пределы возможностей приемных отделений госпиталей или небольших больниц в целом [10, 13, 14]. В свою очередь, системам Ranson и Glasgow для оценки тяжести течения ОП требуется не менее 48 часов, что приводит к задержке в оказании интенсивной терапии (так называемой «терапии обрыва») пациентам с тяжелым острым панкреатитом. А вот шкала APACHE II и вовсе создавалась для оценки состояния и прогноза лечения реанимационных пациентов в целом, а не специально для острого панкреатита, что также снижает ее диагностическую точность и специфичность. Отметим также Ревизованную классификацию ОП (Атланта 1992–2012 гг.), которая довольно хорошо себя показала в диагностике острого панкреатита и его осложнений, однако не решила проблему раннего (досуточного) выявления тяжелых форм болезни – для выставления диагноза тяжелого ОП требуется либо КТ ОБП, либо полиорганная недостаточность более 48 часов [11, 12].

Кроме того, с появлением новых критериев тяжести ОП, которые не учтены в «традиционных» диагностических системах, актуальность новых шкал предсказуемо повышается [10, 14]. В связи с этим врачи-исследователи разных стран продолжают работу над ранним выявлением тяжелых форм ОП с учетом появившихся современных возможностей диагностики и лечения. Причем на первый план к разрабатываемым диагностическим системам выносятся следующие требования:

- 1) простота в использовании и интерпретации результатов;
- 2) информативность;
- 3) надежность и достоверность, подтвержденная клиническими исследованиями в условиях практической медицины [15].

Целью статьи явился обзор литературы, посвященной новым диагностическим шкалам определения тяжести и прогнозирования острого панкреатита.

Подбор литературы был проведен за десятилетний период по электронным информационным базам данных PubMed с использованием строки поиска: Scoring [All Fields] and acute [All Fields] AND («pancreatitis» [MeSH Terms] or «pancreatitis»

[All Fields]) and («2008/02/20» [PDat]; «2018/02/20» [PDat]; а также eLibrary: «шкалы» и «острый панкреатит» в эти же сроки публикации. В ходе первоначального поиска были отобраны 208 публикаций в базе данных PubMed и 104 в базе данных eLibrary.

По результатам проведенной обработки и анализа найденных статей выявлен ряд современных диагностических систем прогнозирования тяжелого острого панкреатита.

Brown A. et al. (2007) опубликовали статью с оценкой шкалы Ranc 3, предложенной ими для диагностики тяжести ОП [16]. На клиническом материале, состоящем из 393 случаев ОП, были вычислены коэффициенты отношения правдоподобия для каждого возможного фактора риска тяжелого ОП. В итоге в шкалу Ranc 3 вошли три наиболее информативных критерия: уровень гематокрита сыворотки крови более 44%, индекс массы тела более 30 кг/м² и наличие плеврального выпота при выполнении рентгенографии грудной клетки. Авторы изучили эффективность предложенной ими шкалы на клиническом материале, состоящем из 238 пациентов с ОП. По их данным, шкала Ranc 3 проста и удобна для прогнозирования тяжелого ОП. Уровень гематокрита сыворотки крови оказался самым информативным критерием тяжелого ОП. А комбинация из указанных трех предикторов явилась прогностически самой точной для определения тяжелых форм острого панкреатита [16].

Singh V.K. et al. (2009), используя метод регрессионного анализа с помощью «дерева решений», разработали клиническую систему оценки тяжести острого панкреатита BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) [17]. Система подсчета баллов была получена по данным, собранным в результате анализа 17992 случаев ОП из 212 больниц в 2000–2001 годах. Новая оценочная шкала была подтверждена при обработке 18256 случаев ОП, собранных из 177 больниц в 2004–2005 годах. Проведенный анализ выявил пять наиболее информативных переменных для определения тяжести ОП и прогнозирования внутрибольничной смертности: уровень мочевины крови >25 ммоль/л, нарушение сознания, SIRS (ССВО), возраст >60 лет, наличие плеврального выпота. Показатели оценивались в первые сутки пребывания пациента в стационаре. Летальность варьировала от 20% и более в группе с самым высоким риском летальности до менее 1% в группе с наименьшим риском. Точность определения тяжести острого панкреатита была сопоставима с APACHE II – AUC BISAP составил 0,82 (95% ДИ от 0,79 до 0,84), AUC APACHE II – 0,83 (95% ДИ от 0,80 до 0,85) [17].

В 2011 году группой исследователей из Каролинского университета (Швеция) опубликованы результаты изучения информативности предложенной ими шкалы HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score). Авторы на основании анализа данных о всех госпитализированных пациентах (531 больной) с

острым панкреатитом за период с 2004 по 2009 год выявили наибольшую информативность следующих критериев – тяжесть перитонита, уровень гематокрита и уровень сывороточного креатинина. Специфичность шкалы HAPS для прогнозирования нетяжелого острого панкреатита составила 96,3% (95% ДИ 81,0–99,9) с соответствующим положительным прогностическим значением 98,7% (95% ДИ 93,1–100). По мнению авторов, шкала HAPS – это информативный способ выявления нетяжелого острого панкреатита и может быть дополнительным инструментом в клинической дифференцировке различных форм ОП на ранних сроках [18].

Andersson B. et al. (2011) из 23 потенциальных показателей тяжести ОП с помощью искусственных нейронных сетей (ИНС), которые в настоящее время получают большое распространение в анализе Big Data, отобрали шесть наиболее информативных параметров: продолжительность болевого приступа, уровень креатинина крови, гемоглобин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), частота сердечных сокращений (ЧСС) и лейкоциты крови. 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. 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, 2) и 0,63 (0,50–0,76) при оценке тяжести острого панкреатита с помощью APACHE II (P<0,001, 2). Авторы заключили, что разработанная ими шкала на основании полученных при поступлении пациента в стационар данных является достаточно точной для определения тяжести и прогнозирования исходов ОП [19].

Международной исследовательской группой во главе с E. de Madaria в настоящее время изучается информативность шкалы PROMISE (Patient Reported Outcomes in the acute pancreatitis) [20]. Эта шкала сформирована на основании симптомов-жалоб самих пациентов с острым панкреатитом. Участники исследования PROMISE изучают две гипотезы:

- 1) на основании субъективных жалоб пациента возможно определить тяжесть ОП согласно Ревизованной классификации ОП (Атланта 2012): тяжелый, среднетяжелый и легкий ОП;
- 2) увеличение баллов по шкале PROMISE коррелирует с последующим уменьшением качества жизни, оцениваемой с помощью системы EORTC-30 QoL [20]. Переменными для PROMISE Study являются следующие жалобы больных:

- опоясывающие боли в животе;
- вздутие живота;
- диспепсия;
- не отхождение стула, газов;
- тошнота и/или рвота;
- жажда;
- общая слабость.

Каждый элемент шкалы оценивается по 10-балльной шкале в течение суток от момента госпитализации: от 0 – отсутствие симптома до 10 – максимальная выраженность симптома.

Шкала PROMISE является практическим применением принципов PROMs. PROMs (Patient Reported Outcomes Methods – методы оценки исходов заболевания на основе ответов пациента) определяется как любой отчет о жалобах и состоянии пациента без интерпретации врачом-исследователем. В системе PROMs пациент рассматривается как субъект лечебного процесса. Данные о состоянии пациента поступают непосредственно от него самого. Суть данного подхода заключается в отсутствие всякого рода вмешательств в обработку данных о тяжести состояния пациента [21]. На первом этапе исследования PROMISE был сформирован перечень основных жалоб пациента в соответствии с принципами PROMs. Исследовательской

группой были учтены симптомы острого панкреатита, которые больше всего беспокоили пациентов. На втором этапе исследования, в котором принимают участие авторы статьи, изучается применимость этой шкалы на примере международной когорты пациентов. Дизайн исследования представляет собой проспективное международное многоцентровое исследование. Предметом исследования являются все пациенты, поступившие с острым панкреатитом в участвующие в исследовании центры и соответствующие критериям включения. При этом сбор переменных имеет ряд особенностей. Пациент включается в выборку в течение первых 24 часов от момента госпитализации в стационар. После получения информированного согласия проводится оценка анамнеза и клинической картины заболевания. Шкала PROMISE определяется при поступлении пациента в приемное отделение, в первые 24 часа госпитализации, затем спустя 48 часов, далее на 5 сутки, на 7, 12–15 сутки, 16–30 сутки, затем спустя 15 суток (± 2 суток) после выписки (вместе со шкалой EORTC QLQ-C30).

Шкала PROMISE имеет ряд как преимуществ, так и недостатков. С одной стороны, на достоверность результатов, полученных с помощью шкалы PROMISE, могут влиять как немотивированная аггравация, так и отрицание или уменьшение выраженности каких-либо жалоб. С другой стороны, использование шкалы является максимально простым, не требует специального обучения и проведения дополнительных клинико-лабораторных исследований. Использование данной шкалы, возможно, позволит сократить длительность определения тяжести ОП и может стать хорошим дополнением к стандартной диагностике. При подтверждении в ходе исследования информативности шкалы ее можно будет использовать для оценки эффективности новых методов лечения острого панкреатита. Кроме того, очевидным достоинством данного подхода к диагностике заболевания является переход пациента из объекта в субъект лечебного процесса. Пациент сам «устанавливает» тяжесть своего состояния, что в ряде случаев может помочь установить более прочные и доверительные отношения между пациентом и лечащим врачом, а также повысить приверженность пациента лечению [20, 21]. Предварительные результаты исследования позволяют заключить, что шкала PROMISE, составленная на основании жалоб пациентов с острым панкреатитом, может использоваться в качестве количественного показателя в оценке тяжести ОП и эффективности его лечения, а также в оценке прогноза качества жизни пациентов.

Papachristou G.I. et al. (2017) создали многоцентровой международной консорциум для полномасштабного изучения острого панкреатита и разработки платформы для будущих рандомизированных клинических исследований у больных ОП. В 2014 году был сформирован регистр пациентов с ОП для изучения новых методов лечения – APPRENTICE (Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience) [22]. Были разработаны подробные интернет-опросники для проспективного сбора информации по всем ключевым пунктам диагностики и лечения ОП. В исследовании участвуют 20 клиник (8 в США, 5 в Европе, 3 в Южной Америке, 2 в Мексике и 2 в Индии), проспективно зарегистрированы 509 пациентов с ОП. Исследование APPRENTICE продемонстрировало возможность и необходимость создания большого проспективного, многоцентрового реестра пациентов для изучения ОП. Анализ собранных данных может обеспечить более глубокое понимание проблемы острого панкреатита и будет служить хорошей платформой для рандомизированных клинических исследований [22].

Венгерский панкреатологический клуб в 2015 году инициировал проспективное многоцентровое когортное исследование EASY (Early Achievable Severity) [23]. Цель исследования

– разработать простую и точную систему клинического скрининга и дифференциальной диагностики острого панкреатита, которая может использоваться даже в небольших больницах с ограниченным доступом к диагностическим возможностям. Основной особенностью исследования является попытка рандомизации пациентов с острым панкреатитом по доступным клиническим и лабораторным параметрам в первые часы от момента поступления в стационар (не позднее 6–12 часов). Причем первостепенной задачей ставится диагностирование как раз тяжелого острого панкреатита, при котором исход заболевания и смертность зависят именно от правильно начатой как можно более ранней интенсивной терапии. В качестве исходных параметров было взято 29 клинических и лабораторных критериев:

- анамnestические – острый панкреатит в анамнезе, употребление алкоголя, нарушения жирового обмена, курение, сопутствующие заболевания;

- физикальные – возраст, ИМТ, болезненность или напряжение брюшной стенки, ЧСС, температура тела, частота дыхания, артериальное давление крови, уровень сознания по шкале Глазго;

- лабораторные – лейкоциты крови, гематокрит, глюкоза крови, мочевины, креатинин, натрий крови, калий крови, кальций крови, скорость клубочковой фильтрации, С-РБ, амилаза крови, АСТ, альбумин, ЛДГ;

- визуализационные – плевральный выпот или инфильтрация легочной ткани, свободная жидкость в брюшной полости.

Из перечисленных параметров на первом этапе исследования (900 пациентов) будут валидизированы 5–10 наиболее информативных и прогностических значимых показателей. На втором этапе с помощью отобранных параметров будет проспективно проведена стратификация 300 новых пациентов с ОП, а затем сопоставлены прогнозируемые результаты течения заболевания с помощью EASY и реальные клинические исходы. Разрабатываемый индекс EASY имеет высокий потенциал для практического применения и может дать возможность простой и доступной стратификации пациентов с ОП [23].

Обсуждение

В литературе существует достаточно много исследований, сравнивающих эффективность традиционных шкал оценки тяжести ОП [24, 25, 26]. В одной из последних публикаций Cho J.H. et al (2015) ретроспективно проанализировали проспективно собранные клинические данные у 161 пациента с ОП и сравнили точность следующих шкал: Ranson, APACHE II, BISAP, CTSI, а также уровень С-реактивного белка (полученного в течение 24 часов от момента госпитализации (CRP24) [21]. Прогностическая точность каждой системы подсчета была измерена с помощью AUC ROC – площади под ROC-кривой. У 21 (13%) больного с ОП был определен тяжелый ОП, 3 пациента (2%) умерли. Статистически значимый порог разделения (cut off) для диагностики тяжелого острого панкреатита был определен следующим образом: Ranson \geq 3, BISAP \geq 2, APACHE-II \geq 8, CTSI \geq 3 и CRP24 \geq 21,4. AUC для Ranson составила 0,69 (95% ДИ 0,62–0,76), для BISAP – 0,74 (95% ДИ 0,66–0,80), для APACHE-II – 0,78 (95% ДИ 0,70–0,84), для CTSI – 0,69 (95% ДИ 0,61–0,76), для CRP24 – 0,68 (95% ДИ 0,57–0,78). Шкала APACHE-II, по данным авторов, продемонстрировала наивысшую точность для прогнозирования тяжелого ОП, однако статистически значимых парных различий между APACHE-II и другими системами оценки, включая CRP24, не наблюдалось. Таким образом, различные шкалы продемонстрировали схожую прогностическую точность для определения тяжести острого панкреатита. По мнению авторов, для повышения точности прогнозирования

тяжести ОП необходима разработка шкалы-модели, построенной на новых принципах [27].

Задача определения тяжести острого панкреатита особо остро стоит на уровне приемного отделения. Kuo D.C. et al. (2015) оценили эффективность традиционных и некоторых новых систем прогнозирования тяжести ОП в приемном отделении [28]. Авторы сравнили шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II, CTSI, BISAP, Panc 3, HAPS, Japan Severity Score (JSS), а также некоторые возможные предикторы в виде одной переменной. Эти параметры могут быть использованы для стратификации пациентов с ОП, поступивших в приемное отделение. По данным авторов, новые системы оценки тяжести ОП, такие как BISAP, Panc 3, HAPS и JSS могут эффективно использоваться для прогнозирования тяжести ОП и даже несколько превосходят ранее предложенные «традиционные» шкалы Ranson, Glasgow, APACHE II. Однофакторные предикторы, такие как гематокрит сыворотки крови, мочевины крови, признаки легочной инфильтрации по данным рентгенографии, С-реактивный белок и прокальцитонин хорошо коррелируют с тяжестью ОП. По данным авторов, требуются дальнейшие исследования по выявлению информативных сочетаний различных предикторов тяжести ОП, особо необходимых на уровне приемного отделения для решения тактических вопросов – амбулаторного лечения для части пациентов с легким ОП, госпитализации в стационар больных с ОП средней тяжести, направление в отделение интенсивной терапии пациентов с тяжелым ОП [28]. Системы оценки BISAP, HAPS и предикторы с одной переменной могут помочь в принятии решений из-за их простоты использования и применимости в течение первых 24 часов.

Таким образом, в настоящее время идет интенсивный поиск новых путей стратификации ОП. Подключаются возможности искусственного интеллекта [14, 29, 30, 31], используются технология Big Data в виде объединения большого массива данных многоцентровых исследований (APPRENTICE) [22, 32, 33], изучается технология PROMs (Patient Reported Outcome Measures) – оценка тяжести заболевания на основании жалоб больного (PROMISE Study) [20, 21], используются данные и традиции отдельных регионов для поиска наиболее информативных критериев тяжести ОП (EASY Study – многоцентровое исследование в странах Центральной и Восточной Европы под руководством Венгерского панкреатологического клуба) [23].

Заключение

В настоящее время в медицинской литературе представлено большое число как традиционных, так и новых шкал оценки тяжести острого панкреатита. Продолжающийся поиск новых моделей дифференциальной диагностики различных форм данного заболевания свидетельствует об отсутствии простой и универсальной оценочной методики, полностью удовлетворяющей требованиям практической медицины. Вместе с тем, многоцентровые клинические исследования по разработке современных прогностических и диагностических систем, в том числе EASY и PROMISE, в которых мы принимаем участие, позволяют позитивно оценивать перспективы выявления эффективных путей стратификации острого панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beger H.G., Warshaw A.L., B chler M.W., Kozarek R.A., Lerch M.M., Neoptolemos J.P. et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. John Wiley and Sons Ltd., 2009.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul–Aug; 13(4 Suppl 2): e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.

3. *Beger H.G., Buchler M.* Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management. Springer Science&Business Media, 2012.
4. *Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.А.* Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: ВИДАР, 2013.
5. *Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C.* Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul; 139 (1): 69–81.
6. *Blamey S.L., Imrie C.W., O'Neill J., Gilmour W.H., Carter D.C.* Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984; 25 (12): 1340–1346.
7. *Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Mortele K.J. et al.* Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7 (11): 1247–1251.
8. *Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
9. *Wu B.U., Johannes R.S., Sun X., Tabak Y., Conwell D.L., Banks P.A.* The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008; 57 (12): 1698–703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
10. *Chauhan S., Forsmark C.E.* The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 443–445.
11. *Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G. et al.* Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
12. *Mounzer R., Langmead C.J., Wu B.U., Evans A.C., Bishehsari F., Muddana V. et al.* Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012; 142 (7): 1476–82; quiz e15-16.
13. *Kuo D.C., Rider A.C., Estrada P., Kim D., Pillow M.T.* Acute Pancreatitis: What's the Score? *J. Emerg. Med.* 2015; 48 (6): 762–70. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018.
14. *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.
15. *Литвин А.А., Литвин В.А.* Системы поддержки принятия решений в хирургии. *Новости хирургии.* 2014; (1): 96–100.
16. *Brown A., James-Stevenson T., Dyson T., Grunckenmeier D.* The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (9): 855–858.
17. *Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Johannes R.S. et al.* A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (4): 966–971.
18. *Oskarsson V., Mehrabi M., Orsini N., Hammarqvist F., Segersvärd R., Andrén-Sandberg A. et al.* Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2011; 11 (5): 464–468.
19. *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): 328–335. doi: 10.1159/000327903.8.
20. *The PROMISE Study.* Точка доступа: <https://promisepancreatitis.com/> Дата доступа: 20.02.18.
21. *International Alliance of Patients' Organizations.* What is Patient-centred Health Care? A Review of Definitions and Principles. 2nd ed. London: IAPO; 2007; 1–34.
22. *Papachristou G.I., Machicado J.D., Stevens T., Goenka M.K., Ferreira M., Gutierrez S.C. et al.* Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30 (1): 106–113. doi: 10.20524/aog.2016.0109.
23. *Hritz I., Hegyi P.* Early Achievable Severity (EASY) index for simple and accurate expedite risk stratification in acute pancreatitis. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2015; 24 (2): 177–182. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.242.easy.
24. *Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Sliwka A. et al.* Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 435–441; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
25. *Lee K.J., Kim H.M., Choi J.S., Kim Y.J., Kim Y.S., Cho J.H.* Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas.* 2016; 45 (1): 46V50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000433.
26. *Park J.Y., Jeon T.J., Ha T.H., Hwang J.T., Simm D.H., Oh T.H. et al.* Bed-side index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2013; 12 (6): 645–650.
27. *Cho J.H., Kim T.N., Chung H.H., Kim K.H.* Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (8): 2387–2394. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2387.
28. *Kuo D.C., Rider A.C., Estrada P., Kim D., Pillow M.T.* Acute Pancreatitis: What's the Score? *J. Emerg. Med.* 2015; 48 (6): 762–770. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018.
29. *Hong W.D., Chen X.R., Jin S.Q., Huang Q.K., Zhu Q.H., Pan J.Y.* Use of an artificial neural net-work to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 (1): 27–31.
30. *Лутфарахманов И.И., Миронов П.И.* Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом. *Практическая медицина.* 2016; 5 (97): 21–24.
31. *Fei Y., Hu J., Li W.Q., Wang W., Zong G.Q.* Artificial neural networks predict the incidence of por-tosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 (3): 439–445. doi: 10.1111/jth.13588.
32. *Castaneda C., Nalley K., Mannion C., Bhattacharyya P., Blake P., Pecora A. et al.* 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.
33. *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.

Аннотация

Статья является обзором литературы по новым системам оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита. Авторы приводят современные литературные данные об эффективности различных новых шкал, а также сведения о разработанных системах, проходящих клиническую проверку информативности в определении тяжести острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, шкалы оценки тяжести, стратификация, прогнозирование.

Сведения об авторах:

Литвин Андрей Антонович, д.м.н., 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;

Филатов Александр Анатольевич, УЗ «Гомельская областная клиническая больница»; ул. Братьев Лизюковых, д. 5 Гомель, 246029, Беларусь;

Сычев Сергей Игоревич, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»; ул. А. Невского, д. 14, Калининград, 236016, Россия;

Прокопцов Александр Сергеевич, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»; ул. А. Невского, д. 14, Калининград, 236016, Россия.

Для контактов:

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

Как цитировать:

Литвин А.А., Филатов А.А., Сычев С.И., Прокопцов А.С. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (3): 25-30.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 16.01.2018

New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis (review)

A.A. Litvin¹, A.A. Filatov², S.I. Sychev¹, A.S. Prokoptsov¹¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia; ²Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

The article is a review of the literature on new systems for assessing severity and predicting the outcomes of acute pancreatitis. The authors cite current literature data on the effectiveness of various new scales, as well as information on developed systems that undergo a clinical information test in determining the severity of acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, gravity scales, stratification, prognosis.

REFERENCES

1. Beger H.G., Warshaw A.L., Büchler M.W., Kozarek R.A., Lerch M.M., Neoptolemos J.P. et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. John Wiley and Sons Ltd., 2009.
2. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013 Jul–Aug; 13(4 Suppl 2): e1-15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
3. Beger H.G., Buchler M. Acute Pancreatitis: Research and Clinical Management. Springer Science&Business Media, 2012.
4. Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A., Grishin A.A. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. M.: VIDAR, 2013. Russian.
5. Ranson J.H., Rifkind K.M., Roses D.F., Fink S.D., Eng K., Spencer F.C. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul; 139 (1): 69–81.
6. Blamey S.L., Imrie C.W., O'Neill J., Gilmour W.H., Carter D.C. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984; 25 (12): 1340–1346.
7. Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Mortele K.J. et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7 (11): 1247–1251.
8. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13 (10): 818–829.
9. Wu B.U., Johannes R.S., Sun X., Tabak Y., Conwell D.L., Banks P.A. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008; 57 (12): 1698–703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
10. Chauhan S., Forsmark C.E. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 443–445.
11. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
12. Mounzer R., Langmead C.J., Wu B.U., Evans A.C., Bishehsari F., Mudrana V. et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012; 142 (7): 1476–82; quiz e15-16.
13. Kuo D.C., Rider A.C., Estrada P., Kim D., Pillow M.T. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J. Emerg. Med.* 2015; 48 (6): 762–70. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018.
14. Litvin A.A., Zharikov O.G., Kovalev V.A. Decision support system for predicting and diagnosing infected pancreatic necrosis. *Vrach i informatsionnyye tekhnologii.* 2012; (2): 54–63. Russian.
15. Litvin A.A., Litvin V.A. Decision support systems in surgery. *Novosti khirurgii.* 2014; (1): 96–100. Russian.
16. Brown A., James-Stevenson T., Dyson T., Grunckenmeier D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41 (9): 855–858.
17. Singh V.K., Wu B.U., Bollen T.L., Repas K., Maurer R., Johannes R.S. et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (4): 966–971.
18. Oskarsson V., Mehrabi M., Orsini N., Hammarqvist F., Segersvärd R., Andrén-Sandberg A. et al. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2011; 11 (5): 464–468.
19. 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): 328–335. doi: 10.1159/000327903.8.
20. The PROMISE Study. Точка доступа: <https://promisepancreatitis.com/> Дата доступа: 20.02.18.
21. International Alliance of Patients' Organizations. What is Patient-centred Health Care? A Review of Definitions and Principles. 2nd ed. London: IAPO; 2007; 1–34.
22. Papachristou G.I., Machicado J.D., Stevens T., Goenka M.K., Ferreira M., Gutierrez S.C. et al. Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30 (1): 106–113. doi: 10.20524/aog.2016.0109.
23. Hritz I., Hegyi P. Early Achievable Severity (EASY) index for simple and accurate expedite risk stratification in acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 24 (2): 177–182. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.242.easy.
24. Papachristou G.I., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M.K., Slika A. et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 435–441; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
25. Lee K.J., Kim H.M., Choi J.S., Kim Y.J., Kim Y.S., Cho J.H. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas.* 2016; 45 (1): 46V50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000433.
26. Park J.Y., Jeon T.J., Ha T.H., Hwang J.T., Sinn D.H., Oh T.H. et al. Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2013; 12 (6): 645–650.
27. Cho J.H., Kim T.N., Chung H.H., Kim K.H. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (8): 2387–2394. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2387.
28. Kuo D.C., Rider A.C., Estrada P., Kim D., Pillow M.T. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J. Emerg. Med.* 2015; 48 (6): 762–770. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.018.

29. *Hong W.D., Chen X.R., Jin S.Q., Huang Q.K., Zhu Q.H., Pan J.Y.* Use of an artificial neural net-work to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68 (1): 27–31.
30. *Lutfarakhmanov I.I., Mironov P.I.* Modern ways of predicting the development of sepsis in patients with severe acute pancreatitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2016; 5 (97): 21–24. Russian.
31. *Fei Y., Hu J., Li W.Q., Wang W., Zong G.Q.* Artificial neural networks predict the incidence of por-tosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 (3): 439–445. doi: 10.1111/jth.13588.
32. *Castaneda C., Nalley K., Mannion C., Bhattacharyya P., Blake P., Pecora A.* et al. 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.
33. *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.

Authors:

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

Filatov Aleksandr A., Gomel Regional Clinical Hospital, 5 Br. Lizyukovyh str., Gomel, 246029, Belarus;

Sychev Sergey I., Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo str., Kaliningrad, 236016, Russia;

Prokoptsov Aleksandr S., Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 A. Nevskogo str., Kaliningrad, 236016, Russia.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Litvin A.A., Filatov A.A., Sychev S.I., Prokoptsov A.S. New systems for assessing severity and predicting outcomes of acute pancreatitis (review). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3): 25-30.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37-002.2-008.87-008.9-036

Поступила 21.09.2017

Значение микробиоты в патогенезе метаболических расстройств и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите

Т.Н. Христич

Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

Желудочно-кишечный тракт человека представляет собой область интенсивной бактериальной колонизации. В пищеварительном тракте человека в норме «проживают» от 300 до 500 видов бактерий, причем микробный пейзаж значительно отличается в проксимальных отделах тонкой кишки от дистальных. Так, в проксимальных отделах преобладают грамположительные аэробные бактерии, а в дистальных отделах чаще локализуются грамотрицательные бактерии. У 30% здоровых людей тощая кишка считается почти стерильной. Заселение микроорганизмами увеличивается по направлению к ободочной кишке. Микрофлора фекального типа (энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов) появляется только в дистальном отделе подвздошной кишки [29].

Надо подчеркнуть, что имеется два основных типа анаэробов, в основном заселяющих пищеварительный тракт – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в несколько меньшем количестве присутствуют представители *Actinobacteria*. Данные типы рассматриваются как доминирующие в кишечной микробиоте. Факультативные анаэробы (кишечная палочка и другие) по распространенности являются следующими. Третья группа микроорганизмов (транзиторные) считается наиболее нестабильной. Качественный и количественный состав ее изменяется под влиянием многих факторов, включая питание, заболевания, прием лекарственных препаратов.

Микробный пейзаж кишечника является относительно постоянным. Считается, что стабильность определяется состоянием кишечной иммунной системы. При этом генотип хозяина куда важнее диеты, возраста, образа жизни, особенно относительно формирования инсулинорезистентности и может передаваться по определенному типу наследования [10]. Кроме того, на стабильность микробного пейзажа влияет тип родов, характер вскармливания, санитарно-гигиенические особенности среды обитания, применение антибактериальной терапии.

В течение жизни состав микробиоты изменяется под влиянием ряда внешних факторов. К ним относятся:

- микроорганизмы, попадающие в кишечник с пищей;
- количество, химический состав и доступность пищевых веществ;
- время кишечного транзита, дискинезы;
- уровень секреции пищеварительных ферментов;
- иммунологические и генетические факторы;
- оксидативный стресс;
- контакт с ксенобиотиками;
- наличие антимикробных субстанций.

У каждого вида микроорганизмов имеется своя специализация, отражающаяся в соответствующих локусах геномов, так называемых PULs (локусы утилизации полисахаридов). Установлено значение генетических особенностей разных видов *Bacteroidetes spp.* и влияние диеты на состав кишечной микрофлоры (в том числе суrowой). Отмечена способность бактерий

рода *Lactobacillus spp.* улучшать функцию кишечного барьера, ингибировать патогены, регулировать массу тела и стимулировать иммунную систему. Указанные свойства обеспечивают достаточность колонизационных свойств лактобацилл и бифидобактерий. Однако известны случаи бактериемии, которая вызывается *Lactobacillus spp.* у пациентов с иммуносупрессией (в том числе при СПИДе). В перспективе планируются исследования по изучению взаимосвязей бактерий рода *Bacillus* с энтероцитами, акцентируя внимание на действии малых пептидов, продуцируемых растущими бактериями (в том числе и при хроническом панкреатите).

Необходимо отметить, что у каждого индивидуума насчитывается как минимум около 160 видов бактерий, установлено, что состав микробиоты не только прокариотический. У взрослых людей в фекальных порциях выявляются и грибы (*Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Считается, что они участвуют в регуляции местного иммунитета слизистой кишечника и принимают участие в пищеварении.

У здоровых людей микрофлора кишечника поддерживается уровнем рН хлористоводородной кислоты в желудке, активностью секреторной функции ПЗ, желчного пузыря, моторикой тонкой и толстой кишки. Нарушение этих механизмов при хроническом панкреатите могут формировать развитие и персистенцию синдрома интенсивного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Изменяется спектр микроорганизмов в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. Поэтому в последнее десятилетие пристальное внимание привлекает вопрос о роли нарушений микробиоты в патогенезе хронического панкреатита, рака поджелудочной железы, печени, а также вопрос о значении отдельных микроорганизмов в патогенезе пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника и других заболеваний внутренних органов. Состоянию барьерной функции кишечника придается при этом большое значение, поскольку она обеспечивает состояние здоровья человека [5].

Считается, что одной из причин возникновения синдрома интенсивного бактериального роста, нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия, мальабсорбция) является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы и трофологическая недостаточность. В свою очередь, трофологическая недостаточность коррелирует с выраженностью гипотрофии эндокринного аппарата поджелудочной железы и уровнем секреции инсулина при хроническом панкреатите. К развитию СИБР отношение имеют и желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, дуоденостаз, антибиотикотерапия, хронический запор (в том числе при сопутствующем сахарном диабете, который может иметь двойное происхождение – вследствие ожирения, одним из механизмом которого является СИБР, дисбиоз толстой кишки и вследствие фиброза эндокринного аппарата железы).

Важнейшими составляющими в формировании дисбиоза толстой кишки при хроническом панкреатите является не только кишечная микрофлора, но и слизистая оболочка гастроинтестинального тракта, нарушение микроциркуляции, измененная реакция иммунной и нейроэндокринной систем при включении в реакцию хронического системного воспаления, инициированного панкреатитом и способствующего повышению проницаемости кишечника. В свою очередь, дисбиоз поддерживает иммунные и метаболические нарушения у больных хроническим панкреатитом.

Существуют факторы риска развития хронического панкреатита и рака поджелудочной железы, где микробиому человека принадлежит существенная роль. К примеру, состояние микрофлоры ротовой полости и инфицирование *H.pylori* определяет экспрессию данной флоры ацинарным клеткам поджелудочной железы. Важно, что микробиом слюны может служить и маркером в диагностике рака железы. Установлены связь пародонтоза, воспаления десен, вызванного инфекцией ротовой полости, с развитием рака поджелудочной железы (особенно у злостных курильщиков).

Известно, что мукозная флора желудка (М-микрофлора), формируя его микробиоценоз, может участвовать в развитии панкреатита и других гастроэнтерологических заболеваний (хронического гастрита, гастроуденита, язвенной болезни, играющих определенную роль в развитии и прогрессировании хронического панкреатита). Я.С. Циммерман и соавт. (2016) показали, что при язвенной болезни у 69,4% пациентов течение характеризуется ростом микрофлоры в виде ассоциаций. Установлено, что наравне с *H.pylori* в достаточном количестве находятся лакто- и бифидобактерии, *Peptostreptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* выявлены у 9,5% пациентов, *Corynebacterium spp.* и *Neisseria spp.* – у 7,1%, а другая М-микрофлора составила 38,1% случаев. Характерно, что при рецидиве пептической язвы в перилуцерозной зоне формировалась М-микрофлора с высокой ферментативной активностью (в том числе уреазной) и цитотоксической активностью с превалированием стрептококков (67,7%), стафилококков (62,5%), энтеробактерий (46,9%), бактериоидов (43,7%), грибов рода *Candida spp.* (40,6%) [8]. Следовательно, многочисленная М-флора, имеющая ферментативные и цитотоксические свойства, колонизируют антральный отдел желудка при хроническом гастрите и перилуцерозную зону при пептической язве наравне с *H.pylori*, что может изменять микробный пейзаж и тонкой кишки (в том числе и при коморбидности с хроническим панкреатитом). Подтверждением такого предположения может служить работа Л.А. Ярошенко (2015), где была показана роль СИБР в патогенезе прогрессирования клиники хронического панкреатита при коморбидности с хроническим бронхитом (при этом значение имела гемолитическая кишечная палочка). По данным водородного дыхательного теста, СИБР был диагностирован в 80% случаев билиарного панкреатита и в 92,5% случаев алкогольного ХП [9].

Исходя из вышесказанного, отрицательным фактором, влияющим на процессы пищеварения и усиливающим билиарную и панкреатическую недостаточность при хроническом панкреатите, является наличие СИБР в тонкой кишке. Происходит это вследствие нескольких причин [1]:

- наличия не переваренных пищевых ингредиентов в полости кишечника (что является питательной средой для микробной флоры);
- дефицита желчных кислот (они владеют антимикробным действием);
- снижения пула свободных жирных кислот, образующихся при гидролизе липидов и имеющих бактерицидную функцию [20].

СИБР усиливает нарушения процессов полостного пищеварения благодаря разрушению панкреатических ферментов в полости кишки под действием бактериальных токсинов, усиливая в пристеночном слое ее ферментативную недостаточность. Кроме того, токсины снижают активность мембранных ферментов, в результате чего страдает и мембранное пищеварение. Микробная колонизация двенадцатиперстной кишки и других отделов тонкой кишки может сопровождаться деконъюгацией желчных кислот и дуоденальной гипертензией, нарушающими нормальный отток желчи и панкреатического сока с повышением риска их инфицирования. Соответственно, нарушение процесса эмульгирования жиров и стеаторея усиливаются. В результате может возникать диарея, обусловленная метеоризмом, осмотическим и кинетическим компонентом (вследствие секреторного воздействия бактериальных токсинов) [12, 31].

В развитии и прогрессировании СИБР при билиарных и других вариантах хронического панкреатита значение имеют нарушения местного иммунитета [16]. Однако значение его изучено недостаточно. Это связано со сложностью биопсии органа, протеолизом иммуноглобулинов в панкреатическом секрете. Результаты определения концентрации иммуноглобулинов в панкреатическом секрете неоднозначны, точно так же, как и в крови. С одной стороны, имеются данные о практически полном отсутствии в панкреатическом секрете секреторного IgA, а с другой – предлагается использовать данный показатель в качестве диагностического критерия, учитывая существенное повышение его показателей [18].

Доказано, что СИБР и дисбиоз толстой кишки при хроническом панкреатите создают условия для повышения риска различных проявлений трофологической недостаточности и быстрой прогрессирования заболевания [2]. Развитие трофологической недостаточности является следствием сниженной внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы, при которой нарушается синтез и секреция пищевых ферментов, гормонов, регулирующих обмен углеводов, жиров и белков. Нарушения периода взаимодействия между гидролизом нутриентов и их абсорбцией ведут к возникновению тяжелых последствий в обмене веществ. Особенно опасен дефицит такой аминокислоты, как таурин. Таурин повышает холесекреторную функцию и конъюгацию токсических желчных кислот, предупреждает печеночные процессы в печени путем задержки калия внутриклеточно и способствует процессу репарации, участвуя в синтезе белков. То есть у пациентов с хроническим панкреатитом дефицит таурина нарушает гидролиз жиров, белков и определяет степень мальдигестии наряду с дисбиотическими процессами. К тому же дефицит таурина оказывает негативное влияние на психическое состояние пациентов.

Микробы могут влиять и на формирование пищевого поведения с использованием оси «микробиом-кишка-мозг». Они синтезируют точные аналоги гормонов млекопитающих, принимающих участие в настроении и поведенческих реакциях. Серотонин, как «гормон радости», является, преимущественно, продуктом кишечника [22]. Можно выделить еще одно свойство кишечной микрофлоры – способность синтезировать гормоны, регулирующие аппетит, и, следовательно, манипулировать пищевым поведением. Возможно, эволюционный конфликт между кишечным микробиомом и хозяином становится важным звеном в механизме формирования ожирения. Накапливается все больше доказательств об участии кишечной микробиоты в формировании такой серьезной патологии как атеросклероз, СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и некоторых видов рака поджелудочной железы. Значение микробиоты важно и как функция «метаболических органов», влияющих на энергетический гомеостаз и контролирующих массу тела [3].

Существенно, что изменения кишечного микробного пейзажа приводят к повышению кишечной проницаемости, эндотоксемии, являющейся начальным звеном в патогенезе хронического системного воспаления, ожирения как при хроническом панкреатите, так и при других хронических заболеваниях внутренних органов (неалкогольная жировая болезнь печени). Исходя из представленных данных, напрашивается предположение о том, что мы, возможно, находимся в процессе изменений парадигмы в подходе к методам и способам борьбы с эпидемией ожирения.

Состав и метаболические эффекты микробиоты играют существенную роль в энергоснабжении пищевого рациона. В 2011 году R. Jumpertz и соавт. установили значимость микробиоты в регулировании усвоения питательных веществ [19]. Выявлено, что изменения в питательной ценности пищи на фоне изменений в микробном пейзаже увеличивались на 150 ккал, подтверждая значение микрофлоры в данном процессе. Феномен получил название «бережливый генотип хозяина». Считается, что при утилизации 1 г субстрата микрофлора выделяет для общего пользования 1 ккал (0,25%), а для общей энергозатраты остается 3 ккал энергии. То есть, только благодаря этому микрофлора пищевого канала образует энергоресурсов порядка 2000 ккал. Она способна образовывать другие виды энергии: дополнительное включение метаболитных газов и воды в цикл обмена активных форм кислорода, энергию от разницы потенциалов между общей водой и пограничной мембраной, выделение тепла для согревания внутренних органов.

Необходимо учитывать также участие нормофлоры человека (кишечника, кожи, слизистых оболочек) в синтезе, обмене, рециркуляции, утилизации витаминов, гормонов, стероидов, иммуноглобулинов, в элиминации токсинов и активации растительных биологически активных веществ, что не свойственно человеческому организму. Так, кишечная микрофлора играет центральную роль в метаболизме пищевых волокон, которые не расщепляются человеческими ферментами. Этот факт свидетельствует в пользу того, что микрофлора вносит свой вклад в суммарную энергетику макроорганизма.

Микробиота по-разному реагирует на компоненты пищи, принимаемой человеком, в том числе при длительном потреблении однообразного питания. Такие бактерии, как *Bacteroidetes spp.* позитивно коррелируют с пищей, богатой белками, а количество *Prevotella spp.* связано с диетой, богатой клетчаткой [24]. Относительно микрофлоры у вегетарианцев, то они не в состоянии усваивать карнитин, находящийся в красном мясе [21]. Особенности питания оказывают постоянное влияние на изменение композиции доминирующей и транзитной микробиоты, причем количество микроорганизмов может изменяться в течение суток. Тем не менее, для существенных изменений взаимоотношения между доминирующими и субдоминирующими типами микроорганизмов необходимы многие месяцы. Увеличение генетического и видового разнообразия микробиома отмечается при длительном соблюдении сбалансированной диеты, богатой овощами, фруктами и растительными жирами.

Следовательно, микрофлора кишечника является необходимой для нормального метаболизма, а диета, особенно строгая и длительная (предлагаемая в ряде случаев пациентам с хроническим панкреатитом) может изменять состав кишечной микробиоты в негативном направлении, что усиливает процессы нарушения пищеварения при хроническом панкреатите (наряду с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы).

Тем не менее, увеличение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* при ожирении, снижение количество *Bacteroidetes* (до 90%) и увеличение *Firmicutes* (до 20%) напрямую связано с ожирением и СД 2 типа [17]. Снижение количества *Bifidobacterium* на-

блюдается при СД 2 типа, ожирении и избыточной массе тела. При СД 2 типа также установлено снижение количества *Faecali bacterium prausnitzii* [15].

Метаболиты полисахаридов пищевого рациона, а именно моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), воспроизводятся микрофлорой кишечника путем гидролиза и ферментации. Установлено, что КЖК (пропионат и бутират) стимулируют синтез кишечных гормонов и уменьшают способность добывать энергию, что можно принять в качестве одного из механизмов регуляции метаболизма хозяина [14]. КЖК могут способствовать увеличению массы тела благодаря повышению энергоемкости пищи [29]. При ожирении (и даже избыточной массе тела) отмечена активация синтеза КЖК в кишечнике [28].

Считается, что КЖК оказывают регулирующее влияние на кишечные гормоны глюкагоноподобный пептид (GLP) и пептид YY (PYY), ответственные за чувство сытости. Переедание может быть следствием изменения и в составе микрофлоры, влекущей за собой ингибирование секреции PYY3-36. Некоторые данные позволяют предположить, что низкие концентрации циркулирующего PYY способствуют развитию и поддержанию избыточной массы тела, а быстрое насыщение и циркулирующий уровень PYY негативно коррелирует с маркерами ожирения [23]. Исследования засвидетельствовали возможность изменений микробиома при введении PYY, что может обусловить формирование новой терапевтической стратегии профилактики и, возможно, лечения ожирения при хроническом панкреатите.

Липопротеинлипазы (ЛПЛ) играют ключевую роль в гидролизе триглицеридов и высвобождении свободных жирных кислот для транспортирования к адипоцитам. После входа в адипоциты кислоты повторно эстерифицируются в триглицериды и сохраняются в виде жира. Параллельно с жировой тканью, кишечником, печенью секретируется 4-агониопэтин-подобный антагонист ЛПЛ (FIAF), предупреждающий накопление триглицеридов в виде жира. Микрофлора имеет способность подавлять экспрессию 4-агониопэтин-подобного антагониста ЛПЛ в ответ на переедание, увеличивая активность ЛПЛ и отложение жира в адипоцитах.

Общезвестно, что аденозинфосфат-активированная протеинкиназа (АМРК) является ферментом, имеющим большое значение в энергетическом гомеостазе. На смену соотношения АМФ (аденозинмонофосфат) / АТФ (аденозинтрифосфат) или НАД / НАД-Н (никотинамидадениндинуклеотид / никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) в ответную реакцию включается мозг (в первую очередь), печень, скелетная мускулатура. В результате повышается активность АМРК (с целью компенсации энергодефицита), стимулируется окисление жирных кислот, липогенез, поглощение глюкозы, секреция инсулина и ингибирование синтеза холестерина, триглицеридов [25]. Измененный микробиом хозяина, подавляя активность АМРК, влияет на окисление жирных кислот и становится фактором формирования ожирения и резистентности к инсулину [33]. При этом высокое усвоение жира коррелирует с увеличением грамнегативного/грамположительного бактериального коэффициента, что может формировать эндотоксемию, метаболическую стрессовую реакцию и, соответственно, способствовать развитию метаболических заболеваний на фоне хронического панкреатита. Чаще снижается количество грамнегативных *Bacteroidetes*-подобных бактерий, представителей группы *Eubacterium rectal*, *Clostridium coccoides* и бифидобактерий [32].

У пациентов с метаболическим синдромом и сопутствующим дисбиозом кишечника эндотоксемия вызывает депрессию ретикулоэндотелиальной системы, угнетение антиоксидант-

ной системы защиты, повышение модифицированных липопротеидов крови. Синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм в печени переключается на синтез холестерина [6, 7].

Таким образом, формируется замкнутый круг: нарушение микроэкологии кишечника приводит к накоплению эндотоксинов – развивается нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушаются функциональные способности печени, поджелудочной железы – возникает дислипидемический синдром – развивается жировая дистрофия печени, фиброз печени – дислипидемия прогрессирует и поддерживает прогрессирование кишечного дисбиоза на фоне хронического панкреатита [4].

На формирование метаболического синдрома при хроническом панкреатите влияют и нарушения врожденного иммунитета, непосредственно системы, распознающей соответствующие эпителиальные рецепторы (Toll-like receptors). Toll-подобные рецепторы (TLRs) – это класс клеточных рецепторов, распознающих консервативные структуры микроорганизмов и активирующих клеточный иммунный ответ. TLRs включены в патогенез формирования СД 2 типа вследствие гипергликемии и неэстерифицированных свободных желчных кислот, высвобождения цитокинов, активных форм кислорода с последующим развитием хронического низкоинтенсивного системного воспаления. Патоген-ассоциированный молекулярный паттерн (PAMPs) через TLR5 индуцирует воспалительный каскад и инсулинорезистентность путем транскрипции различных провоспалительных цитокинов и медиаторов. Следовательно, взаимодействие между микрофлорой и TLR5 играет жизненно важную роль для кишечного гомеостаза. Toll-подобный рецептор 5 (TLR5) является белком, активирующим врожденный иммунитет путем распознавания возбудителя через микроб-ассоциированные молекулярные модели (MAMPs) бактерий, вирусов и грибов [26]. Результаты метагеномного метода изучения кишечного микробиома у пациентов СД 2 типа свидетельствуют об идентификации 60000 диабет-ассоциированных маркеров.

Достижения последних десятилетий показали, что кишечные бактерии могут инициировать развитие ожирения, инсулинорезистентности вследствие активности ЛПС, вызывающих хронический воспалительный процесс путем образования комплекса CD14 с TLR-4 (CD14 – мембранный гикозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно на макрофагах). Это компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающий ЛПС на поверхности врожденных иммунных клеток. Снижение количества TLR-4 уменьшает ожирение, вызываемое инсулинорезистентностью. В этом процессе принимает участие и TLR-2, причем его дефицит способствует развитию диабетической нефропатии, то есть может играть важную роль в формировании диабетических васкулопатий [27]. Данному процессу могут противодействовать *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающие противовоспалительными свойствами [13].

Таким образом, микрофлора желудочно-кишечного тракта является важным фактором, регулирующим развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа при хроническом панкреатите, а питание, пищевое поведение и пищевой статус являются ключевыми механизмами моделирования кишечного микробиома, что важно для стратегии и тактики реабилитационных медицинских мероприятий.

Гормоны, регулирующие аппетит – еще одно потенциальное свойство кишечной микрофлоры для манипуляций пищевым поведением хозяина. Возможно, эволюционный конфликт между кишечным микробиомом и хозяином стал важным в эпидемии ожирения (в том числе при хроническом панкреатите). Все больше

накапливается доказательств об участии кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, СД 2 типа, неалкогольной болезни печени и рака поджелудочной железы. Функция микробиоты важна как функция «метаболических органов», влияющих на энергетический гомеостаз и массу тела. Больше того, изменения кишечного микробиотического пейзажа способствуют повышению кишечной проницаемости, эндотоксемии, развитию и прогрессированию хронического системного воспаления, ожирения и других хронических заболеваний обмена веществ (неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы), являясь общими звеньями патогенеза прогрессирования заболеваний (в том числе и при хроническом панкреатите).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Н.А. Патология билиарного тракта как причина внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2012; 2: 6–30.
2. Бабинець Л.С., Коваль Ю.В., Коцаба Ю.Я. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті. *Вестник клуба канкреатологов,* 2013; 1 (15): 22–23.
3. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н., Бондаренко О.А. Жировая болезнь поджелудочной железы. *Донецк: Лебедь;* 2013.
4. Петухов В.А. Нарушение функции печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. *РМЖ,* 2002; 10; 4: 77–89.
5. Кач С.М., Дорофеев А.Э., Сизенко А.К., Купчик Л.М. Роль кишечной микробиоты и питания при синдроме раздраженной кишки. *Сучасна гастроентерологія.* 2016; 2 (88): 96–105.
6. Каченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2008; 2: 92–96.
7. Христин Т.М., Кеңдзерская Т.Б., Мельничук З.А. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома. *Сучасна гастроентерологія.* 2004; 1: 10–16.
8. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения и спектр муккозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. *Вестник клуба канкреатологов.* 2016; 1 (30): 58–66.
9. Ярошенко Л.А. Особенности патогенеза и лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2015; 1 (87): 108–112.
10. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
11. Gupte A.R. Forsmark C.E. Chronic pancreatitis *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (5): 500–505. doi: 10.1097/MOG.000000000000094.
12. Parida S.K., Pottakkat B., Raja K. et al. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2014; 15 (5): 475–477.
13. O'Mahony D., Murphy S., Boileau T. et al. Bifidobacterium animals AN7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo. *BMC Immuno.* 2010; 11: 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-63>.
14. Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS one.* 2012; 7 (4): e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240.
15. Furet J.P., Kong L.C., Tap J. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010; 59 (12): 3049–3057. doi: 10.2337/db10-0253.
16. Schmitz-Winnenthal H., Pietsch D.H., Schimmack S. et al. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell respons-

- es. Gastroenterology. 2010; 138 (3): 1178–1188. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.011.
17. *Cuche G., Cuber J.C., Malbert C.H.* Heal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 279 (5): G925–930. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G925.
 18. *Sze K.C., Pirola R.C., Apte M.V., Wilson J.S.* Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14 (2): 199–215. doi: 10.1586/14737159.2014.883277.
 19. *Jumpertz R.J., Le D.S., Turnbaugh P.J. et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (1): 58–65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132.
 20. *Gupte A.R., Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (5): 500–505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
 21. *Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 576–585. doi: 10.1038/nm.3145.
 22. *Kim D.Y., Camilleri M.* Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (10): 2698–2709. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x.
 23. *Karra E., Chandarana K., Batterham R.L.* The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. 2009; 587 (1): 19–25. doi: 10.1111/jphysiol.2008.164269.
 24. *Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334 (6052): 105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
 25. *Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (3): 979–984. doi: 10.1073/pnas.0605374104.
 26. *Hayashi F., Smit K.D., Ozinsky A. et al.* The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature.* 2001; 410 (6832): 1099–1103. doi: 10.1038/35074106.
 27. *Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (11): 3015–3025. doi: 10.1172/JCI28898.
 28. *Conterno L., Fava F., Viola R., Tuohy K.M.* Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes nutr.* 2011; 6 (3): 241–260. doi: 10.1007/s12263-011-0230-1.
 29. *Shen J., Obin M.S., Zhao L.* The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects. Med.* 2013; 34 (1): 39–58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
 30. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (24): 2978–2990.
 31. *Kumar K., Ghoshal U.C., Srivastava D. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2014; 14 (4): 280–283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.792>.
 32. *Hornef M.W., Frisan T., Vandewalle A. et al.* Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2002; 195 (5): 559–570. doi: 10.1084/jem.20011788.
 33. *Winder W.W., Hardie D.G.* AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1 Pt 1): E1–10.

Аннотация

Цель обзора – показать роль и значимость различных типов кишечной микробиоты в течении хронического панкреатита в зависимости от диеты, резистентности к инсулину, нарушения жирового обмена.

В обзоре нашли отражение данные литературы, свидетельствующие в пользу значимости изменений состава микробиоты для пищеварения у здоровых пациентов с акцентом изменений состава кишечных микробов в зависимости от преобладания углеводов, жиров и белков. Рассматриваются некоторые механизмы, влекущие за собой метаболические нарушения у пациентов с хроническим панкреатитом, способствующие развитию метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2 типа с участием кишечной микробиоты.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2 типа, кишечная микробиота, синдром избыточного бактериального роста, дисбиоз толстой кишки.

Сведения об авторе:

Христюк Тамара Николаевна, д.м.н., профессор кафедры физической реабилитации и основ здоровья Высшего государственного учреждения Украины «Черновицкого национального университета имени Юрия Федыковича»; ул. Университетская, д. 51, корпус 2, Черновцы, 580000, Украина.

Для контактов:

Христюк Тамара Николаевна, e-mail: diffee@gmail.com.

Как цитировать:

Христюк Т.Н. Роль микробиоты в патогенезе метаболических расстройств и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (3): 31–37.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 21.09.2017

Role of microbiota in pathogenesis of metabolic disorders and dysbiosis development due to chronic pancreatitis

T.N. Hristich

Yuriy Fedkovich Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract

The purpose of the review is to show the role and significance of various types of intestinal microbiota during chronic pancreatitis, depending on diet, insulin resistance and fat metabolism disorders.

The review of the literature reflects the literature data, which testify to the importance of changes in the composition of microbiota for digestion in healthy patients with an emphasis on changes in the composition of intestinal microbes, depending on the prevalence of carbohydrates, fats and proteins. Discusses some mechanisms, entailing metabolic disorders in patients with chronic pancreatitis, contributing to the development of metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes with intestinal microbiota.

Key words: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes, intestinal microbiota, syndrome of excessive bacterial growth, dysbiosis of large intestine.

REFERENCES

1. *Agafonova N.A.* Pathology of the biliary tract as a cause of exocrine pancreatic insufficiency and development of biliary pancreatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2012; 2: 6–30. Russian.
2. *Babinets L.S., Koval Yu.V., Kotsaba Yu.Yu.* Predictor role of colon dysbiosis in the formation of insufficiency of thiamine and pyridoxine in chronic pancreatitis. *Vestnyk kluba pankreatologov.* 2013; 1 (15): 22–23. Ukrainian.
3. *Gubergits N.B., Khristich T.N., Bondarenko O.A.* Fatty disease of the pancreas. Donetsk: Lebed'; 2013. Russian.
4. *Petukhov V.A.* Dysfunction of the liver and dysbiosis in the lipid distress syndrome Saveliev and their correction with probiotic Hilak-forte. *RMZH.* 2002; 10; 4: 77–89. Russian.
5. *Tkach S.M., Dorofeev A.E., Sizenko A.K., Kupchik L.M.* The role of intestinal microbiota and nutrition in irritable bowel syndrome. *Suchasna gastroenterologiya.* 2016; 2 (88): 96–105. Russian.
6. *Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V.* Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment. *Eksperim. i klin. gastroenterol.* 2008; 2: 92–96. Russian.
7. *Khristich T.M., Kendzerskaya T.B., Melnichuk Z.A.* Role of the pancreas (neuroendocrine system) in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Suchasna gastroenterologiya.* 2004; 1: 10–16. Russian.
8. *Tsimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E.* Comparative evaluation of diagnostic tests of determination and spectrum of mucosal microflora of the stomach with gastritis and peptic ulcer. *Vestnik kluba pankreatologov.* 2016; 1 (30): 58–66. Russian.
9. *Yaroshenko L.A.* Features of pathogenesis and treatment of the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine in patients with chronic pancreatitis in combination with chronic bronchitis. *Suchasna gastroenterologiya.* 2015; 1 (87): 108–112. Russian.
10. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444 (7122): 1027–1031. doi: 10.1038/nature05414.
11. *Gupte A.R., Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (5): 500–505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
12. *Parida S.K., Pottakkat B., Raja K. et al.* Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2014; 15 (5): 475–477.
13. *O'Mahony D., Murphy S., Boileau T. et al.* Bifidobacterium animals AHC7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo. *BMC Immunol.* 2010; 11: 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-63>.
14. *Lin H.V., Frassetto A., Kowalik E.J. et al.* Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS one.* 2012; 7 (4): e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240.
15. *Furet J.P., Kong L.C., Tap J. et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010; 59 (12): 3049–3057. doi: 10.2337/db10-0253.
16. *Schmitz-Wimenthal H., Pietsch D.H., Schimmack S. et al.* Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses. *Gastroenterology.* 2010; 138 (3): 1178–1188. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.011.
17. *Cuche G., Cuber J.C., Malbert C.H.* Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 279 (5): G925–930. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G925.
18. *Sze K.C., Pirola R.C., Apte M.V., Wilson J.S.* Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14 (2): 199–215. doi: 10.1586/14737159.2014.883277.
19. *Jumpertz R.J., Le D.S., Turnbaugh P.J. et al.* Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (1): 58–65. doi: 10.3945/ajcn.110.010132.
20. *Gupte A.R., Forsmark C.E.* Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30 (5): 500–505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
21. *Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19 (5): 576–585. doi: 10.1038/nm.3145.
22. *Kim D.Y., Camilleri M.* Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (10): 2698–2709. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x.
23. *Karra E., Chandarana K., Batterham R.L.* The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. 2009; 587 (1): 19–25. doi: 10.1113/jphysiol.2008.164269.
24. *Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334 (6052): 105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
25. *Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (3): 979–984. doi: 10.1073/pnas.0605374104.
26. *Hayashi F., Smit K.D., Ozinsky A. et al.* The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature.* 2001; 410 (6832): 1099–1103. doi: 10.1038/35074106.
27. *Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (11): 3015–3025. doi: 10.1172/JCI28898.
28. *Conterno L., Fava F., Viola R., Tuohy K.M.* Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes nutr.* 2011; 6 (3): 241–260. doi: 10.1007/s12263-011-0230-1.

29. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol. Aspects. Med.* 2013; 34 (1): 39–58. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.001.
30. Bures J., Cyraný J., Kohoutová D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (24): 2978–2990.
31. Kumar K., Ghoshal U.C., Srivastava D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2014; 14 (4): 280–283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.05.792>.
32. Hornef M.W., Frisan T., Vandewalle A. et al. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J. Exp. Med.* 2002; 195 (5): 559–570. doi: 10.1084/jem.20011788.
33. Winder W.W., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1 Pt 1): E1–10.

Author:

Hristich Tamara N. DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Foundations of Health of the Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, 51 Universitetskaya str., building 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine, e-mail: difess@gmail.com.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Hristich T.N. Role of microbiota in pathogenesis of metabolic disorders and dysbiosis development due to chronic pancreatitis. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga.* 2018; (3): 31-37.

Conflict of Interest:

The author declares no conflict of interest.

УДК 616.37-036.22-053.8

Поступила 13.07.2017

Распространенность болезней поджелудочной железы у взрослого населения

Н.В. Ширинская

Медицинский информационно-аналитический центр, Омск, Россия

Частота болезней поджелудочной железы среди взрослого населения в последние десятилетия имеет явную тенденцию к росту во всем мире [1, 2], что влечет за собой высокую летальность, инвалидизацию и смертность у данной когорты пациентов.

Цель – изучить показатели общей заболеваемости (распространенности) болезней поджелудочной железы у взрослого населения в Российской Федерации (РФ) за период 2003–2016 гг., а также провести анализ их структуры на примере репрезентативной группы.

Материалы и методы

Наблюдаемые нозологические формы (в соответствии с МКБ-10 [3]):

- болезни поджелудочной железы (K85, K86.0, K86.1, K86.2, K86.3, K86.8, K86.9);
- острый панкреатит (K85);
- хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0);
- другие хронические панкреатиты (K86.1);
- другие болезни поджелудочной железы (K86.2, K86.3, K86.8, K86.9).

На основании данных Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России) проанализированы показатели общей заболеваемости (на 100000 человек соответствующего населения, ч.с.н., ‰_{0000}) взрослого населения РФ болезнями поджелудочной железы за 2003–2016 годы.

В рамках исследования проведен анализ по оценке структуры болезней поджелудочной железы (K85–K86) среди взрослого населения г. Омска на базе двух амбулаторно-поликлинических учреждений за двухлетний период. На медицинском учете на момент выборки состояло 70033 взрослых, что существенно больше минимальной выборки, определенной в соответствии с общепринятой методикой – 58266 человек [4]. Следовательно, результаты выборочного исследования заболеваемости являются репрезентативными.

По каждой из наблюдаемых нозологий учитывались абсолютные и рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости взрослого населения в целом и по возрастным группам. При сравнении средних значений непрерывных показателей с нормальным распределением переменных использовали методы параметрической статистики, в частности, рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Этот же критерий использовался для оценки статистической значимости разности долей. В необходимых случаях производилось определение непараметрического критерия *U* Вилкоксона–Манна–Уитни [5]. Статистическая значимость различий между сравниваемыми совокупностями по характеру распределения оценивалась по критерию λ [6]. Различия считались значимыми при величине λ равной и/или большей критического значения – 1,36.

Результаты и обсуждение

В последние несколько лет опубликован ряд исследований по эпидемиологии болезней поджелудочной железы [1, 2, 7]. В основном это эпидемиологические исследования по данным госпитализированных случаев у пациентов с клиническими проявлениями острого и хронического панкреатитов [1, 2].

В Российской Федерации и ряде стран постсоветского пространства имеется возможность рассмотреть данную группу нозологий с точки зрения официальной медицинской статистики [7].

Несмотря на то, что с отчетного 2010 года в форме федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» появилась строка «острый панкреатит» [8], в статистических материалах ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России дана информация только по строке «заболевания поджелудочной железы (K85–K86)».

На рис. 1 видна отчетливая тенденция роста общей заболеваемости взрослого населения РФ болезнями поджелудочной железы. В целом по РФ этот показатель увеличился с 540,2 ‰_{0000} в 2003 г. до 1082,4 ‰_{0000} в 2016 г., практически в 2 раза за 13 лет.

При этом по данным за 2016 год самая большая распространенность зафиксирована на территории Приволжского федерального округа 1468,4 ‰_{0000} , наименьшая в Северо-Западном федеральном округе – 834,4 ‰_{0000} (рис. 2).

В Северо-Западном федеральном округе отмечены как наименьшее значение общей заболеваемости – Ленинградская область 344,0 ‰_{0000} , так и наибольший показатель – Ненецкий автономный округ 2645,3 ‰_{0000} .

С целью уточнения структуры болезней поджелудочной железы, включая и хронические панкреатиты, среди взрослого населения был осуществлен анализ в репрезентативной выборке, представленной из пациентов двух крупных городских амбулаторно-поликлинических учреждений г. Омска. В ста-

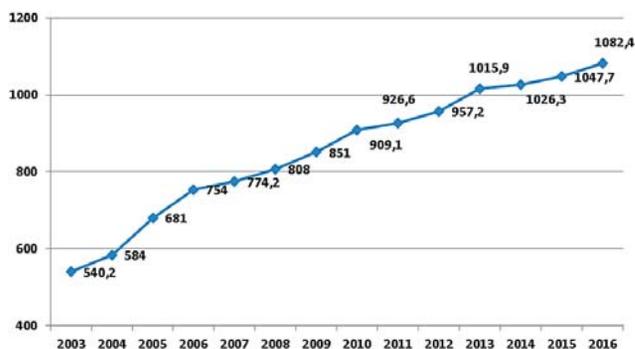


Рис. 1. Общая заболеваемость взрослого населения РФ болезнями поджелудочной железы в 2003–2016 гг. (на 100000 ч.с.н.).

тистической разработке учитывались пол и возраст больных. Результаты представлены в таблице 1 и на рисунке 3.

На долю больных острым панкреатитом (K85) приходится лишь 3,3% анализируемой выборки (табл. 1, рис. 2). Средний возраст пациентов с этой формы патологии составил $48,71 \pm 3,37$ года, в т. ч. мужчин – $44,51 \pm 6,22$ года и $51,51 \pm 3,81$ года – у женщин ($p > 0,1$). Среди обратившихся большинство женщины – 60%. В расчете на 100000 ч.с.н. заболеваемость острым панкреатитом оказалась весьма небольшой – 35,7 случая. Это можно объяснить факторами нарушения преемственности между стационарными и амбулаторными учреждениями и «потерей» пациентов, которые были госпитализированы с острым панкреатитом, но не обратились потом в амбулаторно-поликлинические учреждения для дальнейшего наблюдения, а также большая приверженность женщин к лечению и наблюдению после эпизодов острого панкреатита.

Хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0) был диагностирован у 11,9% пациентов (рис. 3). Средний возраст в этой подгруппе больных оказался существенно выше – $57,58 \pm 1,99$ года ($p < 0,05$). Причем, среди больных ХП алкогольной этиологии также преобладали женщины (61,8%) при среднем возрасте $60,74 \pm 2,39$ года. Мужчины в этой группе больных составили 38,2% и были в среднем моложе – $52,47 \pm 3,37$ года. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Распространенность ХП алкогольной этиологии по результатам сплошного выборочного исследования составила $127,08^0/0000$, в т. ч. среди мужчин – $110,2^0/0000$ и $140,4^0/0000$ среди женщин. ХП алкогольной этиологии регистрировался в возрасте от 18 лет до 91 года. Наиболее высокие значения распространенности ХП алкогольной этиологии наблюдались в старших возрастных группах: 70–79 лет – $273,7^0/0000$, 80 лет и старше – $325^0/0000$.

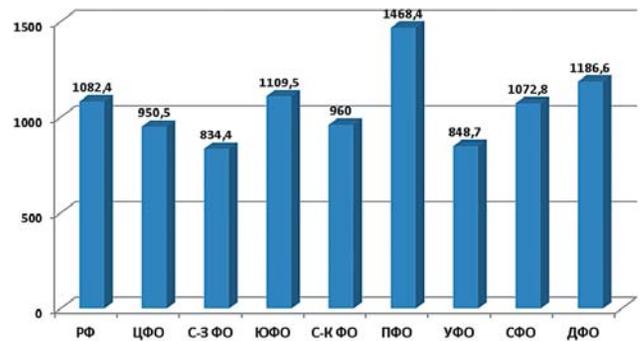


Рис. 2. Общая заболеваемость взрослого населения Российской Федерации болезнями поджелудочной железы по федеральным округам в 2016 г. (на 100000 ч.с.н.).

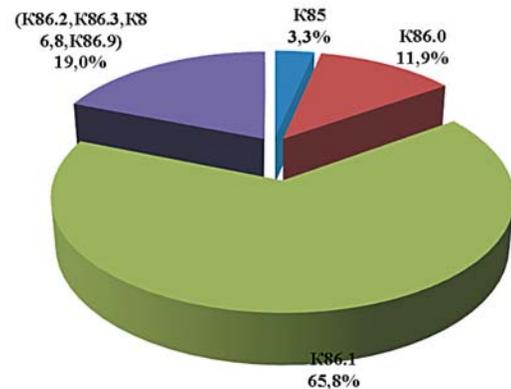


Рис. 3. Структура общей заболеваемости взрослого населения болезнями поджелудочной железы по результатам выборочного исследования.

Таблица 1

Распространенность болезней поджелудочной железы в репрезентативной выборке взрослого населения

Группы пациентов	Статистические показатели:					
	число больных, N	среднее значение, \bar{X}	медиана, P ₅₀	стандартное отклонение, S	ошибка средней, mх	в расчете на 100000 ч.с.н.
Болезни поджелудочной железы (K85, K86.0, K86.1, K86.2, K86.3, K86.8, K86.9)						
Мужчины+женщины	749	54,52	54,57	17,26	0,63	1069,50
Мужчины	244	50,32	50,82	17,05	1,09	790,53
Женщины	505	56,54	56,84	17,01	0,76	1289,34
Острый панкреатит, K85						
Мужчины+женщины	25	48,71	52,68	16,86	3,37	35,70
Мужчины	10	44,51	47,96	19,66	6,22	32,40
Женщины	15	51,51	52,99	14,76	3,81	38,30
Хронический панкреатит алкогольной этиологии, K86.0						
Мужчины+женщины	89	57,58	56,04	18,81	1,99	127,08
Мужчины	34	52,47	51,43	19,67	3,37	110,16
Женщины	55	60,74	63,98	17,70	2,39	140,42
Другие хронические панкреатиты, K86.1						
Мужчины+женщины	493	54,28	54,63	16,46	0,74	703,95
Мужчины	146	50,33	50,82	16,07	1,33	473,02
Женщины	347	55,94	56,45	16,36	0,88	885,94
Другие болезни поджелудочной железы (K86.2, K86.3, K86.8, K86.9)						
Мужчины+женщины	142	54,44	53,77	18,80	1,58	202,76
Мужчины	54	50,04	49,76	17,62	2,40	174,95
Женщины	88	57,14	58,61	19,09	2,03	224,68

Основная часть анализируемой выборки (65,8%) была представлена пациентами с диагнозом «другие хронические панкреатиты» (K86.1). Средний возраст составил $54,28 \pm 0,74$ года, причем мужчины были существенно моложе женщин ($p < 0,001$): $50,33 \pm 1,33$ и $55,94 \pm 0,88$ года соответственно. Общая заболеваемость «другими хроническими панкреатитами» в целом составила $703,95^{0/0000}$, в т. ч. среди мужчин – $473^{0/0000}$ и $885,9^{0/0000}$ среди женщин (табл. 1). Больные с шифром K86.1 имели возраст от 19 до 87 лет. Наиболее высокие значения распространенности другими ХП имели место среди пациентов старше 50 лет: 50–59 лет – $858,3^{0/0000}$, 60–69 лет – $1082^{0/0000}$, 70–79 лет – $876^{0/0000}$, 80 лет и старше – $1140^{0/0000}$.

Таким образом, отмечается закономерное превалирование пациентов с «другими хроническими панкреатитами» (K86.1). Так как кодирование происходит согласно МКБ-10, в данную рубрику традиционно попадают хронические панкреатиты, не классифицированные в других рубриках.

Обращает на себя внимание большой удельный вес женщин как с острым панкреатитом (K85), так и с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии (K86.0). Данный феномен можно объяснить тем, что выборка формировалась среди пациентов амбулаторного звена, так как заболеваемость населения рассчитывается по обращаемости пациентов в амбулаторно-поликлинические учреждения.

Среди госпитализированных пациентов, по данным последних исследований, чаще всего наблюдается противоположное соотношение [1, 2].

В настоящее время не имеется сведений о госпитализированной заболеваемости взрослого населения РФ с болезнями поджелудочной железы как в целом по стране, так и по регионам, что оставляет часть вопросов открытыми и требует дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22 (1): 45–63. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.007.
2. Machicado J.D., Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1683–1691. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5.
3. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем.* 10 пересмотр: пер. с англ. В 3 т. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2003.

4. Елисева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики: учебник для вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Финансы и статистика, 2002.
5. Малета, Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. М.: Изд-во МГУ, 1982.
6. Щербо А.П. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска. СПб.: СПбМАПО, 2002.
7. Степанов Ю.М., Скирда И.Ю., Петишко О.П. Эпидемиология и возможности диагностики заболеваний поджелудочной железы в Украине (2009–2015 гг.). *Вестник клуба канкреатологов.* 2016; 4 (33): 21–27.
8. Приказ Росстата от 31.12.2010 №483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздрава России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».

Аннотация

Цель: изучение распространенности болезней поджелудочной железы у взрослого населения Российской Федерации и анализ их структуры на основе репрезентативной группы.

Материалы и методы. Данные ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России за период 2003–2016 гг., а также репрезентативная группа взрослого населения. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. Наблюдается рост распространенности болезней поджелудочной железы в популяции взрослого населения Российской Федерации с $540,2^{0/0000}$ в 2003 г. до $1082,4^{0/0000}$ в 2016 г. В репрезентативной выборке наибольший удельный (68,5%) имеет диагноз «другие хронические панкреатиты» (K86.1).

Ключевые слова: распространенность, общая заболеваемость, взрослое население, болезни поджелудочной железы, панкреатит.

Сведения об авторе:

Ширинская Наталья Владимировна, к.м.н., заместитель директора по вопросам медицинской статистики бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Медицинский информационно-аналитический центр»; ул. 8 Линия, д. 219а, Омск, 644021, Россия; ORCID ID: 0000-0001-8295-5203.

Для контактов:

Ширинская Н.В., e-mail: shirinskaya@bk.ru

Как цитировать:

Ширинская Н.В. Распространенность болезней поджелудочной железы у взрослого населения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (3): 38–41.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Received 13.07.2017

Prevalence diseases of the pancreas at adult population

N.V. Shirinskaya

Omsk State Medical Information and Analytical Centre, Omsk, Russia

Abstract

Purpose. Studying prevalence diseases of a pancreas at adult population of the Russian Federation and the analysis of their structure on the basis of representative group.

Materials and methods. Data of FRIHOI of MoH of the RF during 2003–2016 and also representative group of adult population. Methods of parametrical and nonparametric statistics were used.

Result. Growth of prevalence diseases of a pancreas in adult population of the Russian Federation with 540,2⁰/0000 in 2003 to 1082,4⁰/0000 in 2016 is observed. In representative selection the greatest specific – 68,5% the diagnosis has «other chronic pancreatitis» (K86.1).

Keywords: prevalence, general incidence, adult population, pancreas diseases, pancreatitis.

REFERENCES

1. *Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J.* Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22 (1): 45–63. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.007.
2. *Machicado J.D., Yadav D.* Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1683–1691. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5.
3. *International Statistical Classification of diseases and problems connected with health.* 10 revision: from eng. V 3 t. Zheneva, WHO, 2003. Russian.
4. *Eliseeva, I.I., Juzbashev M.M.* General theory of statistics: the textbook for higher education institutions. 4-e edition, recycled, augmented. M.: Finansy i statistika, 2002. Russian.
5. *Maleta Ju.S., Tarasov V.V.* Nonparametric methods of the statistical analysis in biology and medicine. M.: Izd-vo MGU, 1982. Russian.
6. *Shcherbo A.P.* Environment and health: approaches to risk assessment. Saint Petersburg, 2002. Russian.
7. *Stepanov Y.M., Skirda I.Y., Petishko O.P.* Epidemiology and possibilities for diagnosis of pancreatic diseases in Ukraine (2009–2015 years). *Herald of Pancreatic Club.* 2016 Nov; 4 (33): 21–27. Russian.
8. *Order №483 from 31.12.2010 of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation «About the statement of statistical tools for the organization by the Ministry of Health and social development of the Russian Federation of federal statistical observation in health sector».* Russian.

Author:

Shirinskaya Natalia V. Ph.D., Deputy Director, Head of a Medical Statistika Omsk State Medical Information-Analytical Centre; 219a, 8 Liniya Str. Omsk, 644021, Russia; ORCID ID: 0000-0001-8295-5203.

Corresponding author:

Shirinskaya N.V., e-mail: shirinskaya@bk.ru

Suggested citation for this article:

Shirinskaya N.V. Prevalence diseases of the pancreas at adult population. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (3): 38-41.

Conflicts of Interest:

The author declare no conflict of interest.

УДК 616.37-002:616.379-008.64

Поступила 17.12.2017

Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета

Л.В. Винокурова, Г.Г. Варванина, Е.А. Дубцова, Д.С. Бордин, А.В. Смирнова, И.Е. Трубицына, А.С. Дорофеев

Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова, Москва, Россия

В исследованиях последних лет показано, что развитие сахарного диабета у больных острым и хроническим панкреатитом (ХП) значительно ухудшает прогноз заболевания. Панкреатогенный диабет, так называемый сахарный диабет 3с типа (СДЗс), связан с заболеванием экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ) и развивается при ХП, муковисцидозе, гемохроматозе, раке ПЖ, после резекционных операций на ПЖ. Рак поджелудочной железы (РПЖ) может быть следствием и причиной сахарного диабета. Развитие экзокринной недостаточности у этих больных приводит к мальдигестии и мальабсорбции, нарушению секреции гастроинтестинальных гормонов [1, 2, 3]. Возникающие морфологические изменения при ХП сопровождаются разрушением островков ПЖ с потерей β -клеток (инсулин), α -клеток (глюкагон), δ -клеток (соматостатин) и PP-клеток (панкреатический полипептид), что может привести к нестабильному течению диабета, который характеризуется резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, вызывая гипергликемию или гипогликемию [4].

СДЗс составляет 10% среди других диабетов. В различных исследованиях при ХП частота СД колеблется от 26% до 80% случаев [5, 6]. Исследование 1868 пациентов с сахарным диабетом в Германии выявило у 172 больных (9,2%) СДЗс. Из них у 135 (78,5%) больных был ХП, 12 (7%) – наследственный гемохроматоз, 14 (8,14%) – рак поджелудочной железы, 7 (4,1%) – муковисцидоз [7].

В классификации сахарного диабета этот тип диабета рассматривается как заболевание, возникшее вследствие патологии экзокринной части ПЖ. [8, 9, 10]. Диагностическими критериями СДЗс являются наличие экзокринной панкреатической недостаточности, изменения, соответствующие признакам ХП по результатам МСКТ, МРТ, Эндо УЗИ, отсутствие диабета I типа. Дополнительными критериями считаются снижение секреции С-пептида, отсутствие инсулиновой резистентности, нарушение секреции инкретинов и панкреатического полипептида [6]. В эксперименте показана антидиабетическая активность панкреатического полипептида [11].

Наличие аутоантител в плазме служит предвестником и диагностическим признаком СД I типа. Первыми были описаны антитела к β -клеткам поджелудочной железы. Впоследствии были найдены и другие антитела, в том числе к глутаматдекарбоксилазе и инсулину. Выявляемые признаки инсулиновой резистентности нередко связаны с СД II типа [12, 13]. Часто СДЗс типа неправильно относят к диабету II типа. СДЗс типа считается, прежде всего, осложнением ХП и чаще всего выявляется при кальцифицирующем панкреатите, резекционных операциях на ПЖ. Развитие панкреатической недостаточности на фоне заболеваний ПЖ является одним из основных факторов риска СД [14]. Поэтому исследование внешнесекреторной функции ПЖ, состояние энтеро-инсулярной оси при заболеваниях ПЖ позволяют изучить механизмы развития СДЗс. Тесное соседство между островками и ацинусами, раз-

витая капиллярная сеть, связывающая их, особенности сосудистой системы обеспечивают существенное взаимное влияние экзо- и эндокринной ткани ПЖ [15].

Цель исследования – выявление предрасполагающих факторов риска для СДЗс при хроническом панкреатите.

Материалы и методы

Обследовано 152 больных ХП в возрасте от 24 до 66 лет, 97 мужчин и 55 женщин. Диагноз ХП подтвержден клиническими и лабораторно-инструментальными исследованиями. Учитывая диагностические критерии СД [12] все больные были разделены на две группы в зависимости от уровня глюкозы крови натощак.

В первую группу вошли больные с уровнем глюкозы $\geq 5,7$ ммоль/л (73 больных м/ж – 49/24), с развернутой картиной сахарного диабета у 34 больных, во вторую группу вошли больные с уровнем глюкозы $< 5,7$ ммоль/л (79 пациентов м/ж – 48/31), латентный СДЗс выявлен у 4 больных. В первой группе выявлено 36 больных с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), панкреато-дуоденальная резекция (ПДР) была проведена у 28 больных, дистальная резекция ПЖ у 7 больных. Во второй группе больных ХКП выявлено у 18 пациентов, с ПДР 17 больных, дистальная резекция ПЖ была проведена у 12 больных. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Длительность заболевания в первой группе составила $10,7 \pm 5,14$ лет, во второй – $7,1 \pm 3,4$ года.

У всех больных определяли уровень С-пептида, холинестеразы (ХЦК), секретина в сыворотке крови, панкреатической эластазы 1 в кале. Определение панкреатической эластазы кала проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «ScheBo Biotech» (Германия). Уровень С-пептида исследовался иммунохемилюминесцентным методом с помощью стандартных наборов реактивов фирмы «Siemens» (Германия). ХЦК, секретин определяли ИФА методом наборами фирмы Peninsula Laboratories (США). Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS.13. Все численные данные представлены как $mean \pm SD$ или $mediana (M)$ с 25–75% интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи непарного критерия Mann-Whitney U-test, качественные различия между группами – при помощи Fisher's exact test. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируя полученные данные, следует отметить (табл. 1), что по возрасту и количеству обследованных больных группы были сопоставимы. Индекс массы тела был ниже в первой группе, но в обеих группах больные с ожирением не включались в исследование. В группе с высоким уровнем глюкозы

Характеристика обследованных больных

Показатели	Медиана		25%–75%		p
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	
Возраст, годы	53,7	53,7	46,0–62,0	44,0–64,0	p>0,05
Длительность заболевания, годы	9,7	6,1	6,0–14,0	4,0–9,0	p<0,05
Индекс тяжести по M-ANNHEIM, баллы	13,7	9,4	10,0–18,0	6,0–14,0	p<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	21,1	23,1	18,4–23,0	21,0–25,0	p<0,05

кальциноз ПЖ наблюдался в 2 раза чаще, чем в группе с низким уровнем, что согласуется с данными литературы. У пациентов с кальцифицирующим ХП [16] относительный риск развития СД колеблется от 3,2 (у послеоперационных пациентов) [17] до 7,7 (при идиопатическом ХП). В наших исследованиях длительность заболевания в первой группе была достоверно выше (более 10 лет), чем во второй группе (p<0,05). В когорте из 418 пациентов с наследственным панкреатитом, собранных в 14 странах мира, прослеживался четкий линейный кумулятивный риск эндокринной недостаточности – от 1,3% в возрасте 10 лет до 79,1% в возрасте 80 лет. Риск диабета составил 50% через 10 лет и возрос до 83% через 25 лет. [17].

В литературе отмечается факт частого выявления СДЗс при кальцифицирующем панкреатите, резекционных операциях на ПЖ, особенно при дистальных резекциях ПЖ. У пациентов, перенесших резекцию ПЖ, отмечается повышенный риск развития диабета, причем после операции диабет de novo развивается у 37% пациентов, ранее не страдавших им [18]. Риск развития диабета у пациентов, перенесших дистальную панкреатэктомию, выше в 2,4, чем при ПДР. Через 5 лет после операции диабет развивался у 57% пациентов, перенесших дистальную панкреатэктомию, по сравнению с 36% пациентов, которым была выполнена ПДР. Фактически риск развития диабета после ПДР был не выше, чем при развитии естественной динамики ХП [17]. В наших исследованиях превалирование больных с дистальной резекцией во второй группе, где отсутствует развернутая картина СД, можно объяснить меньшим количеством больных с кальцинозом ПЖ.

При исследовании экзокринной функции, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы 1, выявлено статистически значимое снижение в первой группе в сравнении со второй группой (табл. 2). Индекс тяжести по M-ANNHEIN [19] также статистически значимо был выше в 1 группе.

Уровень С-пептида статистически значимо снижался в первой группе по сравнению со второй. Секретин холецистокинина и секретина достоверно отличались в исследуемых группах. В эксперименте показано, что инсулин усиливает высвобождение ферментов в ответ на воздействие секретина и холеци-

стокинина [15]. У здоровых людей экспериментальная гиперинсулинемия тормозит базальную, но не стимулированную холецистокинином выработку ферментов ПЖ при наличии эугликемии. Не зависимо от этого гипергликемия оказывает ингибирующее воздействие на экзокринную функцию ПЖ [20]. Обнаруженное в нашем исследовании статистически значимое увеличение ХЦК и секретина можно связать с компенсаторным механизмом вследствие гипергликемии.

Заключение

В проведенном исследовании выявлено, что кальциноз, длительность заболевания, резекционные операции и степень тяжести заболевания способствуют развитию панкреатогенного СД. На фоне гипергликемии снижение экзокринной и эндокринной секреции ПЖ компенсаторно приводит к изменению базального уровня гастроинтестинальных гормонов секретина и ХЦК. Нарушения гомеостаза глюкозы, ассоциированные с поражениями поджелудочной железы, могут быть связаны с гастроинтестинальными гормонами, регулирующими экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы, поэтому изучение взаимоотношений ХЦК, секретина и уровня глюкозы у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) актуально для исследования СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shafqet M., Sharzehi K.* Diabetes and the pancreatobiliary diseases. *Curr treat options gastroenterol.* 2017; 15 (4): 508–519. doi: 10.1007/s11938-017-0163-x.
2. *Gudipaty L., Rickels M.R.* Pancreatogenic diabetes, *Pancreapedia*, version 1.0, September 1, 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
3. *Варваница Г.Г., Винокурова Л.В., Агафонов М.А., Ткаченко Е.В., Дубцова Е.А.* Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (8): 83–85.
4. *Dytz M.Z., Marcelino P.A.H., de Castro Santos O., Zajdenverg L., Conceição E.L., Ortega-Carvalho T.M et al.* Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9: 4. doi: 10.1186/s13098-017-0203-7.

Таблица 2

Изменение лабораторных показателей у больных ХП

Показатели	Медиана		25%–75%		p
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	
Глюкоза натощак, мМ/л	6,9	4,9	6,2–9,4	4,5–5,4	p<0,05
Эластаза кала (Е1), Мкг/г кала	146,8	227,4	59,0–210,0	127,0–318,0	p<0,05
С–пептид, нг/мл	1,04	1,5	0,29–1,65	1,05–1,65	p<0,05
Холецистокинин, нг/мл	1,75	0,9	0,49–1,9	0,45–1,12	p<0,05
Секретин, нг/мл	0,34	0,25	0,13–0,45	0,07–0,35	p<0,05

5. Bertin C., Peiietier A.L., Vullierme M.P., Bienvenu T., Rebours V., Hentic O. et al. Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by itself But Act as a Partner of Genetic Mutations. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 311–317.
6. Gudipaty L., Rickels M.R. Pancreatogenic diabetes, *Pancreapedia*, version 1.0, September 1, 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
7. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloe H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c), *Diabetes/metabolism research and reviews*, *Diabetes metab rev* 2012; 28: 338–342. Published online in Wiley online library (wileyonlinelibrary.com). doi: 10.1002/dmrr.2260.
8. Dreves A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis, *World journal of gastroenterology*, 2013 november 14; 19 (42): 7276–7281.
9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S5–S20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S5.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S62–S69. doi: 10.2337/ds11-S062.
11. Banerjee A., Onyukel H. A Novel Peptide Nanomedicine for Treatment of Pancreatogenic Diabetes. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013; 9 (6): 722–728. doi: 10.1016/j.nano.2012.12.005.
12. Dooley J., Tian L., Schonefeldt S. et al. Genetic Predisposition for Beta Cell Fragility Underlies Type 1 and Type 2 Diabetes, *Nat Genet.* 2016; 48 (5): 519–527. doi: 10.1038/ng.3531.
13. Колуэлл Д.А. Сахарный диабет, новое в лечении и профилактике Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний 2012.
14. Eibl G., Cruz-Monserrate Z., Korc M. et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer, *J Acad Nutr Diet*, 2017; pii: S2212-2672(17)31087-0. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
15. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология 2011. Лебедь. Донецк.
16. Bhasin D.K., Singh G., Rana S.S. et al. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 594–599.
17. Malka D., Hammel P., Sawanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1324–1332.
18. Riediger H., Adam U., Fischer E. et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 949–959; discussion 959–960.
19. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIN – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007; 42: 101–119.
20. Lam W.F., Gielkens H.A., Coenraad M. et al. Effect of insulin and glucose on basal and cholecystokinin-stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Pancreas.* 1999; 18: 252–258.

Аннотация

Цель исследования – выявление предрасполагающих факторов риска для СДЗс при хроническом панкреатите.

Материалы и методы: обследовано 152 больных ХП в возрасте от 24 до 66 лет, 97 мужчин и 55 женщин. Все больные были разделены на две группы в зависимости от уровня глюкозы крови натощак. В первую группу вошли больные с уровнем глюкозы $\geq 5,7$ ммоль/л (73 больных м/ж – 49/24), с развернутой картиной сахарного диабета у 34 больных, во вторую группу вошли больные с уровнем глюкозы $< 5,7$ ммоль/л (79 пациентов м/ж – 48/31), латентный СДЗс выявлен у 4 больных. В первой группе выявлено 36 больных с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), панкреато-дуоденальная резекция (ПДР) была проведена у 28 больных, дистальная ре-

зекция ПЖ у 7 больных. Во второй группе больных ХКП выявлено 18 пациентов, с ПДР 17 больных, дистальная резекция ПЖ была проведена у 12 больных.

Результаты и обсуждение. В группе с высоким уровнем глюкозы кальциноз ПЖ наблюдался в 2 раза чаще, чем в группе с низким уровнем. При исследовании экзокринной функции, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы 1, выявлено статистически значимое снижение в первой группе в сравнении со второй группой. Уровень С-пептида статистически значимо снижался в первой группе. Обнаруженное в нашем исследовании статистически значимое увеличение ХЦК и секретина можно связать с компенсаторным механизмом вследствие гипергликемии.

Заключение. В проведенном исследовании выявлено что кальциноз, длительность заболевания, резекционные операции и степень тяжести заболевания способствуют развитию панкреатогенного СД. На фоне гипергликемии снижение экзокринной и эндокринной секреции ПЖ компенсаторно приводит к изменению базального уровня гастроинтестинальных гормонов секретина и ХЦК.

Ключевые слова: панкреатит, сахарный диабет, гипергликемия, эластаза, С-пептид.

Сведения об авторах:

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

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

Дубцова Елена Анатольевна, д.м.н., зав. отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; e-mail: e.dubtsova@mknc.ru;

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» МЗ РФ, ученый секретарь «Панкреатологического клуба»; e-mail: d.bordin@mknc.ru;

Смирнова Анна Вячеславна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; e-mail: smirn-ova@mail.ru;

Трубицына Ирина Евгеньевна, д.м.н. зав лабораторией доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; e-mail: Trubitsyna@gmail.com;

Дорофеев Алексей Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ; ш. Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, Россия; e-mail: Dobroetro555@yandex.ru.

Для контактов:

Винокурова Людмила Васильевна, e-mail: vinokurova52@mail.ru.

Как цитировать:

Винокурова Л.В., Варванина Г.Г., Дубцова Е.А., Бордин Д.С., Смирнова А.В., Трубицына И.Е., Дорофеев А.С. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018; (3):42-46.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 17.12.2017

Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of diabetes mellitus

L.V. Vinokurova, G.G. Varvanina, E.A. Dubtsova, D.S. Bordin, A.V. Smirnova, I.E. Trubitsyna, A.S. Dorofeev

Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The aim of our study was to identify predisposing risk factors for CD3c in chronic pancreatitis.

Materials and methods: 152 patients with HP at the age of 24 to 66 years, 97 men and 55 women were examined. All patients were divided into two groups, depending on the level of fasting blood glucose. The first group included patients with a glucose level $\geq 5,7$ mmol/l, (73 m/f patients – 49/24) with a developed pattern of diabetes mellitus in 34 patients, at the second stage $< 5,7$ mmol/l (79 patients m/f – 48/31), latent CD3c was detected in 4 patients. In the first group, 36 patients with chronic calcifying pancreatitis (HCV) were identified, pancreato-duodenal resection (PDR) was performed in 28 patients, distal resection of the prostate in 7 patients. In the second group of patients with HCV, 18 patients were identified, with PDD – 17 patients, distal resection of the prostate was performed in 12 patients.

Results and discussion. In the group with high glucose level, calcification of the prostate gland was observed 2 times more often than in the group with a low level. In the study of the exocrine function, which was assessed by the level of pancreatic elastase 1, a statistically significant decrease was observed in the first group in comparison with the second group. The level of C-peptide was statistically significantly decreased in the first group. The statistically significant increase in CCK and secretin found in our study can be related to the compensatory mechanism, due to hyperglycemia.

Conclusion. The study revealed that calcification, duration of the disease, resection operations and severity of the disease contribute to the development of pancreatogenic diabetes. Against the backdrop of hyperglycemia, the decrease in exocrine and endocrine secretion of the prostate gland compensates for a change in the basal level of gastrointestinal hormones: secretin and CCK.

Key words: pancreatitis, diabetes mellitus, hyperglycemia, elastase, C-peptide.

REFERENCES

1. *Shafiqet M., Sharzahi K.* Diabetes and the pancreatobiliary diseases. Curr treat options gastroenterol. 2017; 15 (4): 508–519. doi: 10.1007/s11938-017-0163-x.
2. *Gudipaty L., Rickels M.R.* Pancreatogenic diabetes, Pancreapedia, version 1.0, September 1, 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
3. *Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Agaonov M.A., Tkachenko E.V., Dubtsova E.A.* The role of gastrointestinal hormones in the regulation of pancreatic secretion. Consilium Medicum. 2014; 16 (8): 83–85. Russian.
4. *Dytz M.G., Marcelino P.A.H., de Castro Santos O., Zajdenverg L., Conceição E.L., Ortiga-Carvalho T.M. et al.* Clinical aspects of pancreatogenic diabetes secondary to hereditary pancreatitis. Diabetol Metab Syndr. 2017; 9: 4. doi: 10.1186/s13098-017-0203-7.
5. *Bertin C., Peüetier A.L., Vullierme M.P., Bienvenu T., Rebours V., Hentic O. et al.* Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by itself But Act as a Partner of Genetic Mutations. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 311–317.
6. *Gudipaty L., Rickels M.R.* Pancreatogenic diabetes, Pancreapedia, version 1.0, September 1, 2015. doi: 10.3998/panc.2015.35.
7. *Ewald N., Kaufmann C., Raspe A, Kloe H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D.* Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c), Diabetes/metabolism research and reviews, Diabetes metab res rev, 2012; 28: 338–342. Published online in wiley online library (wileyonlinelibrary.com). doi: 10.1002/dmrr.2260.
8. *Dreves A.M.* Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis, World journal of gastroenterology, 2013 november 14; 19 (42): 7276–7281.
9. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 Suppl 1: S5-S20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.S5.
10. *American Diabetes Association.* Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1: S62-S69. doi: 10.2337/ds11-S062.
11. *Banerjee A., Onyuksel H.* A Novel Peptide Nanomedicine for Treatment of Pancreatogenic Diabetes. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2013; 9 (6): 722–728. doi: 10.1016/j.nano.2012.12.005.
12. *Dooley J., Tian L., Schonefeldt S. et al.* Genetic Predisposition for Beta Cell Fragility Underlies Type 1 and Type 2 Diabetes, Nat Genet. 2016; 48 (5): 519–527. doi: 10.1038/ng.3531.
13. *Colwell D.A.* Diabetes mellitus, new in treatment and prevention. Moscow. BINOM. Laboratoriya znaniy. 2012. Russian.
14. *Eibl G., Cruz-Monserrate Z., Korc M. et al.* Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer, J Acad Nutr Diet, 2017; pii: S2212-2672(17)31087-0. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
15. *Gubergrits N.B., Kazulin A.N.* Metabolic pancreatology 2011. Lebed'. Donetsk. Russian.
16. *Bhasin D.K., Singh G., Rana S.S. et al.* Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 594–599.
17. *Malka D., Hammel P., Sawanet A. et al.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2000; 119: 1324–1332.
18. *Riediger H., Adam U., Fischer E. et al.* Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 949–959; discussion 959–960.
19. *Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V.* The M-ANNHEIN – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease. J.Gastroenterol. 2007; 42: 101–119.
20. *Lam W.F., Gielkens H.A., Coenraad M. et al.* Effect of insulin and glucose on basal and cholecystokinin-stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. Pancreas. 1999; 18: 252–258.

Authors:

Vinokurova Lyudmila V., MDSc, Leading Research Assistant of the Department of Pancreatic and Biliary Pathology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: vinokurova52@mail.ru;

Varvanina Galina G., MDSc, Senior Researcher at the Laboratory of Scientific Diagnostic Research A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: varvaninag@mail.ru;

Dubtsova Elena A., MDSc, Head of the Department of Pathology of the Pancreas and Biliary Tubes A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.dubtsova@mknc.ru;

Bordin Dmitry S., MDSc, Head of the Department of Pathology of Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; Professor of the Department of General Practice (Family Medicine) FDPO, internship and residency of the Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific Secretary of the Pancreatology Club; e-mail: d.bordin@mknc.ru;

Smirnova Anna V., PhD, Scientific Employee of the Preclinical Research Laboratory of the State Clinical Hospital of the MKNTSU A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: smirn-ova@mail.ru;

Trubicina Irina E., MDSc, Head of the Preclinical Research Laboratory A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: Trubitsyna@gmail.com;

Dorofeev Aleksei S., Junior Researcher at the Laboratory of Scientific and Diagnostic Research Laboratory A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center; 86 Enthusiastov pr., Moscow, 111123, Russia; e-mail: Dobroetro555@yandex.ru.

Corresponding author:

Vinokurova Lyudmila V., e-mail: vinokurova52@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Vinokurova L.V., Varvanina G.G., Dubtsova E.A., Bordin D.S., Smirnova A.V., Trubitsyna I.E., Dorofeev A.S. Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of diabetes mellitus. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):42-46.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК [616.37 – 002 – 036.12 + 616.379 – 008.64] - 078: 57.083.3

Поступила 03.12.2017

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Введение

Поджелудочная железа (ПЖ) представляет собой уникальный орган, который благодаря сочетанию инкреторной и экскреторной функций принимает участие во всех физиологических процессах, начиная с пищеварения и заканчивая процессами адаптации [3].

В принципе, любые заболевания ПЖ, в том числе и хронический панкреатит (ХП), имеет смысл рассматривать как заболевания, поражающие и секреторные, и инкреторные отделы органа, и приводящие к нарушению постоянства внутренней среды организма [1, 4, 6]. Недостаточность эндокринной функции ПЖ клинически проявляется в манифестации метаболических нарушений. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) (особенно легкой и средней степени тяжести) наблюдается при различных заболеваниях, в том числе при ХП, сахарном диабете, остеопорозе, после операций на желудке и ПЖ, ожирении и других патологических состояниях [3, 7, 13].

Ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет типа 2 (СД2) – пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного генеза [4]. Связь ожирения и СД2 с заболеваниями ПЖ, в том числе и с ХП, в настоящее время изучена недостаточно. Данные результатов проведенных исследований весьма противоречивы [9, 10, 11]. Алгоритм лечения ХП, протекающего на фоне ожирения и СД2, на сегодняшний день не разработан.

Цель исследования – выявить возможные отличия клинических проявлений и некоторых лабораторных показателей при изолированном течении ХП и при его коморбидности с СД2.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 62 больных ХП в сочетании с СД2, которые составили первую группу. Все больные находились на лечении в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова, которые являются клинической базой кафедры внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета. Возраст больных составлял $55,36 \pm 1,06$ лет. Среди обследованных больных преобладали женщины, их было 46 (65%). Анамнез СД2 был от 1 года до 27 лет, а ХП – от 0,5 года до 15 лет. Также были обследованы 20 больных с ХП без СД2, которые составили вторую группу. Состав этой группы был репрезентативным по возрасту и количеству лиц мужского и женского пола. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по полу и возрасту.

Критерии исключения при проведении исследования: наличие у больных онкологической патологии, тяжелых сопутствующих нефропатий, алкоголизма, хронического калькулез-

ного холецистита, тяжелой кардиальной патологии, наличие нейropsychической патологии, которая могла бы повлиять на комплаенс между пациентом и доктором, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Диагноз СД2 формулировался соответственно классификации нарушений гликемии (ВООЗ, 1999) [2, 4, 14]. Верификация диагноза СД2 основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов – гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин).

Диагноз ХП устанавливался на основании жалоб, анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований согласно приказу МОЗ Украины №271 от 13.06.2005 г. [4], который был обновлен приказом №638 от 10.09.2014 г. Также использовалась Международная классификация болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10, 1998 г.) (K86.0 Хронический панкреатит) [5, 12, 13]. Дизайн обследований предусматривал клинико-лабораторные, биохимические исследования крови, ультразвуковое исследование ПЖ.

Оценку трофологического статуса проводили по рекомендациям ВООЗ (1997) по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ определялся по формуле $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$ и измерялся в $\text{кг}/\text{м}^2$.

Концентрацию глюкозы крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидационным методом. Концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли трехфазным энзимосвязанным иммуносорбентным сэндвич-методом с использованием набора реактивов «DRG» (Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови проводили с использованием тест-системы фирмы «Реагент» (Украина). Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин (инсулин натощак (мкЕд/мл)} * \text{глюкоза натощак (моль/л)} / 22,5$.

Уровень С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови определяли латексным методом при помощи набора «НВЛ Гранум» (Украина). Уровень ФНО- определялся иммуноферментным методом при помощи набора реактивов «Вектор-бест» (Россия). Уровень аплина-36 (С-терминальный пептид) определялся иммуноферментным сэндвич-методом при помощи набора реагентов «RayBio Human/Mouse/Rat Apelin C-Terminus Enzyme Immunoassay Kit, RayBiotech, Inc.» (США).

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью программы Statistica с использованием t-критерия Стьюдента и методов непараметрической статистики.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ) [8]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов – проявления отсутствуют;

1 балл – проявления минимальные;

2 балла – проявления умеренные;

3 балла – проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле $SST = (a + 2b + 3c) / (a + b + c + d)$, где ССТ – средняя степень тяжести проявлений;

a – количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b – количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c – количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d – количество больных с отсутствием симптомов.

В зависимости от степени тяжести СД2 и компенсации углеводного обмена определялся выбор сахароснижающей терапии. 52 (74%) пациента от общего числа больных СД2 принимали гипогликемические препараты метформин, глимеирид, гликлазид, лираглутид, ситаглиптин, а 18 (26%) больных находились на комбинированной терапии инсулином в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами. Все исследуемые пациенты СД2 были в субкомпенсированном состоянии углеводного обмена.

Результаты и обсуждение

Основная жалоба от пациентов обеих групп – абдоминальная боль, которая встречалась в 88 (98%) случаях. Абдоминальная боль имела определенные отличия по уровню интенсивности в исследуемых группах. У 21 (34%) больного первой группы боли были интенсивными, у 18 (29%) умеренными, у 21 (34%) минимальной интенсивности. ССТ абдоминальной боли в первой группе определялась 2,0.

Во второй группе интенсивные боли встречались у 12 (60%) пациентов, умеренные – у 4 (20%), минимальные – у 4 (20%) пациентов. ССТ абдоминальной боли во второй группе составила 2,4.

По продолжительности боли в первой и второй группах преобладал приступообразный тип боли у 11 (55%) и 32 (52%) соответственно.

У больных обеих групп имелась тенденция к усилению или появлению боли через 25–35 минут после приема пищи, особенно жирной, длительностью 1–3 часа.

По локализации болевого синдрома у пациентов первой группы определялось наличие или появление боли в левом подреберье – у 25 (40%), в левой эпигастральной области – у 7 (11%), в правой эпигастральной области – у 3 (5%) и в обеих половинах эпигастральной области – у 35 (56%) пациентов. У пациентов первой группы локализация болевого синдрома наблюдалась в левом подреберье у 25 (40%) человек, в левой эпигастральной области – у 7 (11%), в правой эпигастральной области – у 3 (5%) и в обеих половинах эпигастральной области – у 35 (56%) пациентов. Максимальное купирование или уменьшение боли отмечалось при применении анальгетиков у 53 (85%) пациентов, спазмолитиков – у 49 (79%), прикладывании холода на место проекции ПЖ – у 30 (48%), голоде – у 21 (34%), применении ферментных препаратов – у 37 (60%), применении антисекреторных препаратов – у 14 (23%) пациентов.

У пациентов второй группы боль чаще всего появлялась в левом подреберье – у 17 (85%), в левой эпигастральной области – у 3 (15%), в правой эпигастральной области – у 2 (10%) и в обеих половинах эпигастральной области – у 5 (25%) пациентов. По характеру иррадиации доминировала иррадиация по типу «полного пояса» – у 16 (80%), в левую поясничную область по типу «левого полупояса» – у 4 (20%), иррадиация в левую половину грудной клетки – у 1 (5%) пациента. Болевой синдром купировался или уменьшался прикладыванием холода на место проекции ПЖ у 15 (75%) больных, применением ферментных препаратов – у 13 (65%), антисекреторных препаратов – у 6 (30%), применением анальгетиков – у 4 (20%) пациентов.

У пациентов первой группы доминировали проявления кишечной диспепсии в виде метеоризма, урчания, кашицеподобного учащенного стула, они встречались в среднем у 36 (58%) пациентов. Во второй группе со сходной частотой встречались проявления и желудочной, и кишечной диспепсией у 12 (60%) и 10 (50%) пациентов соответственно.

Клинические проявления ВВПЖ в виде кашицеподобного стула 2–3 раза в сутки, «большого панкреатического стула», лиентереи, снижения массы тела, проявлений гиповитаминозов, вздутия и урчания в животе развивались значительно чаще в первой группе – у 18 (29%) больных, чем во второй группе – у 5 (25%) пациентов.

Клинические проявления астено-невротического синдрома в виде общей слабости, снижения работоспособности, головных болей, повышенной утомляемости преобладали в обеих группах, ССТ этих проявлений составили 1,32 и 1,39 соответственно.

При физикальном осмотре состояние больных всех групп отмечалось как относительно удовлетворительное. На коже груди, спины и живота определялся симптом «красных капелек» – у 31 (34%), сухость и шелушение кожи – у 43 (47%), признаки глоссита и стоматита – у 29 (32%) среди больных всех групп.

При проведении поверхностной пальпации чувствительность или болезненность в проекции ПЖ определялась у 32 (35%) больных, а при глубокой пальпации – у всех больных. Чаще всего при глубокой пальпации имела место болезненность в зоне Шоффара, то есть в проекции головки ПЖ – у 16 (26%) пациентов первой группы и у 18 (90%) больных второй группы. Реже определялась болезненность преимущественно в зоне Губергриц-Скульского, то есть в проекции тела и хвоста ПЖ – у 12 (19%) больных первой группы и у 5 (25%) больных второй группы. В проекции всей ПЖ имела место болезненность у 3 (5%) больных первой группы и у 3 (15%) группы сравнения. ССТ пальпаторной болезненности в проекции ПЖ составила 1,32 и 1,42 соответственно.

При изучении дополнительных объективных симптомов было выявлено, что болезненность доминировала в точке Де-Жардена у 45 (73%) больных в первой группе и 14 (70%) больных во второй группе.

В результате исследования выявлено, что выраженность болевого синдрома у больных с сочетанным течением ХП и СД2 имеет явные различия. Наиболее выраженный болевой синдром имел место у больных с изолированным течением ХП, наименее выраженный – у пациентов с сочетанным течением ХП и СД2.

При изолированном течении ХП два типа боли распределялись приблизительно равномерно, однако для ХП и СД2 был более характерен приступообразный тип абдоминальной боли.

Для ХП и СД2 характерна локализация боли в обеих половинах эпигастральной области с иррадиацией по типу «левого полупояса», купирующиеся приемом анальгетиков и ферментных препаратов. Для изолированного течения ХП характерны боли в левом подреберье с иррадиацией по типу «полного пояса», купирующиеся прикладыванием холода на место проекции ПЖ и применением ферментных препаратов.

Для ХП и СД2 характерны явления кишечной диспепсии. А у больных с изолированным течением ХП проявления желудочной и кишечной диспепсией встречались со сходной частотой.

Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ развивались значительно чаще при ХП с СД2, чем при изолированном течении ХП.

При изолированном ХП наблюдается большая пальпаторная болезненность в зоне проекции головки ПЖ, чем при ХП и СД2, также почти в четверти случаев отмечается болезненность в местах проекции тела и хвоста ПЖ.

Показатели углеводного обмена и инсулинорезистентности в группах обследованных больных (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Первая группа ХП+СД2 (n=62)	Вторая группа ХП (n=20)	p
НОМА-IR	1,65±0,54	5,1±0,36	2,23±0,27	p<0,05
Инсулин, мкЕД/мл	5,59±2,14	12,5±0,6	8,78±0,15	p<0,05
ГКН, моль/л	4,18±0,18	9,0±0,23	5,22±0,14	p<0,05
HbA _{1c}	4,61±0,02	7,4±0,13	5,34±0,16	p<0,05

Показатели ГКН были достоверно выше у пациентов первой группы в сравнении с пациентами второй группы и группы контроля (p<0,05) (табл. 1). В ходе исследования установлено, что максимальные значения НОМА-IR, инсулина и С-пептида (табл. 1) имели место у пациентов первой группы в сравнении с показателями второй группы и группы сравнения, что указывает на прогрессирование инсулинорезистентности в условиях гиперинсулинемии, связанной с наличием СД2. Достоверное повышение HbA_{1c} у пациентов первой группы в сравнении со второй группой и группой контроля (p<0,05) свидетельствует о неудовлетворительной компенсации углеводного обмена (табл. 1).

Во всех группах установлено достоверное повышение уровня апелина-36 и ФНО- α в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Наибольшее увеличение в 2,2 и 4,9 раза соответственно (p<0,05) наблюдалось при сочетании ХП и СД2 (табл. 2). У пациентов первой и второй групп установлена положительная корреляционная взаимосвязь апелина-36 с НОМА-IR ($r_1=0,73$, $r_2=0,36$, p<0,05), уровнем ГКН ($r_1=0,61$, p<0,05), ИМТ ($r_1=0,64$, p<0,05), инсулином ($r_1=0,79$, $r_2=0,75$, p<0,05) и HbA_{1c} ($r_1=0,70$, $r_2=0,32$, p<0,05), что подтверждает его участие в развитии и формировании инсулинорезистентности [14]. В нашем исследовании была выявлена высокая активность адипоцитокина, таких как апелин-36 и ФНО- α , как при изолированном ХП, так и при сочетанном течении ХП и СД2, что подтверждается достоверными взаимосвязями между их уровнями в исследуемых группах ($r_1=0,56$, $r_2=0,67$, p<0,05). У пациентов первой и второй групп установлена положительная корреляционная взаимосвязь ФНО- α с НОМА-IR ($r_1=0,69$, p<0,05), уровнем ГКН ($r_1=0,67$, p<0,05), ИМТ ($r_1=0,68$, p<0,05), инсулином ($r_1=0,83$, $r_2=0,71$, p<0,05) и HbA_{1c} ($r_1=0,70$, $r_2=0,32$, p<0,05), что подтверждает мнение о том, что степень инсулинорезистентности и компенсации СД2 ассоциируется с гиперлипидемией, что усугубляется при коморбидности [12].

Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p<0,05) (табл. 2). Наибольшее увеличение показателей СРП наблюдалось у пациентов с коморбидной патологией (p<0,05) и коррелировало с ИМТ ($r=0,45$, p<0,05), уровнем ГКН ($r=0,46$, p<0,05), индексом НОМА-IR ($r=0,47$, p<0,05). По мере увеличения ИМТ регистрировалось достоверное увеличение апелина-36, ФНО- α и СРП (p<0,05), что связано с активацией системного воспаления.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 в зависимости от трофологического статуса. Знания этих особенностей помогут в выборе адекватного лабораторно-инструментального обследования, постановке диагноза и назначении необходимой терапии, что в дальнейшем приведет к повышению качества жизни больных СД2, уменьшению затрат на диагностику и лечение, уменьшению частоты и длительности пребывания больных в стационаре. Перспективы дальнейших

исследований в расширении выявлений особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 и в разработке схем диагностики и медикаментозной терапии сочетанного течения ХП и СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галаева Т.В., Крячок Т.А., Вавилова Л.Л. и др. Роль гипергликемии и нарушения обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности. Укр. кардиол. журнал. 2009; 3: 51-62.
2. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии). СПб. 2006.
3. Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь. 2011.
4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 13.06.2005 № 271.
5. Комаров Ф.І. Рапорт С.І. Керівництво по гастроентерології. М.: Медичне інформаційне агентство. 2010: 98-128.
6. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых. Клиническая геронтология. 2009; 1: 29-38.
7. Мартинчук А.А., Ларін О.С., Ткач С.М. 13С-Амілазний дихальний тест у діагностиці зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих з ожирінням. Клініч. Ендокринологія та ендокрин. Хірургія. 2006; 4: 45-48.
8. Лях Е.Ю., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папаница Е.К. 2006.
9. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз. Атероматоз и атеросклероз. Тверь. 2008.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118.
11. Юрьева А.В. Корреляционные связи между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных хроническим панкреатитом на фоне постхолецистэктомического синдрома и повышенной массы тела. Укр. Мед. Альманах. 2008; 4: 199-203.
12. Zhuan Liao, Gang Jin, et al. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis. J. Interv. Gastroenterol. 2013; 3 (4): 133-136. doi:10.7178/jig.110.
13. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED. 2010.
14. Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obesity Facts. 2008. 1 (2): 106-116. doi: 10.1159/000126822.

Аннотация

Цель работы – выявить возможные отличия клинических проявлений и некоторых лабораторных показателей при изолированном течении хронического панкреатита (ХП) и при его коморбидности с сахарным диабетом типа 2 (СД2). **Материалы и методы.** В исследование включались 62 больных с хроническим панкреатитом на фоне сахарного диабета типа 2, а также 20 больных с изолированным течением хронического панкреатита. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц. **Результаты и обсуждение.** Интенсивный болевой синдром преобладал при изолированном течении

ХП, умеренный – при ХП и СД2. Боли в левом подреберье доминировали при ХП, а в обеих половинах эпигастральной области – при ХП и СД2. Иррадиация боли по типу «полного пояса» характерна для ХП, по типу «левого полупояса» – для ХП и СД2. Явления кишечной диспепсии преобладали при ХП и СД2. Установлены изменения концентрации апелина-36 и ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с изолированным и сочетанным течением заболевания, в частности гиперацидоцитокинемия была наиболее выражена в группе коморбидной патологии.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей клинических проявлений ХП на фоне СД2 в зависимости от трофологического статуса. Гиперацидоцитокинемия обладает плейотропным эффектом на течение ХП, СД2 и сочетание этих патологий, что представляет интерес для дальнейшего изучения и исследования.

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет типа 2, гиперацидоцитокинемия.

Сведения об авторах:

Журавлева Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета; пр. Науки, 4, Харьков, 61022, Украина; e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com;

Шеховцова Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского университета; пр. Науки, 4, Харьков, 61022, Украина; 4, e-mail: shehovtsova2004@gmail.com.

Для контактов:

Журавлева Лариса Владимировна,
e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Как цитировать:

Журавлева Л.В., Шеховцова Ю.А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):47-51.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 03.12.2017

Comparative clinical and laboratory characteristics of chronic pancreatitis and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, Yu.O. Shekhovtsova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract

The aim of the work was to identify possible differences in clinical manifestations and some laboratory indicators in the isolated course of chronic pancreatitis (CP) and in its comorbidity with diabetes mellitus type 2 (DM2).

Materials and methods. The study included 62 patients with CP on the background of DM2, as well as 20 patients with an isolated course of CP. The control group consisted of 20 practically healthy persons.

Results and discussion. An intensive pain syndrome was predominant in the isolated course of CP, moderate - with CP and DM2. Pain in the left hypochondrium was predominant in CP, in both halves of the epigastric region - in CP and DM2. Irradiation of pain by the type of «full girdle» is characteristic for CP, as a «left hemi girdle» - for CP and DM2. Symptoms of intestinal dyspepsia were predominant in CP and DM2.

Changes were found in the concentration of apelin-36 and TNF- α in the blood serum in patients with isolated and comorbid course of the disease, in particular hyperadipocytokemia, was more predominant in the group of comorbid pathology.

Conclusions. The obtained data testify to the presence of certain features of the clinical manifestations of CP on the background of DM2, depending on the trophological status. Hyperadipocytokemia has a pleiotropic effect on the course of CP, DM2 and combination of these pathologies, which is of interest for further study and research.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus type 2, hyperadipocytokemia.

REFERENCES

1. *Galaeva T.V., Kryachok T.A., Vavilova L.L. et al.* The role of hyperglycemia and glucose metabolism as a factor in the development of the insulin resistance syndrome. *Ukr. kardiolog. zhurnal.* 2009; 3: 51-62. (Russian).
2. *Grinevich V.B., Mekhtiev S.N., Ratnikov V.A. et al.* Peptic ulcer and metabolic syndrome (mechanisms of formation, clinical and instrumental manifestations and approaches to therapy). St. Petersburg. 2006. (Russian).
3. *Gubergits N.B., Kazyulin A.N.* Metabolic pancreatology. Donetsk: Leb-ed'. 2011. (Russian).
4. *ëClinical protocol for the provision of medical care for patients with chronic pancreatitis.* Order of the Ministry of Health. 13.06.2005 № 271. (Ukrainian).
5. *Komarov F.I., Rapoport S.I.* Guidance for gastroenterology. M.: Medical information agency. 2010: 98-128. (Ukrainian).
6. *Komissarenko I.A.* Polymorbidity and metabolic syndrome in the elderly. *Klin. gerontologiya.* 2009; 1: 29-38. (Russian).
7. *Martynchuk A.A., Larin O.S., Tkach S.M.* 13C-Amylase respiratory test in the diagnosis of external-secretion of pancreatic insufficiency in obese patients. *Klin. Endokrynolohiya ta endokryn. Khirurgiya.* 2006; 4: 45-48. (Ukrainian).
8. *Lyakh E.Yu., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A.* Fundamentals of computer biostatistics: the analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package MedStat. Donetsk: Papakitsa E.K. 2006. (Russian).
9. *Titov V.N.* Primary and secondary atherosclerosis. Atheromatosis and atherosclerosis. Tver. 2008. (Russian).
10. *Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical aid "Type 2 diabetes mellitus".* Order of the Ministry of Health. 21.12.2012 №1118. (Ukrainian).
11. *Yurieva A.V.* Correlation between clinical, laboratory and instrumental data in patients with chronic pancreatitis against postcholecystectomy syndrome and increased body weight. *Ukr. Med. Al'manakh.* 2008; 4: 199-203. (Russian).
12. *Zhuan Liao, Gang Jin, et al.* Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis. *J. Interv. Gastroenterol.* 2013; 3 (4): 133-136. doi:10.7178/jig.110.
13. *Lohr J.-M.* Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED. 2010.
14. *Tsigos C., Hainer V., Basdevant A. et al.* Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity Facts.* 2008. 1 (2): 106-116. doi: 10.1159/000126822.

Authors:

Zhuravlyova Larysa V., DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine №3, Kharkiv National Medical University; 4 Nauki avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com; **Shekhovtsova Iuliia A.**, PhD, assistant professor of the Department of Internal Medicine №3, Kharkiv National Medical University; 4 Nauki avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: shehovtsova2004@gmail.com.

Corresponding author:

Zhuravlyova Larysa V., e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Suggested citation for this article:

Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Yu.O. Comparative clinical and laboratory characteristics of chronic pancreatitis and its comorbidity with type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (3):47-51.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37-002.2:616.379-008.64]-056.527-036.868

Поступила 23.01.2018

Качество жизни больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2

Е.В. Ферфецкая¹, Л.О. Пич²¹Буковинский государственный медицинский университет; ²Черновицкий медицинский колледж, Черновцы, Украина

Введение

Одной из наиболее существенных проблем современной клинической гастроэнтерологии является хронический панкреатит (ХП), что связано с неуклонным увеличением частоты этого заболевания и недостаточной эффективностью лечения [1]. Вариант: Одной из наиболее существенных проблем современной клинической гастроэнтерологии является хронический панкреатит (ХП): частота заболеваемости растет, а лечение не всегда эффективно [1]. У больных ХП часто встречается абдоминальное ожирение, которое способствует обострению хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ), обременяет течение коморбидных заболеваний и ухудшает результаты проводимого лечения [1, 2, 3]. По данным литературы, 312 млн жителей планеты страдают ожирением, что, как правило, сопровождается гиперлипидемией, которая кроме развития атеросклероза способствует жировой инфильтрации ПЖ, развитию панкреатита и сахарного диабета (СД) типа 2 [4, 5]. ХП, сочетанный с ожирением и СД типа 2, чаще встречается у людей социально активного возраста, сопровождается снижением качества жизни (КЖ), работоспособности и требует значительных расходов на диагностику и лечение.

При многих хронических заболеваниях большое значение уделяется исследованию КЖ. Не существует единого общепринятого определения КЖ и методики его оценки. Согласно дефиниции Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – это восприятие индивидуумами своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей той среды, в которой они живут, в неразрывной связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами [6, 7]. Таким образом, будучи одной из важных составляющих в структуре состояния здоровья, КЖ представляет собой интегральную характеристику физического, психологического и социального функционирования человека, основанную на субъективном восприятии [8, 9, 10, 11].

Критерии КЖ используют для определения эффективности лечения в медицинских программах, для выявления преимуществ метода лечения при равноценных эффектах, как медикаментозных терапевтических воздействий, так и хирургических вмешательств [12].

Цель исследования

Изучить влияние фиксированной комбинации симvastатина с эзетимибом на качество жизни больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 40 больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2, разделенные на две группы. Больные первой группы получали базисную терапию (БТ) в сочетании с симvastатином и эзетимибом, пациенты второй группы – БТ с применением аторvastатина.

Возраст больных колебался от 23 до 65 лет и в среднем составил 51,3±0,94 года. Среди обследованных пациентов пре-

обладали женщины – 24 человека (60%), мужчин – 16 (40%). Группы сравнения существенно не отличались по возрасту и полу. Продолжительность заболевания от 5 до 18 лет.

Оценка КЖ осуществлялась с помощью общего опросника SF-36. Опросник состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), интенсивность боли (ИБ), общее состояние здоровья (ОСЗ), жизненная активность (ЖА), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ). Максимальное значение для всех шкал, при полном отсутствии ограничений или нарушения здоровья, равно 100.

Для оценки выраженности гастроэнтерологической симптоматики использовали специализированный опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), который состоит из 15 вопросов, формирующих 6 шкал (болевой, рефлюкс-синдром, диарейный, диспепсический синдромы, синдром запоров, шкала суммарной оценки). Показатели шкал колебались от 1 до 7 баллов, высшее количество баллов свидетельствовало о худшем КЖ. Клинически значимой считали разницу примерно в 0,5 балла [13, 14].

Фиксированную комбинацию симvastатин (20 мг), эзетимиб (10 мг) и аторvastатин (20 мг) назначали по 1 таблетке 1 раз в сутки вечером после ужина для достижения целевых показателей липидного профиля крови у пациентов с ХП, сочетанным с СД типа 2 и ожирением. Курс лечения 2 месяца.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере «ViewSonic» с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и с помощью компьютерной программы Statistica for Windows версии 8.0 (StatSoft inc., США). Вычислялись: средняя арифметическая величина (M), ее ошибка (m), критерий Стьюдента (t). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Эффективность влияния на показатели оценивали с учетом последствий лечения препаратами [15].

Результаты

При оценке КЖ больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2, выявлено снижение показателей физического и психического здоровья. Отмечено положительное влияние лечения на динамику клинического состояния (табл. 1). ФА выросла у больных первой группы на 9,7% ($p < 0,05$), у больных второй группы – на 6,4% ($p < 0,05$), РФ – на 21,1% ($p < 0,05$) у больных первой группы и на 16,9% ($p < 0,05$) у больных второй группы. Показатель ИБ у обследованных первой группы вырос на 17,9% ($p < 0,05$), у обследованных второй группы – на 12% ($p < 0,05$), ОСЗ – на 21,7% ($p < 0,05$) и 15,2% ($p < 0,05$) в первой и второй группах соответственно.

Улучшения в психологической сфере происходило за счет показателей жизненной и социальной активности. Показатель ЖА в первой группе вырос на 9,1% ($p < 0,05$), во второй – на 5%, показатель СА увеличился на 19,1% ($p < 0,05$) и 15,4% ($p < 0,05$)

Показатели качества жизни по опроснику SF-36 в баллах у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, $M \pm m$

Показатель		I группа (n=20)	II группа (n=20)
Физическая активность	До лечения	59,4±1,8	61,2±2,1
	После лечения	65,8±2,3**	65,4±2,0**
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	До лечения	41,2±3,3	39,4±2,6
	После лечения	52,2±2,5**	47,4±3,1**
Интенсивность боли	До лечения	48,5±2,4	50,4±2,3
	После лечения	63,1±2,8**	57,3±1,6*/**
Общее состояние здоровья	До лечения	49,1±3,4	48,6±2,5
	После лечения	62,7±2,6**	57,3±2,5*/**
Жизненная активность	До лечения	45,7±1,4	43,9±1,5
	После лечения	50,3±2,4**	46,2±2,3**
Социальная активность	До лечения	49,5±2,1	46,3±2,4
	После лечения	61,2±2,6**	54,7±2,3*/**
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	До лечения	37,2±3,0	39,4±2,8
	После лечения	53,8±1,8**	43,7±2,1*/**
Психическое здоровье	До лечения	50,5±2,8	48,9±2,5
	После лечения	58,3±2,0**	53,6±1,4*/**

Примечания: * – достоверность разницы показателей между группами, ** – достоверность разницы показателей до и после лечения.

соответственно. При оценке показателей РЭ и ПЗ также наблюдалась тенденция к улучшению в обеих группах с лучшим результатом в группе, где применялась фиксированная комбинация симвастатина с эзетимибом (на 31% ($p < 0,05$) и на 13,4% ($p < 0,05$) соответственно).

Результаты показателей КЖ по опроснику GSRS после проведенного лечения приведены на рис. 1, 2. В начале лечения обращают на себя внимание высокие показатели по шкалам симптомов: диспепсический синдром – 6,5±0,7 балла у больных первой группы и 5,8±0,6 балла у больных второй группы ($p < 0,05$), синдром абдоминальной боли 6,1±0,54 балла у обследованных первой группы и 4,9±0,5 балла у обследованных второй группы ($p < 0,05$) и высокую оценку суммарной оценки по всем шкалам (22,6±2,54 балла у обследованных первой группы, 19,54±1,71 балла у обследованных второй группы). Показатель диарейного синдрома составил до лечения 3,4±0,5 балла у больных первой группы и 3,24±0,4 балла у больных второй группы, показатель синдрома запоров – 3,5±0,4 балла в первой группе и 3,3±0,31 балла во второй группе, показатель

рефлюкс-синдрома – 3,1±0,4 балла и 2,7±0,2 балла ($p < 0,05$) в первой и второй группах соответственно.

Через 8 недель после начала терапии установлено значительное улучшение показателей КЖ по всем шкалам симптомов с максимальным достоверным снижением у пациентов с применением фиксированной комбинации симвастатина и эзетимиба (рис. 1).

Обсуждение

Больные хроническим панкреатитом, выполняющие все рекомендации врача, постоянно принимающие высокие дозы ферментных препаратов в виде микросфер и микропланшетов, придерживающиеся диеты и исключившие прием алкоголя, имеют лучшее самочувствие, могут более полно и качественно выполнять свою работу и будничные дела. И это касается не только их физического самочувствия, но и эмоционального состояния. КЖ – важный показатель физического и психологического комфорта больного. Можно констатировать, что, несмотря на общую тенденцию к снижению показателей КЖ у всех исследованных больных, имеются статистически значимые различия. Пациен-

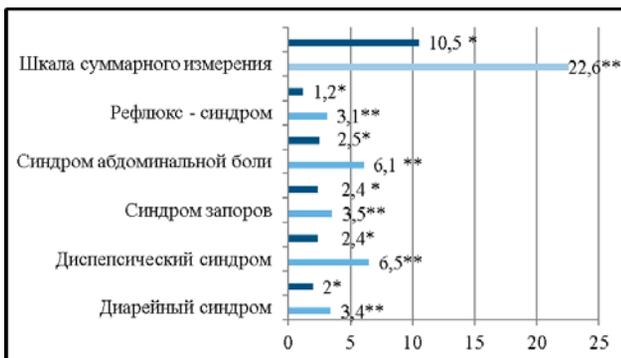


Рис. 1. Показатели качества жизни согласно опроснику GSRS у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в результате лечения фиксированной комбинацией симвастатина и эзетимиба (** – до лечения, * – после лечения).



Рис. 2. Показатели качества жизни согласно опроснику GSRS у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, в результате лечения аторвастатином (** – до лечения, * – после лечения).

ты, которые вместе с БТ получали фиксированную комбинацию симвастина с эзетимибом, имели более высокие показатели уровня КЖ после лечения в сравнении с больными, которые принимали аторвастатин. Эти пациенты лучше ощущали себя и физически, и психологически, благодаря чему качественнее выполняли свою работу, могли поддерживать уровень общения без ограничений, а также более оптимистично смотрели в будущее.

Заключение

1. Сопутствующие патологии, а именно ожирение и сахарный диабет типа 2 у пациентов с хроническим панкреатитом, сопровождающиеся значительными изменениями в субъективном восприятии пациентом своего физического и психосоциального статуса, существенно влияют на качество жизни.

2. Включение фиксированной комбинации симвастина с эзетимибом в комплексное лечение больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, эффективнее улучшает показатели качества жизни, чем при применении аторвастатина в комплексном лечении больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gubergic N.B., Hristich T.N. Klinicheskaia pankreatologija. Doneck: Lebed'; 2000.
2. Gubergic N.B., Kazulin A.N. Metabolicheskaia pankreatologija. Doneck: Lebed'; 2011.
3. Perederij V.G. Ozhirenie: mezhdisciplinarnyj vyzov medicine NHI veka. Zdorov'ja Ukraïni. 2010; 10: 22–24.
4. Antipina T.I. Kovarstvo ozhireniia. URL: <http://www.zdravosil.ru/endokrinnaya-sistema/ozhirenie/25834-kovarstvo-ozhirenia.html>.
5. Grigor'eva I.N., Efimova O.F., Suvorova T.S. Rol' ozhireniia pri vospalitel'nyh i onkologicheskikh zabolevanijah podzheludochnoj zhelezy. Vestnik Kluba Pankreatologov. 2014; 2: 22–25.
6. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996; 17 (4): 354–356.
7. World Health Organization. Who Definition of Health, citing the Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no.2, p. 100). Available from: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>.
8. Vasserman L.I., Trifonova E.A. Diskussionnye voprosy konceptualizacii i metodologii issledovanija kachestva zhizni v medicine. Sibirskij psihologicheskij zhurnal. 2007; (26): 112–119.
9. Shishkova Ju.A., Motocilin O.G., Surkova E.V., Majorov A.Ju. Kachestvo zhizni pri saharom diabete: opredelenie ponjatija, sovremennye podhody k ocenke, instrumenty dlja issledovanija. Saharnyj diabet. 2011; (3): 70–75.
10. Snoek F.J. Quality of life: a closer look at measuring patients' well-being. Diabetes Spectrum. 2000; 13: 24–28.
11. Ware J.E., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000.
12. Masik N.P. Etiopatogenetichni mehanizmi polisistemnih porushen' u hvorih na hronichni obstruktivni zahvorjuvannja legen'. N.P. Masik. Ukr. terapevt. zh. 2007; 4: 118–123.
13. Vlijanie bolevoogo sindroma na kachestvo zhizni u pacientov s zabolevanijami podzheludochnoj zhelezy. G.A. Novikov i dr. Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2006; 4: 5–7.
14. Talley N.J., Fullerton S., Junghard O., Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. Am J Gastroenterol. 2001; 96 (7): 1998–2004.
15. Shorikov E.I., Kolomoec' M.Ju., Shorikova D.V. Osoblivosti zmin sudinno-trombotičnogo gemostazu u pacientiv iz gipertonichnoju hvoroboju II stadii za zastosuvannja ramiprilu ta lozartanu. Krovoobig ta gemostaz. 2009; 1–2: 68–71.

Аннотация

Цель исследования – изучить влияние фиксированной комбинации симвастина с эзетимибом на качество жизни (КЖ)

больных хроническим панкреатитом (ХП), сочетанным с ожирением и сахарным диабетом (СД) типа 2.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 40 больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2, разделенные на две группы. Больные первой группы получали базисную терапию (БТ) в сочетании с симвастином и эзетимибом, пациенты второй группы – БТ с применением аторвастатина. Оценка КЖ осуществлялась с помощью общего опросника SF–36, для оценки выраженности гастроэнтерологической симптоматики использовали специализированный опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Результаты. При оценке КЖ больных ХП, сочетанным с ожирением и СД типа 2, выявлено снижение показателей физического и психического здоровья. В результате проведенного исследования отмечено положительное влияние лечения на динамику клинического состояния. Физическая активность выросла у больных первой группы в на 9,7% ($p<0,05$), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности – на 21,1% ($p<0,05$), показатель интенсивности боли – на 17,9% ($p<0,05$), общее состояние здоровья – на 21,7% ($p<0,05$), что достоверно выше, чем у больных второй группы.

Улучшения в психологической сфере происходило за счет показателей жизненной и социальной активности. При оценке показателей роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности и психического здоровья также наблюдалась тенденция к улучшению в обеих группах с лучшим результатом в группе, где применялась фиксированная комбинация симвастина с эзетимибом (на 31% ($p<0,05$) и на 13,4% ($p<0,05$) соответственно).

В начале лечения обращают на себя внимание высокие показатели по всем шкалам симптомов опросника GSRS, через 8 недель после начала терапии установлено значительное улучшение показателей КЖ по всем шкалам симптомов с максимальным достоверным снижением у пациентов с применением фиксированной комбинации симвастина и эзетимиба.

Заключение. 1. Сопутствующие патологии, а именно ожирение и сахарный диабет типа 2 у пациентов с хроническим панкреатитом, сопровождающиеся значительными изменениями в субъективном восприятии пациентом своего физического и психосоциального статуса, существенно влияют на качество жизни. 2. Включение фиксированной комбинации симвастина с эзетимибом в комплексное лечение больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2, эффективнее улучшает показатели качества жизни, чем при применении аторвастатина в комплексном лечении больных.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет типа 2, качество жизни, опросник GSRS, опросник SF–36.

Сведения об авторах:

Ферфецкая Екатерина Викторовна, ассистент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет»; пл. Театральная, д. 2, Черновцы, 58000, Украина;

Пиц Лариса Орестовна, председатель цикловой комиссии Черновицкого медицинского колледжа ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет»; ул. Героев Майдана, д. 60, Черновцы, 58000, Украина.

Для контактов:

Ферфецкая Е.В., katerinamedicus@gmail.com, anika2003@rambler.ru.

Как цитировать:

Ферфецкая Е.В., Пиц Л.О. Качество жизни больных хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом типа 2. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):52-55.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 23.01.2018

Quality of life of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes mellitus

E.V. Ferfetskaja¹, L.O. Pits²¹Bukovinsky State Medical University; ²Medical College of Chernivtsi, Chernivtsi, Ukraine

Abstract

The aim of the study was to study the effect of a fixed combination of simvastatin with ezetimibe on the quality of life (QOL) in patients with chronic pancreatitis (CP) associated with obesity and type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The study included 40 patients with CP, associated with obesity and type 2 diabetes, divided into two groups: patients of the I group received basal therapy (BT) in combination with simvastatin and ezetimibe. Patients of the II group – BT with the use of atorvastatin on the background of BT. The evaluation of QOL was carried out using a general questionnaire SF-36, to assess the severity of gastroenterological symptoms used a specialized questionnaire GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Results. In assessing QOL patients with CP, associated with obesity and type 2 diabetes, a decrease in physical and mental health indicators was found. As a result of the study, a positive effect of the treatment on the dynamics of the clinical state was noted. Thus, FA increased in patients of the I group in 9,7% ($p < 0,05$), RF – by 21,1% ($p < 0,05$), IB index – by 17,9% ($p < 0,05$), CVD – by 21,7% ($p < 0,05$), which is significantly higher than in patients of the II group.

Improvements in the psychological sphere were due to indicators of life and social activity. When evaluating PE and PP values, there was also a tendency for improvement in both groups with the best result in the group where a fixed combination of simvastatin with ezetimibe was used by 31% ($p < 0,05$) and 13,4% ($p < 0,05$) respectively.

At the beginning of the treatment, high scores on all symptom scores of the GSRS questionnaire are noteworthy, 8 weeks after the start of therapy there was a significant improvement in QoL

in all symptom scales with the maximum significant decrease in patients using a fixed combination of simvastatin and ezetimibe.

The conclusion. 1. Concomitant pathologies, namely obesity and type 2 diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis significantly affect the quality of life, accompanied by expressive changes in the patient's subjective perception of his physical and psychosocial status. 2. The inclusion of a fixed combination of simvastatin with ezetimibe in the complex treatment of patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes mellitus improves the quality of life better than with the use of atorvastatin in the complex treatment of patients.

Keywords: chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus, quality of life, GSRS questionnaire, SF-36 questionnaire.

References

Presented above

Authors:

Ferfetskaja Ekaterina V., Assistant of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of Bukovina State Medical University, 2 Teatralnaya sq, Chernovtsy, 58000, Ukraine;

Pits Larisa O., Chairman of the cyclic commission of the Chernivtsi Medical College of Bukovina State Medical University, 60 Heroes of the Maidan str., Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Corresponding author:

Ekaterina Viktorovna Ferfetskaja, katerinamedicus@gmail.com, anika2003@rambler.ru.

Suggested citation for this article:

Ferfetskaja E.V., Pits L.O. Quality of life of patients with chronic pancreatitis, combined with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):52-55.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37

Поступила 30.07.2017

Новые подходы в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы

А.П. Кошель^{1,2}, Т.В. Дибина³, Е.С. Дроздов^{2,4}¹Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича; ²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия;³Медицинский центр им. Г.К. Жерлова, Северск, Томская область, Россия; ⁴Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

Введение

Частота встречаемости кистозных образований поджелудочной железы (КПЖ) на протяжении последних 20 лет возрастает, что, по мнению большинства авторов, связано с усовершенствованием методик диагностики и увеличением среднего возраста населения [1, 2]. Частота выявляемости кист поджелудочной железы составляет 2–3% при выполнении компьютерной томографии (КТ), 13–45% при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и 24% при аутопсии. В большинстве случаев заболевание протекает без ярких симптомов и лишь у части пациентов с выраженной симптоматикой, чаще всего в виде болевого синдрома и диспепсических нарушений. Некоторые виды кист обладают потенциалом к малигнизации, в редких случаях встречаются злокачественные кистозные образования [3, 4, 5].

По данным литературы не существует «универсальной» методики дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы [6, 7]. В настоящее время в диагностике кистозных образований поджелудочной железы используется целый комплекс инструментальных методов исследования, включая инвазивные (ЭУС, ЭРХПГ) и неинвазивные (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ) методики. Ошибочная диагностика характера кистозного образования может привести к выбору неправильной тактики лечения, выполнению необоснованных оперативных вмешательств или, наоборот, задержке радикального лечения и, как следствие, к запущенности опухолевого процесса [8, 9, 10, 11].

Проблема дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы остается нерешенной. В настоящее время ультразвуковое исследование в В-режиме с использованием доплерографических методик, возможностей трехмерной реконструкции не имеет однозначных признаков злокачественности исследуемых кистозных образований поджелудочной железы [12].

При использовании КТ и МРТ точность дифференциальной диагностики кист поджелудочной железы составляет от 47 до 94% [13, 14, 15].

Методика ультразвуковой эндосонографии обладает высокой точностью в дифференциальной диагностике панкреатических кист (от 82% до 93%), но данная методика является инвазивной, операторзависимой и в большинстве случаев требует общего обезболивания [16, 17].

В последние годы все шире используется новый метод диагностики – ультразвуковая эластография, позволяющая оценить степень деформации и жесткость тканей в зоне интереса в процессе обычного ультразвукового исследования. Следует отметить, что эластография характеризуется рядом преимуществ, среди которых меньшая операторзависимость и хорошая воспроизводимость [18, 19].

Эластография применяется для оценки диффузных и очаговых поражений печени, молочной, щитовидной и предстательной желез [20, 21, 22, 23]. Встречаются только единичные сообщения о применении методики при исследовании поджелудочной железы.

Цель исследования

Произвести оценку возможностей метода ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы различной этиологии.

Материалы и методы

В работу включено 70 пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы различной этиологии, проходивших обследование и лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск, Томская обл.), в том числе 31 (44,3%) мужчина и 39 (55,7%) женщин в возрасте от 26 до 75 лет (48,9±1,9 лет). Средний размер кистозных образований составил 82,8±8,7 мм. (от 20 до 200 мм) (табл. 1).

Всем пациентам выполняли комплексное обследование (общеклинические анализы крови, УЗИ, магнитно-резонансная или компьютерная томография, эндоскопическая ультрасонография). С 2015 г. в перечень обследований была включена компрессионная эластометрия и эластография сдвиговой волной.

В настоящее время в клинике разработан способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы (получена приоритетная справка на заявку о выдаче патента «Способ дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы», регистрационный №20171136332 от 13.10.2017).

Исследование выполняли натощак, после стандартного ультразвукового осмотра органов брюшной полости в серошкальном и доплерографическом режимах на аппарате Aplio – 500 (Toshiba, Япония). Эластографию у всех пациентов выполняли с помощью конвексного датчика С1-6 МГц. В положении пациента на спине для визуализации поджелудочной железы использовали поперечный эпигастральный доступ. Датчик располагали перпендикулярно поверхности тела с минимальным мануальным давлением. Зону опроса устанавливали последовательно в области головки, тела, хвоста. После выбора области интереса с целью стабилизации изображения производилась фиксация положения руки на 4–6 с. В каждой зоне проводили 5–10-кратное измерение сначала в режиме компрессионной эластометрии, затем пациенту предлагали выпить 200,0 - 400,0 мл дегазированной жидкости для получения достаточного акустического доступа к поджелудочной железе и выполняли измерения в режиме эластографии сдвиговой волной. Измерения проводили на фоне спокойного дыхания, для оптимизации визуализации поджелудочной железы показатели снима-

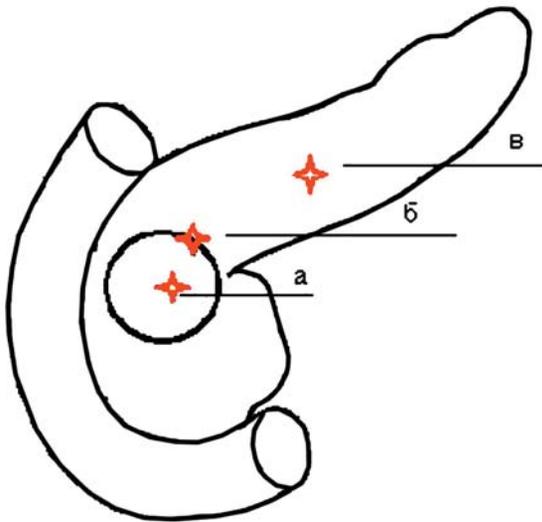


Рис. 1. Зоны эластометрического исследования: а – внутри образования, б – на границе с неизменной тканью, в – в неизменной ткани поджелудочной железы.

ли во время задержки дыхания на вдохе. Качественная оценка осуществлялась по результатам математического анализа, эластичность тканей на экране отображалась определенными цветами (цветовое картирование). Оптимизация производилась изменением степени компрессии, карты окрашивания, динамического диапазона и продолжительности персистенции. Очаговые образования дифференцировали:

- 1) по наличию цветового окрашивания в структуре образования и его интенсивности;
- 2) по характеру окрашивания (однородное, неоднородное);
- 3) по характеристике размеров (площади окрашивания) в сравнении с размерами очагового поражения в серозкальной оболочке.

Количественную оценку жесткости тканей (измерение модуля Юнга) или скорость сдвиговой волны проводили в зонах интереса (внутри образования, на границе с неизменной тканью и в неизменной ткани поджелудочной железы) (рис. 1), производили оценку следующих показателей:

- 1) среднее значение (Ave) – м\с или кПа;
- 2) стандартное отклонение (SD);
- 3) коэффициент соотношения показателей тангентной и рефферентных зон (Ratio).

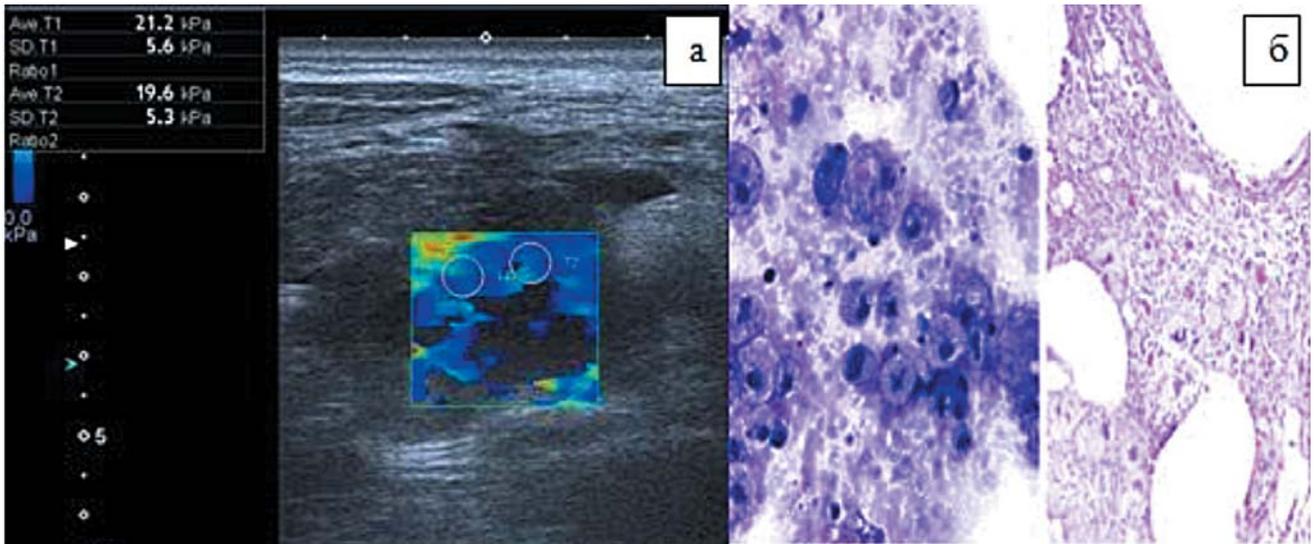


Рис. 2. Псевдокиста поджелудочной железы. а – ультразвуковая сканограмма, эластография. б – микропрепарат (увеличение $\times 40$).

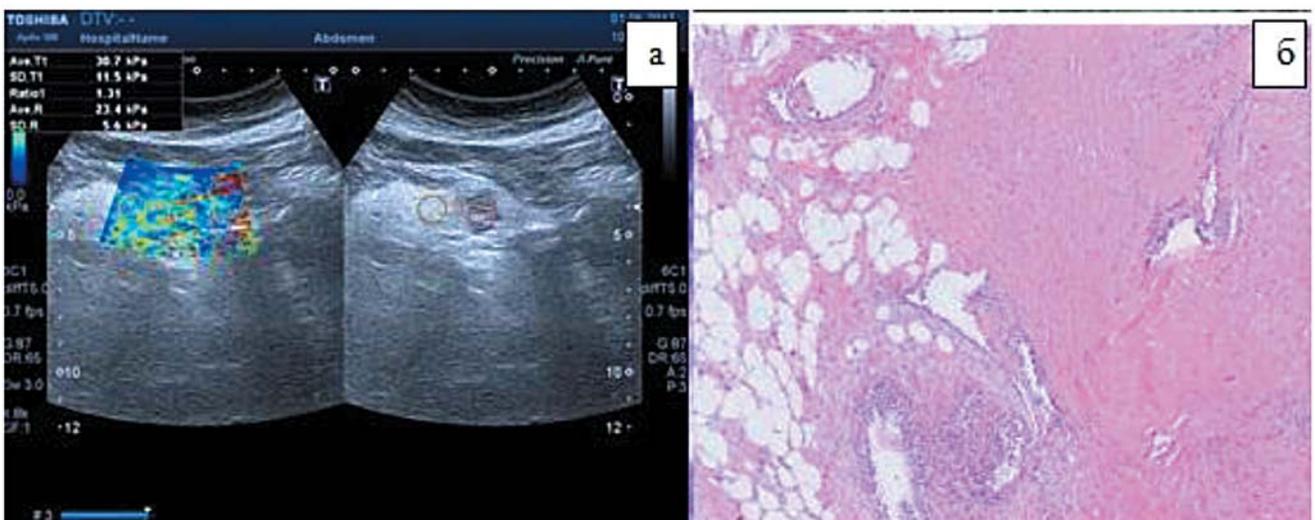


Рис. 3. Серозная цистаденома поджелудочной железы. а – ультразвуковая сканограмма, эластография. б – микропрепарат (увеличение $\times 40$).

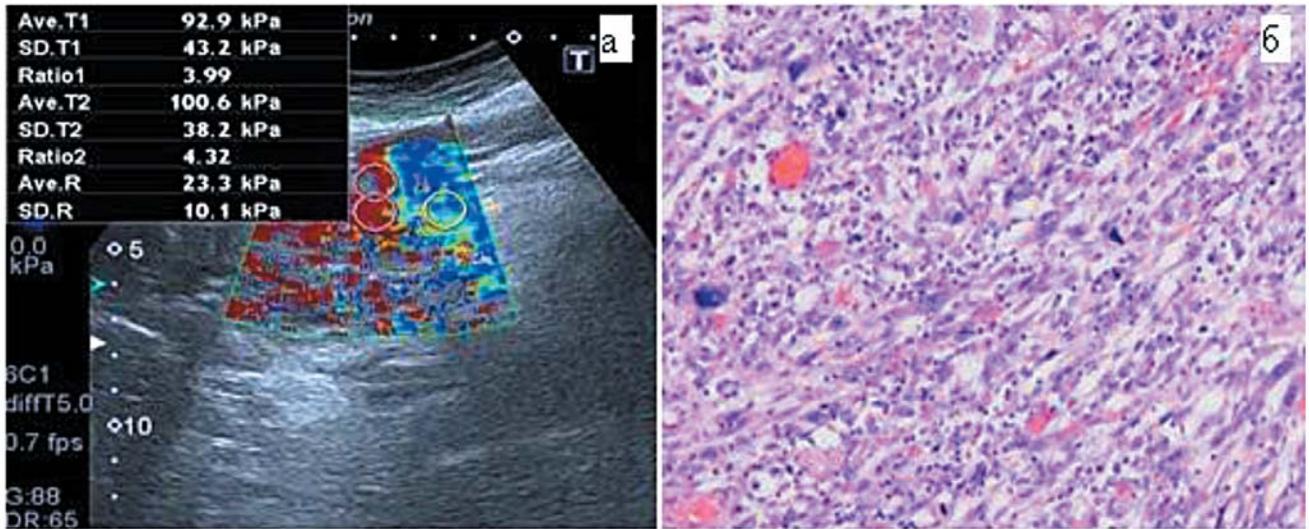


Рис. 4. Муцинозная цистаденокарцинома поджелудочной железы. а – ультразвуковая сканограмма, эластография. б – микропрепарат (увеличение $\times 40$).

Результаты и обсуждение

По результатам выполненных обследований были получены следующие данные. Значения модуля Юнга в псевдокисте составили в среднем $16 \pm 2,27$ кПа, коэффициент соотношения $2,4 \pm 0,72$; при серозной цистаденоме коэффициент жесткости был выше – $30 \pm 7,4$ кПа, а коэффициент соотношения, напротив, был меньше – $1,3 \pm 0,86$. Для муцинозной цистаденомы характерным было повышение и коэффициента жесткости ($78,5 \pm 11,6$ кПа), и коэффициента соотношения ($3,2 \pm 0,55$). Максимальные показатели коэффициента жесткости ($100 \pm 10,6$ кПа) и коэффициента соотношения ($8 \pm 1,9$) были характерны для цистаденокарциномы.

Таким образом, при коэффициенте соотношения < 5 наиболее вероятно наличие у пациента доброкачественного процесса. В случае, когда коэффициент соотношения превышает 5, следует думать о злокачественном процессе (рис 2, 3, 4).

Произведено сравнение точности диагностики трансабдоминального УЗ исследования (с применением 3D-реконструкции) и эластографии, определены показатели чувствительности, специфичности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата и общей точности вышеперечисленных методик в дифференциальной диагностике КПЖ. Результаты представлены в таблице 2.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики осуществлялась на основе определения чувствительности и специфичности, построением ROC-кривой и расчетом площади под кривой – AUC (рис. 5).

Значение AUC для трансабдоминального УЗ исследования и эластографии составляют 0,76 и 0,92 соответственно ($P=0,028$). Эти результаты показывают превосходство эластографии над УЗ исследованием в дифференциальной диа-

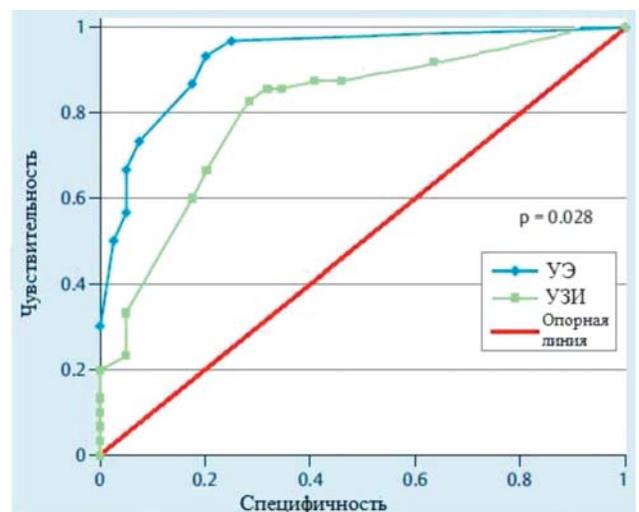


Рис. 5. ROC-кривая, диагностическая ценность эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы (УЭ – ультразвуковая эластография, УЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование).

Таблица 2

Сравнение эффективности дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы при помощи УЗИ и ультразвуковой эластографии

	Трансабдоминальное УЗИ		Эластография	
	Результаты (п/п)	% (95% ДИ ³)	Результаты (п/п)	% (95% ДИ ³)
Чувствительность	25/30	83% (72–85%)	29/30	95% (86–97%)
Специфичность	16/40	40% (32–42%)	30/40	75% (67–77%)
ППР ¹	29/53	55% (49–56%)	29/39	74% (66–77%)
ПОР ²	16/17	94% (76–99%)	30/31	97% (87–99%)
Общая точность	45/70	64%* (55–67%)	59/70	84%* (75–87%)

* $P=0,0001$, ¹ППР – прогностичность положительного результата, ²ПОР – прогностичность отрицательного результата, ³ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3

Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

гностике кистозных образований поджелудочной железы. Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC (таблица 3).

Заключение

Первый опыт применения ультразвуковой эластографии позволяет сделать выводы о высокой степени достоверности определения этиологии кистозных образований поджелудочной железы. Метод неинвазивный и может быть применен в клинической практике, особенно в тех случаях, когда другие методы диагностики не дают четкого ответа о характере и происхождении кисты. Показатели, полученные в результате исследования, имеют высокую информативность, методика является хорошо воспроизводимой. Мы понимаем, что небольшой опыт наблюдения не позволяет однозначно рекомендовать данный метод в широкую клиническую практику. Проведение дальнейших исследований будет способствовать определению роли и места данного метода в практической панкреатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandez-del Castillo C., Targarona J., Thayer S.P., Rattner D.W., Brugge W.R., Warshaw A.L. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Archives of Surgery* 2003; 138 (4): 427–434. doi: 10.1001/archsurg.138.4.427.
2. Lahat G., Ben Haim M., Nachmany I., Sever R., Blachar A., Nakache R. et al. Pancreatic incidentalomas: high rate of potentially malignant tumors. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009; 209 (3): 313–319. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.009.
3. Laffan T.A., Horton K.M., Klein A.P., Berlanstein B., Siegelman S.S., Kawamoto S. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2008; 191 (3): 802–807. doi: 10.2214/AJR.07.3340.
4. 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. *Annals of surgery*. 2004; 239 (5): 651–659. doi: 10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce.
5. Girometti R., Intini S., Brondani G., Como G., Londero F., Bresadola F. et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdominal imaging*. 2011; 36(2): 196–205. doi: 10.1007/s00261-010-9618-4.
6. Quan S.Y., Visser B.C., Poultides G.A., Norton J.A., Chen A.M., Banerjee S. et al. Predictive factors for surgery among patients with pancreatic cysts in the absence of high-risk features for malignancy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015; 19 (6): 1101–1105. doi: 10.1007/s11605-015-2786-3.
7. Farrell J.J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. *Gut Liver*. 2015; 9: 571–589. doi: 10.5009/gnl15063.
8. Hutchins G.F., Draganov P.V. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (1): 48–54. doi: 10.3748/wjg.15.48.
9. Jenssen C., Kahl S. Management of incidental pancreatic cystic lesions. *Viszeralmedizin*. 2015; 31 (1): 14–24. doi: 10.1159/000375282.
10. Plichta J.K., Brosius J.A., Pappas S.G., Abood G.J., Aranha G.V. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas. *HPB Surgery*. 2015; 2015. doi: 10.1155/2015/791704

11. Борисов А.Е., Кубачев К.Г., Яхонтов С.П., Качабеков М.С. Кисты поджелудочной железы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2011; 3 (4): 33–37.
12. Майстренко Н.А. Кисты поджелудочной железы: трудности дифференциальной диагностики и выбора хирургической тактики. *Медицинский академический журнал*. 2010; 10 (3): 112–121.
13. D'Onofrio M., Vecchiato F., Gallotti A., Falconi M., Capelli P., Pozzi Mucelli R. Small undifferentiated pancreatic adenocarcinoma which mimics IPMN at imaging. *JOP. Journal of the pancreas*. 2009; 10 (4): 406–408.
14. Salvia R., Malleo G., Marchegiani G., Pennacchio S., Paiella S., Paimi M. et al. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery*. 2012; 152 (3): S135–S142. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.019.
15. Lee H.J., Kim M.J., Choi J.Y., Hong H.S., Kim K.A. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clinical radiology*. 2011; 66 (4): 315–321. doi: 10.1016/j.crad.2010.06.019.
16. Kadiyala V., Lee L.S. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015; 7 (3): 213–223. doi: 10.4253/wjge.v7.i3.213.
17. Friedrich-Rust M., Schlueter N., Smaczny C., Eickmeier O., Rosewich M., Feifel K. et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 12 (5): 431–439. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.013.
18. Морозова А.Г., Борсуков А.В., Мамошин А.В. Комплексная эластография печени и поджелудочной железы. *Медицинская визуализация*. 2015; (3): 75–83.
19. Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239 (2): 341–350.
20. Lyshchik A., Higashi T., Asato R., Tanaka S., Ito J., Mai J.J. et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005; 237 (1): 202–211.
21. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirlu R., Tanaka H. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *European journal of radiology*. 2012; 81 (12): 4112–4118.
22. Hong H., Li J., Jin Y., Li Q., Li W., Wu J. et al. Performance of real-time elastography for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 9 (12): e115702.
23. Kobayashi K., Nakao H., Nishiyama T., Lin Y., Kikuchi S., Kobayashi Y. et al. Diagnostic accuracy of real-time tissue elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European radiology*. 2015; 25 (1): 230–238.

Аннотация

Цель исследования. Оценить эффективность ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы. **Материалы и методы.** В работу включено 70 пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы. Структура клинических форм: серозная цистаденома – 2, муцинозная цистаденома – 2, муцинозная цистаденокарцинома – 2, высокодифференцированная эндокринная функционально неактивная кистозная опухоль – 1, солидно-псевдопапиллярная опухоль – 1, смешанная серозно-нейроэндокринная неоплазия – 1, псевдокиста – 61. Проводилось сравнение эффективности дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы при помощи трансабдоминального ультразвукового обследования (с 3D-реконструкцией) и ультразвуковой эластографии. **Результаты.** Определены показатели ультразвуковой эластографии для различных видов кистозных образований поджелудочной железы. Чувствительность составила 97%, специфичность 75%, прогностичность положительного результата 74%, прогностичность отрицательного результата 97%, общая точность методики 84%. Значение AUC (площадь, ограниченная ROC-кривой) для ультразвуковой эластографии составляет 0,93 (P=0,028). **Заключение.** Ультразвуковая эластография является

эффективным неинвазивным методом дифференциальной диагностики кистозных образований поджелудочной железы и может быть широко применена в клинической практике.

Ключевые слова: эластография, дифференциальная диагностика, кисты поджелудочной железы.

Сведения об авторах:

Кошель Андрей Петрович, д.м.н., профессор, главный врач ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича», заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; ул. Нахимова, д. 3, Томск, 634045, Россия;

Дибина Татьяна Викторовна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова»;

переулок Чекист, д. 3, , Северск, 636013, Томская область, Россия; **Дроздов Евгений Сергеевич**, врач-онколог ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», соискатель кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; проспект Ленина, д. 115, Томск, 634050, Россия.

Для контактов:

Кошель Андрей Петрович; e-mail: petrovichi001@mail.ru.

Как цитировать:

Кошель А.П., Дибина Т.В., Дроздов Е.С. Новые подходы в дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):56-62.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 30.07.2017

New methods in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions

A.P. Koshel^{1,3}, T.V. Dibina², E.S. Drozdov^{3,4}¹City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich, Tomsk, Russia; ²Medical center named after G. K. Zherlov, Seversk, Russia;³Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ⁴Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. Evaluate the effectiveness of ultrasonic elastography in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. **Materials and methods.** Seventy patients pancreatic cystic lesions were examined. Structure of clinical forms: serous cystadenoma-2, mucinous cystadenoma-2, mucinous cystadenocarcinoma-2, highly differentiated endocrine functionally inactive cystic tumor-1, solid pseudopapillary tumor-1, mixed sero-neuroendocrine neoplasia-1, pseudocyst-61. diagnosis of cystic pancreatic formations with the help of transabdominal ultrasound examination (with 3D reconstruction) and ultrasonic elastography. **Results.** The parameters of ultrasonic elastography for various types of cystic pancreatic formations were determined. Sensitivity, specificity, prognosticity of the positive result, predictability of the negative result, the overall accuracy of the technique were 97%, 75%, 74%, 97% and 84%, respectively. The AUC value (the area bounded by the ROC curve) for ultrasonic elastography is 0,93 (P=0,028). The superiority of the elastography technique over the standard transabdominal ultrasound in differential diagnosis of cystic pancreatic formations. **Conclusions.** Ultrasonic elastography is an effective, non-invasive method of differential diagnosis of cystic pancreatic formations and can be widely used in clinical practice.

Key words: elastography, differential diagnosis, pancreatic cysts.

REFERENCES

1. Fernandez-del Castillo C., Targarona J., Thayer S.P., Rattner D.W., Brugge W.R., Warshaw A.L. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Archives of Surgery* 2003; 138 (4): 427–434. doi: 10.1001/archsurg.138.4.427.
2. Lahat G., Ben Haim M., Nachmany I., Sever R., Blachar A., Nakache R. et al. Pancreatic incidentalomas: high rate of potentially malignant tumors. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009; 209 (3): 313–319. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.009.
3. Laffan T.A., Horton K.M., Klein A.P., Berlanstein B., Siegelman S.S., Kawamoto S. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2008; 191 (3): 802–807. doi: 10.2214/AJR.07.3340.
4. 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. *Annals of surgery*. 2004; 239 (5): 651–659. doi: 10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce.
5. Girometti R., Intini S., Brondani G., Como G., Londero F., Bresadola F. et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdominal imaging*. 2011; 36 (2): 196–205. doi: 10.1007/s00261-010-9618-4.
6. Quan S.Y., Visser B.C., Poultsides G.A., Norton J.A., Chen A.M., Banerjee S. et al. Predictive factors for surgery among patients with pancreatic cysts in the absence of high-risk features for malignancy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015; 19 (6): 1101–1105. doi: 10.1007/s11605-015-2786-3.
7. Farrell J.J. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. *Gut Liver*. 2015; 9: 571–589. doi: 10.5009/gnl15063.
8. Hutchins G.F., Draganov P.V. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (1): 48–54. doi: 10.3748/wjg.15.48.
9. Jenssen C., Kahl S. Management of incidental pancreatic cystic lesions. *Viszeralmedizin*. 2015; 31 (1): 14–24. doi: 10.1159/000375282.
10. Plichta J.K., Brosius J.A., Pappas S.G., Abood G.J., Aranha G.V. The changing spectrum of surgically treated cystic neoplasms of the pancreas. *HPB Surgery*. 2015; 2015. doi: 10.1155/2015/791704.
11. Borisov A.E., Kubachev K.G., Jahonov S.P., Kachabekov M.S. Pancreas cysts. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. II Mechnikova* 2011; 3 (4): 33–37. Russian.
12. Maistrenko N.A. Cysts of the pancreas: the difficulties of differential diagnosis and choice of surgical tactics. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2010; 10 (3): 112–121. Russian.
13. D'Onofrio M., Vecchiato F., Gallotti A., Falconi M., Capelli P., Pozzi Mucelli R. Small undifferentiated pancreatic adenocarcinoma which mimics IPMN at imaging. *JOP. Journal of the pancreas*. 2009; 10 (4): 406–408.
14. Salvia R., Malleo G., Marchegiani G., Pennacchio S., Paiella S., Paimi M. et al. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery*. 2012; 152 (3): S135–S142. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.019.
15. Lee H.J., Kim M.J., Choi J.Y., Hong H.S., Kim K.A. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clinical radiology*. 2011; 66 (4): 315–321. doi: 10.1016/j.crad.2010.06.019.
16. Kadiyala V., Lee L.S. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015; 7 (3): 213–223. doi: 10.4253/wjge.v7.i3.213.
17. Friedrich-Rust M., Schlueter N., Smaczny C., Eickmeier O., Rosewich M., Feifel K. et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 12 (5): 431–439. doi: 10.1016/j.jcf.2012.12.013.
18. Morozova A.G., Borsukov A.V., Mamoshin A.V. Complex elastography of the liver and pancreas. *Medicinskaja vizualizacija*. 2015; (3): 75–83. Russian.
19. Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006; 239(2): 341–350.
20. Lyshchik A., Higashi T., Asato R., Tanaka S., Ito J., Mai J.J. et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology*. 2005; 237 (1): 202–211.
21. Sporea I., Bota S., Peck-Radosavljevic M., Sirlj R., Tanaka H. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *European journal of radiology*. 2012; 81 (12): 4112–4118.
22. Hong H., Li J., Jin Y., Li Q., Li W., Wu J. et al. Performance of real-time elastography for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 9 (12): e115702.
23. Kobayashi K., Nakao H., Nishiyama T., Lin Y., Kikuchi S., Kobayashi Y. et al. Diagnostic accuracy of real-time tissue elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European radiology*. 2015; 25 (1): 230–238.

Authors:

Koshel Andrey P., DcS, Professor, Chief of physician "City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Alperovich"; the Head of the Department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of catastrophes, Siberian State Medical University; 3 Nakhimova, Tomsk, 634045, Russia;

Dibina Tatiana V., PhD, physician - ultrasonic diagnostics "Medical Center named after G.K. Zherlov"; 3 Chekist str., Seversk, 636013, Russia;

Drozdov Evgeny S., oncologist "Tomsk Regional Oncology Hospital", Postgraduate student of the Department of Surgery with the course

of mobilization training and medicine of catastrophes, Siberian State Medical University; 115 Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Koshel A.P., Dibina T.V., Drozdov E.S. New methods in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):56-62.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.37

Поступила 25.07.2017

Иммуногистохимическая и морфологическая характеристика протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Ю.Ю. Ракина¹, М.В. Завьялова^{2,3}, Н.В. Крахмаль^{2,3}, А.П. Кошель^{3,4}, С.Г. Афанасьев², С.В. Вторушин^{2,3}, С.С. Клоков³¹Сибирский федеральный научно-клинический центр, Северск, Россия; ²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия; ³Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия;⁴Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича, Томск, Россия

Введение

В последние годы в большинстве развитых стран мира рак поджелудочной железы (РПЖ) выходит на первые места в общей онкологической заболеваемости и смертности среди злокачественных заболеваний органов пищеварительной системы. Согласно данным литературы, по частоте встречаемости рак поджелудочной железы занимает 13 место в мире и является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований органов пищеварения. В США и Японии РПЖ входит в пятерку лидирующих в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. Радикальным методом лечения является хирургическое удаление опухоли, но лишь у 15-20% больных на момент постановки диагноза новообразование оценивают как резектабельное. Прогноз у пациентов с РПЖ остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5% [1, 3, 4, 5].

К значимым прогностическим факторам относят возраст, размер первичной опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие лимфогенных метастазов, а также степень злокачественности (Grade) новообразования [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Опухоль, клетки которой обладают высокими инвазивными и миграционными свойствами, в короткие сроки способна к образованию лимфогенных и отдаленных метастазов. Известно, что для оценки инвазивных свойств злокачественных новообразований и, возможно, для определения повышенного метастатического потенциала необходимо исследование экспрессии различных маркеров, в том числе сигнальных белков Rac1 и RhoA, интегринов семейства $\beta 1$ и $\beta 3$ (Integrin $\beta 1$, Integrin $\beta 3$), матриксной металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP2 и MMP9), эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR) и т. д. В ткани опухоли исследуют экспрессию транскрипционных факторов Snail и Twist, которая может указывать на вероятность эпителиально-мезенхимального перехода, являющегося пусковым механизмом для развития и успешной реализации программы метастатического каскада [13, 14, 15, 16]. С этой точки зрения изучение морфологии и иммуногистохимии опухолей, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами, при раке поджелудочной железы представляется весьма актуальным.

Цель исследования – изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование вошло 84 пациента с раком поджелудочной железы T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем – 61,5±10,0 лет.

Пациенты проходили специализированное лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр N2 с 2007 по 2016 г.

Большую часть пациентов составляли мужчины – 43 (51%) человека, средний возраст которых 58,6±9,1 года.

Распространенность опухоли определялась согласно классификации TNM (AJCC, 2010 г.). Чаще выявлялись IV (n=44, 52,5%) и II (n=18,21%) стадии РПЖ, реже диагностировались III (n=7, 8,5%) и I (n=3,4%) стадии.

Проводилось морфологическое исследование операционного или биопсийного материала, полученного во время радикального или паллиативного вмешательства. Во всех случаях гистотипом опухоли являлась протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (рекомендации ВОЗ; Женева, 2010). Материал фиксировался в 10-12% растворе формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия) и гистосканера MIRAX MIDI (Carl Zeiss, Германия).

При изучении морфологии ткани первичной опухоли в инфильтративном компоненте выделяли железистоподобные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Железистоподобными считали структуры с просветом, представленные одним рядом относительно мономорфных клеток с нормохромными округлыми ядрами.

Трабекулярными называли структуры, представляющие собой либо один ряд мелких относительно мономорфных клеток, либо структуры, состоящие из 2–3 рядов клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой с округлыми нормохромными или гиперхромными ядрами.

Солидными считали структуры в виде различных по размеру и форме полей, состоящих или из мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и мономорфными ядрами, или из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами.

К дискретным группам клеток относили скопления от 1 до 4 опухолевых клеток, различных по своему строению. В большинстве случаев определялось сочетание разных типов перечисленных структур. В каждом случае подсчитывали количество разных типов структур, которое варьировало от 1 до 4 соответственно. В структурах инфильтративного компонента опухоли определяли наличие такого признака, как краудинг, проявляющегося морфологически в увеличении количества опухолевых клеток в единице объема. Кроме того, в строении вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента определяли наличие ретракции. Ретракцией считали артефициальную «щель» между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающим матриксом. В строении опухоли оценивали выраженность фиброза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Распределение больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в зависимости от наличия экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента опухоли

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Экспрессия маркеров						
	Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrinβ1	Integrinβ3	β-катенин	EGFR
Железистоподобные	32/74 (43%)	34/74 (45%)	19/73 (26%)	55/74 (74%)	20/73 (27%)	51/74 (69%)	24/73 (32%)
Трабекулярные	17/20 (85%) P ₁ =0,0006 P ₃ =0,001	19/23 (82%) P ₁ =0,001 P ₃ =0,005	11/18 (61%) P ₁ =0,002 P ₃ =0,004	13/22 (59%)	10/21 (47%) P ₁ =0,04 P ₃ =0,03	10/24(42%) P ₁ =0,009 P ₃ =0,005	15/21 (71%) P ₁ =0,0009 P ₃ =0,002
Солидные	5/16 (31%)	7/17 (41%)	2/15 (13%)	14/16 (87%)	2/13 (15%)	15/18 (83%)	4/17 (23%)
Дискретные группы клеток	17/22 (77%) P ₁ =0,003 P ₃ =0,003	20/24 (83%) P ₁ =0,0008 P ₃ =0,004	15/26 (58%) P ₁ =0,002 P ₃ =0,003	11/26 (42%) P ₁ =0,003 P ₃ =0,003	12/26 (46%) P ₁ =0,03 P ₃ =0,03	8/25 (32%) P ₁ =0,0008 P ₃ =0,001	17/24 (71%) P ₁ =0,0006 P ₃ =0,002

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Dako» к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные). Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$). Также применяли антитела фирмы Abcam Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные 1:100), Anti-P-catenin antibody [E247] ab32572 (кроличьи моноклональные 1:200), Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 (кроличьи моноклональные 1:250), Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 (мышиные моноклональные 1:20), Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 (мышиные моноклональные 1:200), Anti-Snail antibody (кроличьи поликлональные 1:1600), Anti-Twist antibody [Twist2C1a] – ChIP Grade ab50887 (мышиные моноклональные 1:50). Экспрессию перечисленных маркеров в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли оценивали по следующим параметрам: наличие или отсутствие экспрессии, интенсивность экспрессии, процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$). Обработку полученных данных выполняли с помощью программы «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение

В 61% случаев при морфологическом исследовании встречались аденокарциномы умеренной степени дифференцировки в сравнении со случаями с высокой (15%; $p=0,0000$) и низкой степенью дифференцировки опухоли (24%; $p=0,0000$). Паренхиматозный компонент новообразований был представлен железистоподобными, трабекулярными, солидными структурами и мелкими группами опухолевых клеток.

В 88% случаев в опухолях определялись железистоподобные структуры, реже – трабекулярные (28%; $p=0,0000$), солидные структуры (19%; $p=0,0000$) и дискретные группы опухолевых клеток (28%; $p=0,0000$). Чаще наблюдалось сочетание нескольких типов структур (от 1 до 4). Встречались мономорфные опухоли (61%), представленные исключительно железистоподобными структурами.

При изучении степени выраженности клеточного полиморфизма выяснилось, что чаще встречаются опухоли с умеренно выраженным полиморфизмом клеток (51%), при этом новообразования со слабой и высокой степенью клеточного по-

лиморфизма встречаются значительно реже (38%; $p=0,04$ и 11%; $p=0,0000$ соответственно).

Новообразования характеризовались наличием выраженной фиброзной стромы (55%), реже опухоли имели умеренную (33%; $p=0,002$) и слабую степень выраженности фиброза (12%; $p=0,0000$). Изучение выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли показало, что реже встречались опухоли со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией (10%) в сравнении со случаями, когда отмечается умеренная (45%; $p=0,0000$) или резко выраженная инфильтрация (34%; $p=0,0001$). Феномен краудинга при гистологическом исследовании был выявлен у 19 (22%) больных. Ретракция вокруг паренхиматозных структур опухоли определялась в 12 (14%) случаях.

В исследовании были изучены особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами опухолевой ткани (табл. 1).

Относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значительно чаще наблюдалась в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Позитивная экспрессия интегрин 1 в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже, чем в других структурах. Оценка интегрин 3, EGFR, транскрипционных факторов Twist и Snail показала, что позитивная экспрессия данных маркеров чаще определялась в трабекулярных структурах (табл. 1). И наоборот, позитивная экспрессия -катенина реже встречалась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток по сравнению с другими структурами инфильтративного компонента.

Экспрессия интегрин $\beta 1$, определяемая 1–3 балла, была ниже в трабекулярных структурах ($n=13, 2,3\pm 0,7$) и в дискретных группах опухолевых клеток ($n=11, 2,4\pm 0,6$) при соотношении данного показателя в железистоподобных ($n=55, 2,8\pm 0,4$) ($p=0,0005$ и $p=0,003$ соответственно) и солидных структурах ($n=14, 2,9\pm 0,3$) ($p=0,003$ и $p=0,006$ соответственно). Выраженность экспрессии интегрин 3 была высокой, во всех структурах соответствовала трем баллам и статистически значимо не различалась. Выраженность экспрессии MMP2, -катенина, EGFR, а также транскрипционных факторов Snail и Twist не различалась в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли.

Экспрессия изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представлена в табл. 2. Уровень экспрес-

сии MMP2 во всех структурах был высоким, варьировался в пределах от 92,2 до 99%, не различался в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли (табл. 2).

В трабекулярных структурах определялась меньшая экспрессия интегрин 1 при сравнении с локализацией экспрессии данного маркера в солидных структурах. В свою очередь, более низкая экспрессия -катенина определялась в дискретных группах опухолевых клеток относительно железисто-подобных и солидных структур опухоли. При этом уровень экспрессии интегрин 3, EGFR, маркеров Snail и Twist в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли значимо не различался (табл. 2).

При изучении пролиферативной активности опухоли выяснилось, что уровень экспрессии Ki67 выше в трабекулярных структурах ($n=22$, $17,1\pm 6,6\%$) по сравнению с таковым в железисто-подобных ($n=75$, $11,2\pm 7,8\%$; $p=0,0009$) и солидных структурах ($n=19$, $10,8\pm 8,7\%$; $p=0,006$) паренхиматозного компонента. Более высокий уровень пролиферативной активности отмечался в дискретных группах клеток ($n=24$, $19,4\pm 7,8$) по сравнению с железисто-подобными ($p=0,000$) и солидными структурами ($p=0,0007$).

Заключение

На основании этого можно сделать вывод, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется морфологической неоднородностью, однако чаще инфильтративный компонент опухоли представлен исключительно железисто-подобными структурами и имеет мономорфное строение, чаще в новообразованиях отмечается умеренная степень дифференцировки, а в строме преобладает выраженный фиброз с явлениями умеренной или резко выраженной воспалительной инфильтрации. Исследование определило и гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным ростом. Установлено, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 чаще регистрируется в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Экспрессия интегрин 1 в дискретных группах опухолевых клеток была менее позитивной по сравнению с другими структурами паренхимы опухоли. Оценка таких маркеров, как EGFR, интегринов семейства 3, транскрипционных факторов Twist и Snail выявила, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия перечисленных молекул чаще определяется и в трабекулярных структурах по сравнению с железисто-подобными и солидными структурами. Относительно экспрессии -катенина картина была противоположной, реже она определялась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A. et al. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10-29. doi: 10.3322/caac.20138.
3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer*. 2008 Jan 15; 112 (2): 243-9.
4. Gerry J.M., Poultides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul; 62 (7): 1816-1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.
5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017 Feb; 15 (2): 141-150.
6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T. et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resec-

tion of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jul; 13 (7): 1337-44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.

7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of meta-static/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006 Oct; 33 (3): 240-5.
8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2007 Mar; 11 (3): 350-6.
9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg*. 2003 Jan; 237 (1): 74-85.
10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R. et al. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg*. 2008 Mar; 247 (3): 456-62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *World Health Organization*. 2010; 417.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера. 2002; 312.
13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M. et al. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. *J Hematol Oncol*. 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.
14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. *BMC Cancer*. 2016 Nov 24; 16 (1): 917.
15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae*. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17-28.
16. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett*. 2016 Oct 10; 381: 252-8. Doi:10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Аннотация

В последние годы, особенно в развитых странах, отмечается рост заболеваемости раком поджелудочной железы. При этом только у 20% пациентов на момент постановки диагноза опухоль оценивается как резектабельная, но и в этих случаях прогноз заболевания неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Оценка морфологических особенностей, а также особенностей экспрессии маркеров, определяющих инвазивный потенциал таких новообразований, может служить в будущем фундаментальной основой в решении вопросов относительно возможных факторов прогноза при злокачественных опухолях данной локализации.

Цель исследования – изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследование вошло 84 больных раком поджелудочной железы T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии, в возрасте от 37 до 83 лет, получившие хирургическое лечение. Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Условием включения в исследование был гистотип опухоли, а именно протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. Проводка материала, изготовление гистологических препаратов, окраска, иммуногистохимическое исследование осуществлялись по стандартной методике.

Результаты и заключение. Исследование позволило охарактеризовать морфологию опухоли, а также особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с более выраженными инвазивными свойствами опухоли. Результаты данной работы могут представлять интерес в плане дальнейшего их сопо-

ставления с параметрами различных форм прогрессирования при раке поджелудочной железы.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, ММР2, интегрин, факторы транскрипции.

Сведения об авторах:

Ракина Юлия Юрьевна, врач-хирург хирургического отделения №3 Медицинского центра №2, Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России; ул. Мира, д. 4, Томская область, Северск, 636070, Россия, e-mail: tomichca5055@mail.ru;

Завьялова Марина Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; e-mail: zavyalovamv@mail.ru; SPIN-код: 1229-0323;

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; e-mail: krakhmal@mail.ru; SPIN-код: 1543-6546;

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет, Россия, Томск, 634050, Московский тракт, д. 2, главный врач ОГАУЗ «Городская клиническая больница

№3 им. Б.И. Альперовича»; ул. Нахимова, д. 3, Томск, 634045, Россия; e-mail: petrovichi001@mail.ru; SPIN-код: 3403-0894;

Афанасьев Сергей Геннадьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru; SPIN-код: 9206-3037;

Вторушин Сергей Владимирович, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; e-mail: wtoruschin@rambler.ru; SPIN-код: 2442-4720;

Клоков Сергей Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет; пер. Кооперативный, д. 5, Томск, 634009, Россия; e-mail: general@gastro.tomsk.ru.

Для контактов:

Кошель Андрей Петрович; e-mail: petrovichi001@mail.ru.

Как цитировать:

Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В., Клоков С.С. Иммуногистохимическая и морфологическая характеристика протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):63-68.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 25.07.2017

Immunohistochemical and morphological characteristics of ductal pancreatic adenocarcinoma

Yu.Yu. Rakina¹, M.V. Zavyalova^{2,3}, N.V. Krakhmal^{2,3}, A.P. Koshel^{3,4}, S.G. Afanasyev², S.V. Vtorushin^{2,3}, S.S. Klokov³¹Siberian Federal Scientific and Clinical Center, Seversk, Russia; ²Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ⁴City Clinical Hospital № 3 named after B.I. Aперovich, Tomsk, Russia

Abstract

In recent years, especially in developed countries, there has been an increase in the incidence of pancreatic cancer. In this case, only 20% of patients at the time of diagnosis are evaluated as resectable, but in these cases, the prognosis of the disease is unfavorable. The overall 5-year survival rate does not exceed 5%.

Evaluation of morphological features, as well as features of expression of markers that determine the invasive potential of such neoplasms, can serve in the future as a fundamental basis in solving questions concerning possible factors of prognosis in malignant tumors of this localization.

The aim of the study was to study the morphological and immunohistochemical properties of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Material and methods. The study included 84 patients with pancreatic cancer T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ stage, aged 37 to 83 years, who received surgical treatment. Morphological study of the operating material was carried out. The condition for inclusion in the study was a histotype of the tumor, namely ductal pancreatic adenocarcinoma. Posting of the material, preparation of histological preparations, coloring, immunohistochemical examination were carried out according to a standard procedure.

Results and conclusion. The study made it possible to characterize the tumor morphology, as well as the features of expression of markers associated with more pronounced invasive properties of the tumor. The results of this work may be of interest in terms of their further comparison with the parameters of various forms of progression in pancreatic cancer.

Key words: ductal pancreatic adenocarcinoma, invasion, MMP2, integrins, transcription factors.

REFERENCES

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A. et al. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112 (2): 243–9.
4. Gerry J.M., Poultsides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1816–1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.
5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Feb; 15 (2): 141–150.
6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T. et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul; 13 (7): 1337–44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.
7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of meta-static/ resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006 Oct; 33 (3): 240–5.
8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007 Mar; 11 (3): 350–6.
9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003 Jan; 237 (1): 74–85.
10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R. et al. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* 2008 Mar; 247 (3): 4566–2. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization. 2010; 417.
12. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. M.: Mediasfera. 2002; 312. Russian.
13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M. et al. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.
14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/ LR-specific antibody IgG1-1S18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. *BMC Cancer.* 2016 Nov 24; 16 (1): 917.
15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae.* 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
16. Topalowski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett.* 2016 Oct 10; 381: 252–8. Doi:10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Authors:

Rakina Yulia Yu., surgeon of Surgical Department No.3 of Medical Center No. 2, Siberian Federal Scientific and Clinical Center of FMBA of Russia; 4 Mira street, Seversk, Tomsk Region, 636070, Russia; e-mail: tomichca5055@mail.ru;

Zavyalova Marina V., MDSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Research Associate, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative tract, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: zavyalovamv@mail.ru; SPIN: 1229-0323;

Krakhmal Nadezhda V., PhD, assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; doctor-pathologist of the department of pathological anatomy and cytology, Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative tract, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: krakhmal@mail.ru; SPIN: 1543-6546;

Koshelev Andrey P., MDSc, Professor, Head of the Department of Surgery with the course of mobilization training and medicine of catastrophes, Siberian State Medical University; 2 Moscow av., Tomsk, 634050, Russia; Head Physician of the City Clinical Hospital № 3 named

after. B.I. Alperovich"; 3 Nakhimova street, Tomsk, 634045, Russia;
e-mail: petrovichi001@mail.ru; SPIN code: 3403-0894;

Afanasyev Sergey G, MSc, Professor, Chief Scientific Officer of the Thoraco-Abdominal Department, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative tract, Tomsk, 634009, Russia;

e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru; SPIN: 9206-3037;

Vtorushin Sergey V., MSc, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Research Associate, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative tract, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: wtorushin@rambler.ru; SPIN: 2442-4720;

Klokov Sergey S., PhD., Associate Professor of the Department of Surgery with the Course of Mobilization Training and Medicine of Catastrophes, Siberian State Medical University; 5 Cooperative tract, Tomsk, 634009, Russia; e-mail: general@gastro.tomsk.ru.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Rakina Yu.Yu., Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Koshel A.P., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V., Klokov S.S. Immunohistochemical and morphological characteristics of ductal pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):63-68.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616-035.9

Поступила 16.11.2017

Клинический случай поздней диагностики первично-множественной нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (гастриномы)

Л.Г. Вологжанина, И.В. Петухова

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

Современная гастроэнтерология проявляет все больший интерес к проблеме изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта, гетерогенной группе новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами, составляющих 20% всех новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2]. Такая тенденция связана сразу с несколькими факторами. Прежде всего, интерес к этой патологии определяется ростом заболеваемости. Так, до 1990 г. НЭО считались «редкими заболеваниями», в 1990–2000 гг. заболеваемость НЭО составила 1 случай на 100 тысяч населения, а в 2000–2010 гг. и после 2010 г. – 5,25 и 8 случаев на 100 тысяч населения соответственно. Что именно послужило причиной увеличения заболеваемости, неизвестно. Обсуждается роль изменения рациона питания, условий окружающей среды, использование современных лекарственных препаратов, например, ингибиторов протонной помпы, усовершенствование методов диагностики. Следующий фактор растущего интереса к НЭО, позволяющий своевременно их диагностировать и лечить, – это появление высокочувствительных лабораторных и инструментальных методик и технологий, внедрение в клиническую практику современных гормональных исследований, методов морфологической (иммуногистохимия) и инструментальной диагностики (эндоскопическое УЗИ – эндо-УЗИ), спиральная КТ (СКТ), МРТ, радиоизотопные исследования) [4, 5, 6, 7]. Однако, несмотря на прогресс в диагностике НЭО, правильный диагноз устанавливается больным в среднем через 5–7 лет с момента возникновения первых симптомов [11]. Казалось бы, онкологическая проблема должна быть хорошо известна терапевтам и гастроэнтерологам поликлинического звена, которым необходимо уметь заподозрить эти заболевания еще при первом контакте с больным.

В данной статье обсуждается клинический случай гастриномы – гастринпродуцирующая НЭО, которая обычно локализуется в ДПК или поджелудочной железе и обуславливает развитие синдрома, получившего название «синдром Золлингера-Эллисона» (ЗЭС) по имени авторов, описавших его в 1955 г.

Все нейроэндокринные опухоли (НЭО) можно разделить на 2 большие группы: функционирующие опухоли и новообразования без функциональной активности [13]. Нефункционирующие НЭО чаще всего синтезируют хромогранин А, нейроспецифическую эналазу, панкреатический полипептид, кальцитонин, нейротензин, а также другие пептиды, как правило, не проявляются клиническими симптомами, в связи с чем и называются нефункционирующими опухолями. Термин «нефункционирующие» считается условным. Отсутствие эндокринных симптомов обусловлено нарушением механизма реализации действия гормонов или тем, что клетки таких опу-

холей могут продуцировать гормон низкой активности или функционально инертный либо вырабатывать его в недостаточном для клинической манифестации количестве. Это явилось основанием называть такие опухоли «немыми», «функционирующими несиндромальными» [10, 13].

Гастринома относится к функционирующим НЭО, которые встречаются значительно чаще нефункционирующих. К таким опухолям также относится инсулинома и так называемые редкие опухоли [13]. Для каждой из этих опухолей характерен определенный клинический синдром, возникающий в ответ на эктопическую гиперпродукцию гормонов.

ЗЭС характеризуется гиперсекрецией соляной кислоты, проявляющейся резистентным язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и секреторной диареей [1, 2]. Также гастринома может быть проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1 (или синдром Вермера), в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез.

Спорадические гастриномы выявляются с частотой 0,5–2 случая на 1 млн населения в год, чаще у мужчин в возрасте 48–55 лет. Следует отметить, что более 30% опухолей являются злокачественными [13]. Ранее спорадические гастриномы с локализацией в ДПК выявлялись не более чем в 20% случаев. Но, по данным последних исследований, при спорадическом варианте дуоденальные гастриномы встречаются в 50–88%, а в рамках МЭН I – в 70–100%. Гастриномы панкреатической локализации могут выявляться в любой части ПЖ, а дуоденальные опухоли чаще находятся в начальной части ДПК, включая луковицу [13]. Выделяют так называемый треугольник гастриномы – интраоперационно чаще всего эти опухоли выявляют в верхненаружном квадранте (ДПК и головка ПЖ).

В более редких случаях гастриномы выявляются в брюшной полости вне ПЖ и ДПК: в желудке, печени, желчных путях, яичниках (5–15%), внебрюшинно в сердце, при мелкоклеточном раке легкого [13].

Алгоритм выбора лечения НЭО, в том числе и гастриномы, зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на следующие классификации: по ВОЗ, системы TNM, ENETS. Эти классификации имеют прогностическую значимость для НЭО. Так, гастриномы градации G1–G2, как правило, имеют размеры более 1 см и характеризуются местной инвазией и регионарными лимфатическими метастазами. Наиболее важный прогностический фактор – метастазы в печень. Без печеночных метастазов 10-летняя выживаемость составляет 90–100%, с метастазами – 10–20%. Известно, что при гастриномах ПЖ печеночные метастазы встречаются чаще, чем при дуоденальной локализации. При этом, если гастринома

менее 1 см в диаметре, метастазы в печень наблюдаются в 4%, при диаметре опухоли от 1 до 2,9 см – в 28%, от 3 см и выше – в 61%. Отрицательными прогностическими предикторами также являются: неадекватный контроль кислотности, метастазы в региональные лимфоузлы, женский пол, отсутствие MEN1, значительно повышенный уровень гастринна натощак, гастриннома ПЖ и другие [13].

Клиническими проявлениями ЗЭС, как правило, являются диарея, стойкая боль в животе, изжога, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота и рвота, снижение массы тела. Нередко таким пациентам ставят диагнозы тяжелого эзофагита (3–4 степень тяжести по Савари–Миллеру) или труднообнаруживаемой и непрерывно-рецидивирующей ЯБ ДПК [1, 2, 13]. Маловероятно наличие СЗЭ при язвах желудка, такие язвы наблюдаются менее чем у 5% больных с гастриномами. В последние годы в связи с широким применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) отмечается стертость клинических проявлений ЗЭС, что затрудняет своевременность диагностики гастриномы.

Одним из базовых методов диагностики гастриномы является определение уровня гастринна в крови на фоне отмены ингибиторов протонной помпы не менее чем за 7 дней для исключения ложноположительных результатов исследования. При этом в крови у больных обнаруживаются избыточные количества гастринна G-17 (в 80%) или G-34 (в 20%). Диагностическим значимым для СЗЭ считается уровень гастринна более 250 пг/мл, безусловным – более 1000 пг/мл. При повышении уровня гастринна в крови необходимо проведение суточной рН-метрии пищевода и желудка. Как правило, рН-грамма имеет малый размах колебаний, рН не превышает 1, чаще варьирует от 0,2 до 0,5. Достаточно характерно большое количество «кислых рефлюксов в пищеводе». Практически отсутствует ощелачивающее действие пищи [11]. В случае рН желудочного сока более 2,5 диагноз гастриномы можно исключить [12].

Для выявления локализации гастриномы и ее метастазов используют следующие методы: УЗИ органов брюшной полости, в том числе эндоскопическое и интраоперационное УЗИ, КТ и МРТ, сцинтиграфию соматостатиновых рецепторов, селективную абдоминальную ангиографию, позитронно-эмиссионную томографию. Однако даже используя все самые современные визуализирующие методы диагностики, далеко не всегда удается локализовать первичную опухоль.

При подозрении на МЭН 1 необходимо исследование уровня СgA, также возможно применение молекулярно-генетических исследований.

Радикальным способом лечения гастриномы является оперативное вмешательство, которое, однако, можно выполнить лишь у 25% больных. В качестве консервативного лечения применяются ингибиторы протонной помпы в повышенных дозах, препараты соматостатина, интерферон- α .

В представленном клиническом случае мы имеем дело с поздней диагностикой множественной гастриномы у пациентки с непрерывно-рецидивирующими симптомами кислотозависимого заболевания.

Пациентка Н, 48 лет (08.06.1969) обратилась в гастроцентр Перми с жалобами на утреннюю рвоту желудочным содержимым слизистого характера с интенсивным кислым вкусом и запахом без примеси крови объемом до 1,5 литров, жидкий стул желтого цвета без патологических примесей 2–3 раза в сутки, ежедневную изжогу, вздутие живота, усугубляющиеся при отмене омепразола.

Из анамнеза известно, что в мае 2013 г. впервые без видимых причин появились острые интенсивные «кинжальные» боли в животе, что заставило пациентку обратиться за экстренной медицинской помощью. Диагностирована язвенная

болезнь ДПК (две «зеркальные язвы» луковицы ДПК), осложненная перфорацией язвы передней стенки луковицы ДПК с распространенным перитонитом. Проведено оперативное лечение: ушивание перфоративной язвы, санация и дренирование брюшной полости. Болевой синдром купирован, однако уже в послеоперационном периоде пациентка стала отмечать появление рвоты резко кислым желудочным содержимым по утрам, до 1,5 литров в объеме, изжогу, жидкий стул желтого цвета без патологических примесей до 2–3 раз в сутки. Симптомы успешно контролировались приемом ингибиторов протонной помпы и рецидивировали при их отмене. По данным ФГДС в 2014–2017 гг. неоднократно выявлялись эрозии пищевода, желудка и луковицы ДПК. В 2017 г. по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости обнаружены образования правой доли печени с неровными контурами до 3,0 и 5,0 см в диаметре (предположительно гемангиомы), киста правой доли печени, билиарный сладж, перегибы желчного пузыря, признаки хронического панкреатита. Онкомаркеры РЭА, СА 242, СА 199 д89 в пределах нормы.

При опросе пациентки выявлен наследственный фактор риска язвенной болезни (язвенная болезнь у отца).

При обращении в гастроцентр была заподозрена гастриннома, в целях исключения которой проведено исследование уровня гастринна и пепсиногена-1 в крови. Выявлен резко повышенный уровень гастринна – 6629 пг/мл (референсные значения 13–115 пг/мл) при умеренно увеличенном уровне пепсиногена-1 – 169,5 мкг/мл (норма 30–130 мкг/мл). К сожалению, запланированную суточную рН-метрию пищевода и желудка выполнить не удалось в связи с анатомическими особенностями строения носовых ходов. По данным ФГДС обнаружены эрозии, гиперемия, отек слизистой оболочки пищевода в его нижней трети, недостаточность кардии, макроскопическая картина гастрита, рубцовая деформация луковицы ДПК, отек, гиперемия слизистой оболочки луковицы и постбульбарного отдела ДПК с единичными эрозиями и фолликулами. Учитывая наличие у пациентки клинического синдрома ацидизма, непрерывно рецидивирующие эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела ЖКТ, выраженную гипергастринемию и невозможность ухода от терапии ИПП, верифицирован синдром Золлингера-Эллисона.

В рамках поиска гастринпродуцирующей НЭО ЖКТ выполнено эндо-УЗИ, где выявлено очаговое образование ворот печени. Для дообследования пациентка направлена в Пермский краевой онкологический диспансер, где с помощью компьютерной томографии (с контрастированием) обнаружен интенсивно гиперваскуляризованный подкапсульный узел по задне-нижнему контуру поджелудочной железы на границе тела и хвоста, размерами до 14 мм в диаметре, аналогичные узелки выявлены в стенке ДПК и 3 узла в проекции мезоколон размерами от 6,0 до 15,0 мм в диаметре, а также гиперваскуляризованные узелки в брыжейке тонкой кишки.

Проведено оперативное лечение: резецирована стенка ДПК, произведена энуклеация образования поджелудочной железы, лимфаденэктомия, удаление узла S 4a правой доли печени. При гистологическом исследовании выявлена злокачественная нейроэндокринная опухоль G2 тела поджелудочной железы, G2 двенадцатиперстной кишки с метастазами в подпиривратниковые ретродуоденальные лимфоузлы, лимфоузлы брыжейки тонкой кишки, и гепатоцеллюлярная аденома печени. Поставлен диагноз первично-множественная нейроэндокринная опухоль (гастриннома):

1. нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки рпТ2N1M0G2, III B стадия;
2. нейроэндокринная опухоль тела поджелудочной железы рТ1N0M0G2, I A стадия.

Несмотря на проведенное оперативное лечение, у пациентки сохранялся клиника синдрома Золлингера-Эллисона: рвота кислым содержимым, изжога, диарея при отсутствии болевого синдрома. Сохраняется умеренная гипергастринемия (659 пг/мл при норме 13–115 пг/мл). Пролонгируется терапия ИПП, что полностью контролирует симптомы.

Таким образом, неклассическая манифестация заболевания с отсутствием болевого синдрома, регулярный прием ИПП, хорошо контролирующей симптомы, отсутствие настороженности терапевтов и гастроэнтерологов поликлинического звена затруднили своевременность диагностики первично-множественной НЭО (гастриномы) ЖКТ. Что, возможно, привело к озлокачествлению опухоли и прогностически неблагоприятному исходу заболевания. Определение гастринина в крови может быть эффективным скрининговым тестом у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в целях исключения гастриномы, как одной из часто встречающихся НЭО ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Клиническая медицина. 2009; 12: 7-13.
2. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. Общероссийский союз общественных объединений, ассоциация онкологов России. Москва, 2014.
3. Пирогова М.С., Поликарпова С.Б. Результаты хирургического лечения эндокринно-клеточных опухолей желудочно-кишечного тракта. Вестник РГМУ. 2008; 2 (61): 132.
4. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные возможности диагностики и обоснование вариантов хирургического лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Вестн. Рос. воен-мед. академ. Прил. 2014; 2: 316–317.
5. O'Toole D., Grossman A., Gross D., DelleFave G. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology. 2009; 2: 194–202. doi: 10.1159/000225948.
6. Rindi G., Bordi C., La Rosa S., Solcia E. et al. Gastroenteropancreatic (neuro) endocrine neoplasms: the histology report. Dig. Liver Dis. 2011; 43 Suppl 4: S356-60. doi: 10.1016/S1590-8658 (11) 60591-4.
7. Rockall A.G., Reznek R.H. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007, 21 (1): 43–68. doi: 10.1016/j.beem.2007.01.003.
8. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородастая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Киев. 2006; 151–152.
9. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Со-временные аспекты хирургической эндокринологии. Смоленск. 2002; 192-194.
10. Кубышкин В.А., Буриев И.М., Абдулкеримов З.А. и др. Нейроэндокринные «нефункционирующие» опухоли поджелудочной железы. Хирургия. 2004; 3: 4–9.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. РЖГТК. 2014; 4: 57–69.
12. Янкин Я.В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Практическая онкология. 2005; 6 (4): 227–233.
13. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kalsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. и др. Участники согласительной конференции в Барселоне. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Neuroendocrinology. 2012; 95: 98–119. Перевод: Д.Г. Бельцевич. Эндокринная хирургия. 2012, 3: 8-40.

Аннотация

Гастриннома – редкая нейроэндокринная опухоль, с частыми случаями позднего обнаружения. Представлен клинический случай поздней диагностики гастриномы, осложненной метастазами, с сохранением симптоматики после оперативного лечения, купирующейся с помощью ИПП.

Ключевые слова: гастриннома, диагностика, ингибиторы протонной помпы.

Сведения об авторах:

Воложанина Людмила Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия;

Петухова Ирина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 с курсом физиотерапии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия;

Для контактов:

Воложанина Людмила Георгиевна, e-mail: ludovica@mail.ru.

Как цитировать:

Воложанина Л.Г., Петухова И.В. Клинический случай поздней диагностики первично-множественной нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (гастриномы). Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):69-72.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 16.11.2017

Clinical case of late diagnosis of a primarily multiple neuroendocrine tumor of the gastrointestinal tract and pancreas (gastrinomas)

L.G. Vologzhanina, I.V. Petukhova

Perm Medical University named after acad. E.A. Vagner, Perm, Russia

Abstract

Gastrinoma is a rare neuroendocrine tumor, with frequent cases of late detection. A clinical case of a late diagnosis of gastrinoma complicated by metastases is presented, with symptomatology remaining after surgical treatment that is stopped by IPP.

Key words: gastrinoma, diagnostics, proton pump inhibitors.

REFERENCES

1. *Tsimmerman Ya.S.* Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 12: 7–13. Russian.
2. *Clinical recommendations for the treatment of neuroendocrine tumors.* All-Russian Union of Public Associations, Association of Russian Oncologists. Moscow, 2014. Russian.
3. *Pirogova M.S., Polikarpova S.B.* Results of surgical treatment of endocrine-cell tumors of the gastrointestinal tract. *Vestnik RGMU*. 2008; 2 (61): 132. Russian.
4. *Maistrenko N.A., Romaschenko P.N., Lysanyuk M.V.* Modern possibilities of diagnostics and substantiation of surgical treatment options for patients with neuroendocrine pancreatic tumors. *Vestn. Ros. viden-honey. akadem. Ad*. 2014; 2: 316–317. Russian.
5. *O'Toolea D., Grossman A., Gross D., DelleFave G. et al.* ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009; 2: 194–202. doi: 10.1159/000225948.
6. *Rindi G., Bordi C., La Rosa S., Solcia E. et al.* Gastroenteropancreatic (neuro) endocrine neoplasms: the histology report. *Dig. Liver Dis*. 2011; 43 Suppl 4: S356–60. doi: 10.1016/S1590-8658 (11) 60591-4.
7. *Rockall A.G., Reznik R.H.* Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007, 21 (1): 43–68. doi: 10.1016/j.beem.2007.01.003.
8. *Gurevich L.E., Kalinin A.P., Britvin T.A., Borodataya E.I.* Modern standards of diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Sovremennyye aspekty khirurgicheskogo lecheniya endokrinnoy patologii*. Kiev. 2006; 151–152. Russian.
9. *Kazantseva I.A., Gurevich L.E., Kalinin A.P. et al.* Clinically “mute” neuroendocrine tumors of the pancreas. *Sovremennyye aspekty khirurgicheskoy endokrinologii*. Smolensk. 2002; 192–194. Russian.
10. *Kubyshkin V.A., Buriev I.M., Abdulkerimov Z.A.* Neuroendocrine “non-functioning” pancreatic tumors. *Khirurgiya*. 2004; 3: 4–9. Russian.
11. *Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyi Yu.A., Dicheva D.T.* Zollinger-Ellison syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *RZH-GK*. 2014; 4: 57–69. Russian.
12. *Yankin Ya.V.* Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Prakticheskaya onkologiya*. 2005; 6 (4): 227–233. Russian.
13. *Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L., de Herder W.W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J.Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. et al.* участники согласительной конференции в Барселоне. Concordant recommendations of ENETS (European Society for Neuroendocrine Tumors) on the management of patients with neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: functioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 98–119.

Authors:

Vologzhanina Lyudmila G., PhD, Associate Professor of the Department of Therapy Faculty № 1 with the course of physiotherapy of the Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner, Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia;

Petukhova Irina V., PhD, Assistant of the Department of Therapy Faculty No. 1 with a course of physiotherapy of the Perm State Medical University named after E.A. Vagner, Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia.

Corresponding author:

Vologzhanina Lyudmila G., e-mail: ludovica@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Vologzhanina L.G., Petukhova I.V. Clinical case of late diagnosis of a primarily multiple neuroendocrine tumor of the gastrointestinal tract and pancreas (gastrinomas). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):69–72.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.

УДК 616.366-003.7-07-08

Поступила 25.10.2017

Снова о клинических «масках» желчнокаменной болезни

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

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Проявления желчнокаменной болезни могут выражаться в органах, весьма отдаленных и не в животе лежащих. Причем больные несут нередко ярлык совершенно иного страдания.

С.П. Боткин [1]

Тема клинических «масок» желчнокаменной болезни (ЖКБ) уже неоднократно поднималась в монографиях, лекциях [6, 7]. Что же еще можно сказать по этому поводу? Дело в том, что некоторые «маски» кажутся врачам нереальными, теоретическими. Возможно, великий С.П. Боткин, не имея современных методов обследования, все же ошибался, приписывая те или иные проявления исключительно ЖКБ [1]. А может быть это мы с вами слишком отошли от анализа клиники и полагаемся в основном на дополнительные методы.

Честно говоря, существование некоторых клинических «масок» вызывало сомнение. Например, возможны ли на самом деле такие «маски» ЖКБ, как церебральная, радикулярная? И вот мы встретили пациента, у которого, без сомнения, ЖКБ вышла на «карнавал» и в этих «масках», и в некоторых других, меняя их одну за другой, а иногда даже умудряясь надеть одновременно несколько «масок».

Начнем с напоминания о тех клинических вариантах ЖКБ, которые мы смогли наблюдать у нашего пациента.

Холецисто-кардиальный синдром (ХКС)

Клиника этого синдрома детально описана С.П. Боткиным, т. к. он сам с молодых лет страдал ЖКБ с частыми приступами желчной колики, сопровождавшейся стенокардитической болью. На этом основании С.П. Кушелевский предлагал именовать ХКС «синдромом Боткина», однако это название не получило широкого распространения [12].

Патогенез этого синдрома до сих пор до конца не изучен. В литературе представлены следующие гипотезы:

- рефлекторные влияния (связь между желчным пузырем и сердцем);
- значение гастроэзофагеального рефлюкса в развитии аритмии;
- инфекционно-токсические влияния при калькулезном холецистите;
- психоэмоциональный фактор («кардиалгический невроз»).

Выделяют три клинических варианта ХКС [12]:

1. выраженная кардиалгия, но без изменений ЭКГ – преимущественно у молодых пациентов без органических изменений миокарда и коронарных сосудов (20%);
2. безболезненная форма, но с преходящими изменениями ЭКГ и ЭхоКГ (45%);
3. смешанный вариант (35%).

Второй и третий варианты чаще встречаются у больных ИБС. Клинические проявления ХКС имеют особенности.

- Кардиалгия (рефлекторная стенокардия) – в 25–57% случаев ЖКБ:

- а) может совпадать с приступом желчной колики;
 - б) чаще у пожилых, при избыточной массе тела и атеросклерозе коронарных артерий;
 - в) может привести к инфаркту миокарда.
- Аритмии – в 18,5% случаев ЖКБ:

- а) синусовая брадикардия, тахикардия;
- б) пароксизмальная тахикардия, пароксизмы мерцательной аритмии, экстрасистолия;

в) атрио-вентрикулярная блокада I степени.

- Метаболические нарушения миокарда.
- Снижение сократительной функции миокарда.

Однако далеко не все гастроэнтерологи согласны с самим существованием ХКС. Например, академик РАМН В.Т. Ивашкин считает, что сочетание ЖКБ с ИБС является проявлением общего нарушения холестеринового обмена, т. е. результатом, с одной стороны, избыточного насыщения желчи холестерином и, с другой стороны, атеросклероза. Тот же автор высказывает мнение о том, что С.П. Боткин страдал не ЖКБ с ХКС, а сочетанием ЖКБ с ИБС. Все же доказать правоту того или иного автора до настоящего времени не удалось, и большинство исследователей признают существование ХКС [3, 5, 12].

Безусловно, С.П. Боткин верил в существование ХКС вообще и в частности у себя: «...Нередко *cholelithiasis* выражается в явлениях, сосредоточивающихся преимущественно в области сердца. Так, я заметил, что в особенности в тех случаях, где передвижение камня совершается в *ductus cysticus*, вы нередко не услышите жалоб на расстройство пищеварения, боль, вздутие живота и т. п., но больной будет жаловаться преимущественно на приступы болей в стороне сердца, идущие с ясным изменением его функции, аритмией, затруднением дыхания и т. д., одним словом, с ясной картиной стенокардии, обращающей на себя ваше внимание разве только тем, что такой приступ продолжается гораздо более долгое время, ну, 8–10 часов, вместо 1/2 часа или нескольких минут; а после нескольких таких приступов больной ваш вдруг пожелтеет. Не последуйте его внимательно с самого начала, и вы убедитесь, что печень увеличена, желчный пузырь болезнен и т. д., а затем через некоторое время откроете и конкременты в испражнениях.

В этих случаях дело идет о болевой стенокардии, но бывает и так, что расстройство сердца не сопровождается болями, а только аритмией и сильным затруднением дыхания или явлениями так называемой кардиальной астмы, доходящей иногда до сильнейшей степени. Мне не раз уже приходилось терять больных во время этих приступов, где на вскрытии оказывался камень обыкновенно в *ductus cysticus*; подобные случаи вовсе не очень редки, и в один год я имел их 3 или 4 раза со вскрытием.

Бывает и так, что больного, чувствовавшего себя вполне здоровым, утром, положим, вырвало, он жаловался на небольшие боли под ложечкой, а потом лег в постель и умер; вскрываете и находите в *ductus cysticus* камень, иногда большой величины. Наконец, нередко вы и при ясных явлениях со стороны печени каждый раз все-таки наблюдаете во время

приступов колики, резкое ослабление сердца без аритмии или стенокардии, и больной вдруг погибает просто от паралича сердца; это наблюдается, повторяю, нередко, в особенности у старых людей, да и большая часть желчных колик, оканчивающихся летально, объясняется обыкновенно смертью от паралича сердца, что вам прямо уже указывает на то влияние, которое имеет раздражение желчных путей на нервные сердечные аппараты» [1].

Далее С.П. Боткин подчеркивает, что боли и другие изменения в сердце могут протекать без боли в животе: *«...Мы получили убеждение и о возможности смерти даже при таких явлениях, когда болей никаких нет, когда колика отсутствует, но где по строгому анализу всей картины не остается ни малейшего сомнения, что причина смерти лежала в конкретном, раздражавшем нервные аппараты, заложенные в протоках и вызывавшем этим путем целый ряд рефлекторных изменений в сердце или центральной нервной системе» [1].*

Следует также добавить, что во время желчной колики могут измениться свойства пульса и сердечного толчка: *«Пульс довольно медленный, 70 в минуту, с волной небольшой и слабого напряжения, сердечного толчка сейчас не прощупываю» [1].*

Можно ли рассчитывать на современные инструментальные методы исследования в диагностике ХКС? Как проявления этого синдрома описаны инверсия или уменьшение вольтажа зубца Т, депрессия сегмента ST или его подъем в случаях наличия коронарной болезни, удлинение зубца Р или ухудшение AV-проводимости, удлинение сегмента ST или его псевдокоронарные изменения, изолированная блокада правой ножки пучка Гиса или блокада обеих ножек и т. д. [13, 14, 16]. По эхокардиографии и коронарографии данные литературы совсем малочисленны: исследовано только значение эхокардиографии в прогнозировании последствий операций на желчном пузыре [8] и описана связь диаметра правой коронарной артерии с размером желчного пузыря [15].

И все же четких критериев диагностики ХКС нет. ХКС можно заподозрить при отсутствии у больного самостоятельного заболевания сердца как нозологической формы. Однако убедительно подтвердить его наличие, по-видимому, возможно лишь после холецистэктомии по динамике жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, ЭКГ и т. д. [3].

Аллергический синдром

Аллергический синдром обычно связывают с лямблиозом, хотя во многих случаях лямблий не выявляют. Доказано, что они вообще не могут жить в желчи [12]. У больных на высоте обострения холецистита, а часто и без такого обострения, развиваются крапивница (иногда хроническая рецидивирующая), отек Квинке, поллиноз, непереносимость отдельных видов пищи и лекарственных средств. Редко возможны артралгии, бронхоспазм, эозинофилия. Назначение антибиотиков для лечения холецистита может ухудшить его течение, которое и без того при наличии аллергических проявлений становится упорным, часто рецидивирующим. Продемонстрировано, что в патогенезе холецистита могут принимать участие пищевые и микробные аллергены, иммунный дисбаланс. В этих случаях определенный эффект можно ожидать от антигистаминных препаратов [12].

Синдром удушья

Синдром удушья связывают отчасти с проявлениями гиперчувствительности, а в некоторых случаях – с вегетативной дисфункцией (см. ниже). *«Признавая у нашей больной существование желчных камней, ... вы и здесь не поручитесь, что через год или два она уже придет к вам, жалуясь не на боли, а, напротив, ... на припадки удушья» [1].*

Психоэмоциональные расстройства

Особенно характерны для ЖКБ депрессия и меланхолия. Желчные пути, вернее их патология, – уязвимая зона для психосоматических нарушений. Так, если при других соматических заболеваниях психосоматические нарушения развиваются в 22–33% случаев, то при билиарной патологии – в 86,6% случаев [2]. Неслучайно от слова «chole» (желчь) происходит слово «холерик». У больных с билиарной патологией «желчный» характер, то есть они раздражительны, придиричивы, злы, конфликтны, неуживчивы, мнительны и т. п. Больные требуют от врача ненужных диагностических процедур, назначения определенного лечения, при этом вечно недовольны и врачом, и результатами лечения. Как точно и образно сказал французский лексикограф Pierre Voiste: *«Желчь – это чернила дурного сердца» [10].* Чаще других расстройств имеют место ипохондрия, депрессия, психотические реакции, фобии, астенические явления. Депрессия может быть первичной с проявлением в виде абдоминальной боли и вторичной – соматогенно обусловленной. В любом случае боли и депрессия усугубляют друг друга.

С.П. Боткин так пишет о собственных ощущениях: *«... я сам, страдающий и страдавший уже ... желчными камнями и притом так сильно, что не только резко утомлялся от обычного труда, но настолько иногда падал духом, что ежеминутно думал о смерти, несмотря на то, что обращался к лучшим диагностам того времени как за границей, так и у нас, я не имел правильной диагностики и не знал, где причина моей болезни» [1].*

Невротические нарушения могут быть единственным проявлением ЖКБ, поэтому их и считают ее «маской». *«Ну, например, недавно из провинции ко мне приезжает одна дама, бросившая семью, чтобы лечиться от психического расстройства; хотя она и не была сумасшедшей, но была в сильнейшей степени раздражительна и решила, наконец, уехать вследствие своего безысходного, тяжелого психического состояния. Но в самый день отъезда она замечает в своих испражнениях что-то упавшее, обратившее ее внимание стуком при падении, и это оказывается желчный камень довольно большой величины. Потом сейчас же после этого она и уехала, и, приходя ко мне, рассказывала уже о своей болезни как бывшей, прошедшей, говоря, что она хворала, а теперь совершенно здорова, ни на что не жалуется, и действительно была здорова» [1].*

«Маска» вегетативной дисфункции

Головокружения (вплоть до системных), кроме нейроребральных нарушений, могут быть связаны с вегетативной дисфункцией и, конкретно, с гипотонией. Такие головокружения особенно характерны для молодых женщин с билиарной патологией. У них возможны даже обмороки. Кроме того, для вегетативной дисфункции характерны головная боль по типу мигрени, быстрая утомляемость, нарушения сна, потливость, вазомоторные расстройства, возможно затруднение дыхания [4]. С.П. Боткин так пишет о вегетативной дисфункции при ЖКБ: *«Большая говорит..., что дышать было тяжело, руки и ноги холодели, и она сильно потела» [1].*

Нейроцеребральная и радикальная «маски»

«Иногда, хотя и нечасто, прохождение камней проявляется дурнотой или головокружениями в течение нескольких часов времени, а впоследствии и выясняется, что эти припадки совпали как раз с прохождением камня. Далее, приступ может проявляться отраженными болями в седалищном нерве, обыкновенно правой стороны, или постоянными рвотами, сильным слюнотечением, или, наконец, мозговыми припадками, как, например, шатающейся походкой, или трясением вроде того, как это бывает при сильном ознобе, но без лихорадки. Наконец, мо-

гут быть и параличи, которых я сам, впрочем, не видал, но описания чего есть в литературе» [1].

Отечный синдром

«Я считаю необходимым указать еще на одно явление. Я говорю об отежном состоянии подкожной клетчатки голени, вырженной на том месте, где она прилегает непосредственно к передней поверхности большеберцовой кости, не отделяясь от нее слоем мышц, причем ступни не представляют ни малейшего следа отежности... Не позволяя себе в объяснение этого явления, я только указываю на него как на факт» [1].

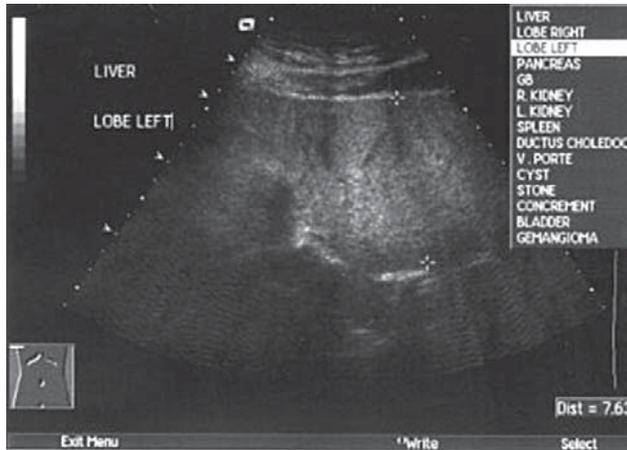


Рис. 1. Сонограмма печени больного Л. до холецистэктомии (описание в тексте).

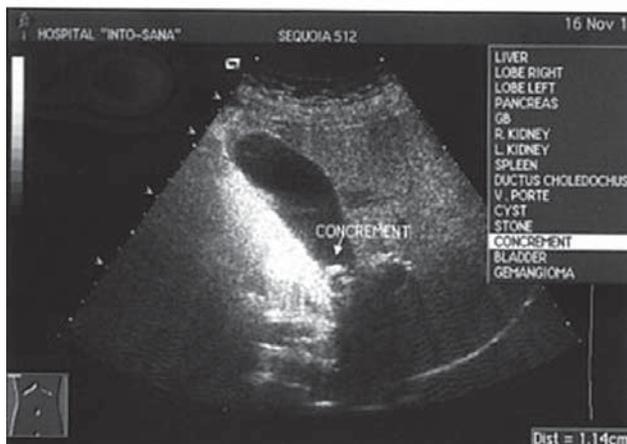
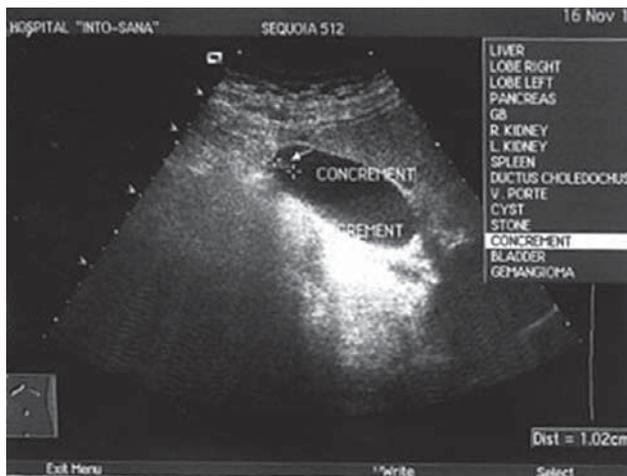


Рис. 2. Сонограмма желчного пузыря пациента Л. до холецистэктомии (описание в тексте).

Переходим к нашему клиническому наблюдению.

Пациент Л., 1976 г. р., нотариус, обратился в клинику Инто-Сана (г. Одесса) в декабре 2016 г. на консультацию к дерматологу с жалобами на появление высыпаний на коже спины и груди. Зуда не было. Высыпания возникали периодически без видимой причины и легко уступали местному лечению, которое ранее назначали дерматологи (антимикробные, антисептические мази и др.). Однако через некоторое время они возникали вновь, что и заставило дерматолога думать о патологии органов желудочно-кишечного тракта, хотя жалоб со стороны органов пищеварения больной не предъявлял.

Анамнез заболевания

Около 10 лет назад стал замечать отеки голени и стоп. Одышки, в т. ч. при подъеме на 5 этаж, не было. Кашель не беспокоил. Отеки ни с чем связать не мог. Периодически самостоятельно принимал мочегонные средства. Также беспокоили боли между лопатками, в пояснице, которые усиливались при движении, наклонах, иррадиировали в правое бедро. При рентген-исследовании грудного и поясничного отделов позвоночника патология не выявлялась. Неврологи ставили диагноз: люмбаго. Приблизительно в 2008–2009 гг. стали беспокоить головокружение, ощущение затуманенного сознания, лабильность артериального давления (склонность к гипотонии), плохой сон, раздражительность, потливость. Вскоре присоединилось ощущение, что в кабинете на работе «падает стена», возникли периодические непроизвольные движения мизинца и безымянного пальца правой руки. Эти явления возникали 2–3 раза в день, при этом речь становилась нечеткой. Данные эпизоды мешали в профессиональной деятельности. Отметил, что стало меньше клиентов, снизился заработок. Вновь обратился к неврологу. Многочисленные обследования существенной патологии, которая могла бы объяснить состояние больного, не выявляли; пробное лечение облегчения не приносило. Стал еще более раздражительным.

В 2011 г. присоединились ноющие боли в предсердечной области, не связанные с физической нагрузкой, без иррадиации. Продолжительность болей – до 4–5 часов, купировались валокордином, корвалолом при неоднократном приеме. Кардиолог отметил брадикардию, аритмию. На ЭКГ выявлены частые предсердные экстрасистолы. Лечение по поводу постмиокардитического кардиосклероза, в т. ч. прием антиаритмических средств (β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), значительного облегчения не приносило. В конце 2011 г. кардиолог предположил связь аритмии с ЖКБ и назначил УЗИ органов брюшной полости.

УЗИ органов брюшной полости 16.11.2011 г. Печень (рис. 1): правая доля (косой вертикальный размер) – 16,0 см, левая (передне-задний размер) – 7,6 см, увеличена за счет обеих долей, край левой доли закруглен, поверхность гладкая, эхогенность паренхимы повышена, звукопроводимость снижена. Структура обычная, не изменена. Холедох не расширен – 3,4 мм, дополнительных включений не содержит. Печеночные вены не расширены. Сосуды ворот печени не изменены, воротная вена 10 мм в диаметре. Лимфоузлы ворот печени не визуализируются. В брюшной полости свободная жидкость не определяется. Желчный пузырь (рис. 2) визуализируется в типичном месте, размерами 9,1*3,8 см, увеличен в поперечном сечении, с перегибом в области перешейка, контуры неровные, границы четкие, стенки не утолщены. В полости визуализируется эхогенное содержимое с наличием слабоэхогенной взвеси. В желчном пузыре визуализируются неподвижные конкременты, в области дна диаметром 102 мм, в области перешейка диаметром 114 мм. Поджелудочная железа визуализируется на всем протяжении, не увеличена, толщиной: головка – 30 мм,

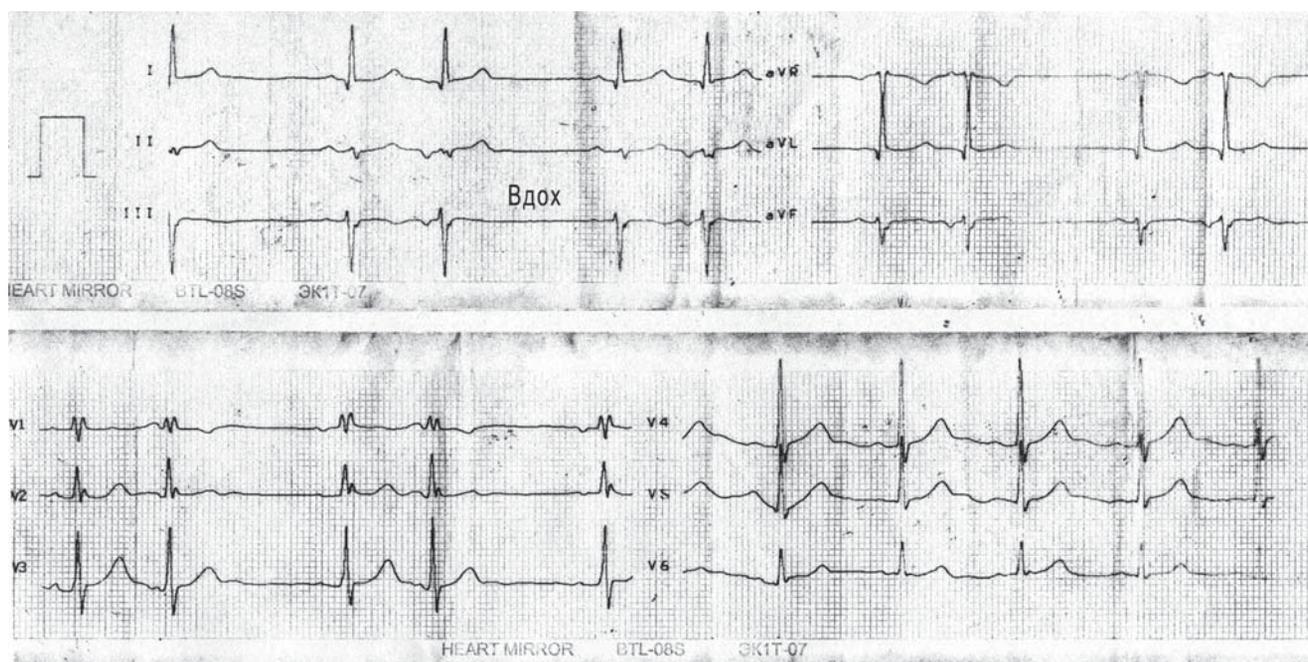


Рис. 3. ЭКГ больного Л. за 4 дня до холецистэктомии (описание в тексте).

тело – 19 мм, хвост – 27 мм, контур неровный, границы четкие, паренхима диффузно-неоднородная, повышенной эхогенности. Вирсунгианов проток не визуализируется. Селезенка визуализируется в типичном месте, нижний край селезенки на уровне реберной дуги, размерами 10,7×5,2 см, не увеличена. Эхогенность паренхимы не изменена. Структура обычная, не изменена. Селезеночная вена 7,5 мм в диаметре. Почки без патологии. Мочевой пузырь не выполнен. В полости малого таза свободной жидкости не выявлено. Заключение: сонографические признаки калькулезного холецистита, увеличения левой доли печени (жирового гепатоза), диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

Кардиолог предположил, что у пациента ХКС. При дополнительном обследовании: общие анализы крови и мочи без патологических изменений; билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, α -амилаза, общий белок сыворотки крови, протеинограмма без патологии. Липопротеиды низкой плотности – 3,60 ммоль/л (норма ниже 2,59 ммоль/л), индекс атерогенности – 3,17 (норма до 3,0).

ЭКГ (рис. 3): ритм синусовый, неправильный со средней частотой сердечных сокращений 79 в минуту. Зарегистрированы частые одиночные суправентрикулярные экстрасистолы. Отклонение электрической оси сердца влево (угол $\alpha = -30$ градусов). Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Снижены процессы реполяризации в нижне-диафрагмальной области правого желудочка. Электрическая систола желудочков не удлинена. ЭКГ без острой коронарной патологии. PQ = 0,17 с; QRS = 0,09 с; QT = 0,38 с.

Холтеровское мониторирование за 3 дня до холецистэктомии: продолжительность мониторинга 23 часа. Средняя частота сердечных сокращений 69 в минуту. Выявлены частые предсердные экстрасистолы – полиморфные, периоды бигеминии. Всего было 6007 суправентрикулярных сокращений, среди которых 5979 одиночных. Ишемические изменения ST не выявлены.

Пациент направлен на холецистэктомию, которая была произведена лапароскопически 25.01.2012 г.

Через 2 недели после операции почувствовал себя значительно лучше: исчезли аритмия, головокружение, раздражи-

тельность, боли в спине, потливость, улучшился сон. Постепенно (через 2–3 месяца после холецистэктомии) прекратились головокружения, ощущение «падения стены» в кабинете, произвольные движения пальцев правой руки. Перестали возникать эпизоды нечеткой речи. Наступил подъем в профессиональной деятельности.

Анамнез жизни

В детстве перенес гепатит А. С 2010 г. отмечал аллергические реакции в виде крапивницы и эпизоды затруднения дыхания. При проведении внутрикожных проб выявлена аллергия на цитрусовые, библиотечную пыль, пыльцу лилий. Лечение (антигистаминные препараты) без четкого эффекта. После диагностики ЖКБ и холецистэктомии были выполнены следующие исследования: анализ кала на простейшие (лямблии), антигенный тест на лямблии в кале, анализ крови на антитела к лямблиям. Во всех случаях ответ отрицательный. Аллергические реакции, в т. ч. эпизоды удушья, прекратились через 1–1,5 года после холецистэктомии.

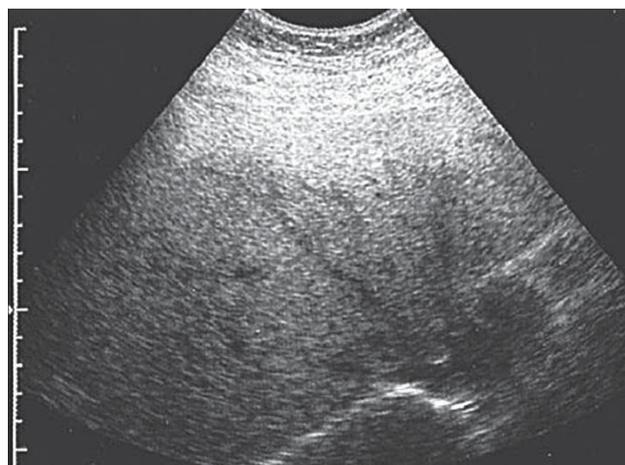


Рис. 4. Сонограмма печени пациента Л. после холецистэктомии (описание в тексте).

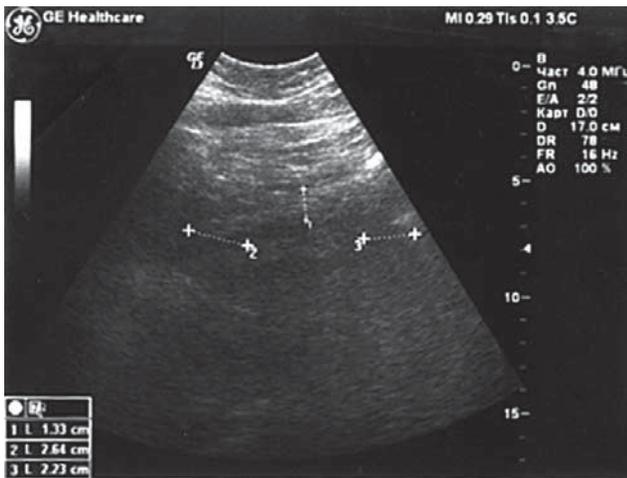


Рис. 5. Сонограмма поджелудочной железы больного Л. после холецистэктомии (описание в тексте).

Объективное исследование

Общее состояние удовлетворительное. Избыточная масса тела: индекс массы тела – 29,3 кг/м². На коже груди и спины на гиперемизированном фоне множество высыпаний в виде чешуек

и корочек, единичные пустулы. Субиктеричность склер. Язык у корня слегка покрыт беловатым налетом. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими перкуторно ясный легочной звук, их границы в пределах нормы. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Шумов и акцентов нет. Пульс 72 в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. Артериальное давление 135/85 мм рт. ст. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Определяются послеоперационные рубцы после лапароскопической холецистэктомии (заживление первичным натяжением). При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств. Большая кривизна желудка на 1–1,5 см выше пупка, безболезненна. Печень на 1,5–2 см выступает из-под реберной дуги, край заострен, эластичный, поверхность гладкая, безболезненна. Селезенка не пальпируется. Отеков нет.

**Дополнительные обследования
(декабрь 2016 г. – январь 2017 г.)**

Общие анализы крови и мочи без патологии.

Билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, α-амилаза, липаза, глюкоза крови в пределах нормы. Фекальная эластаза-1 – норма. Общий холестерин – 7,74 ммоль/л (норма ниже 5,2 ммоль/л), липопротеиды вы-

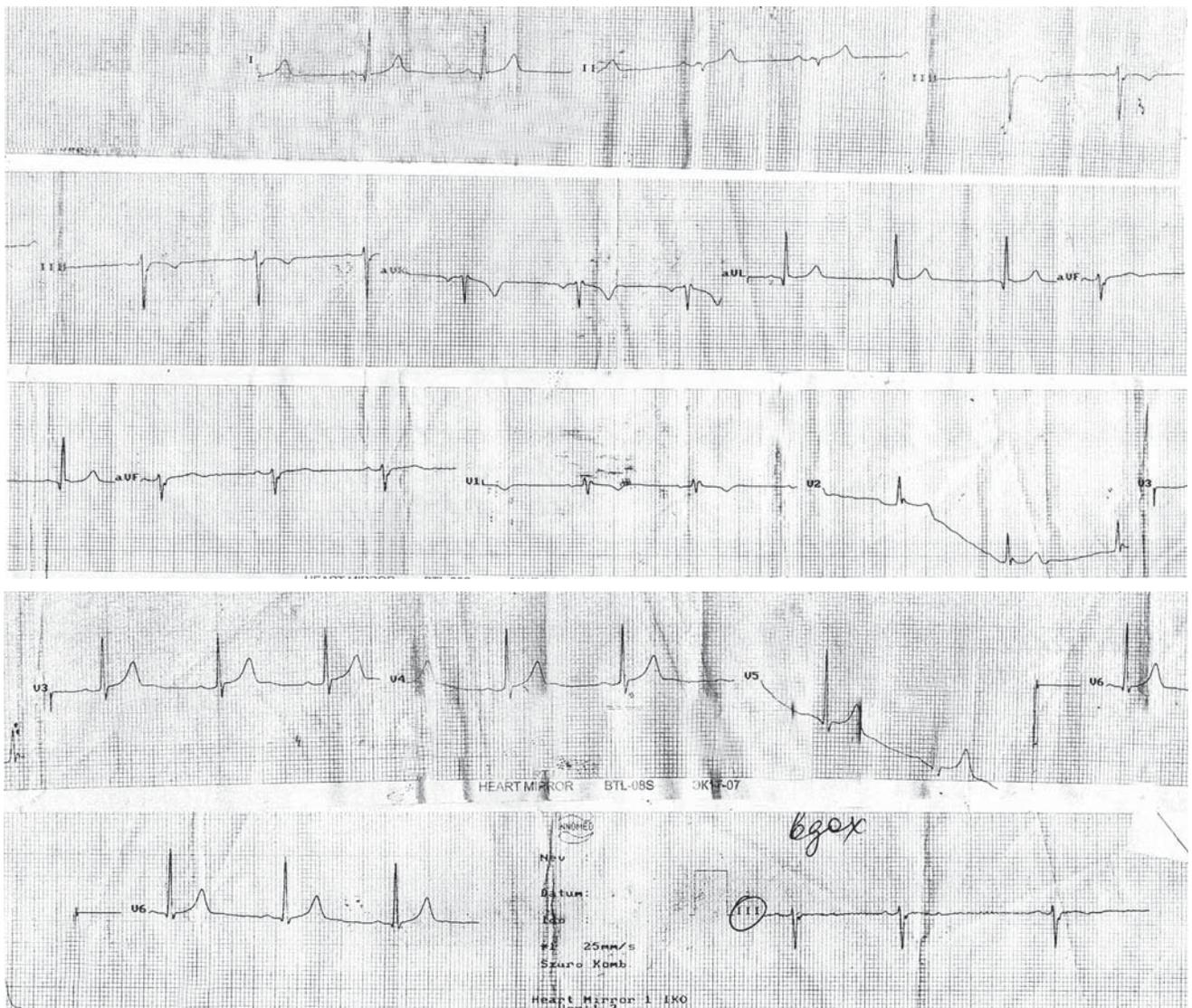


Рис. 6. ЭКГ больного Л. через 2 месяца после холецистэктомии (описание в тексте).

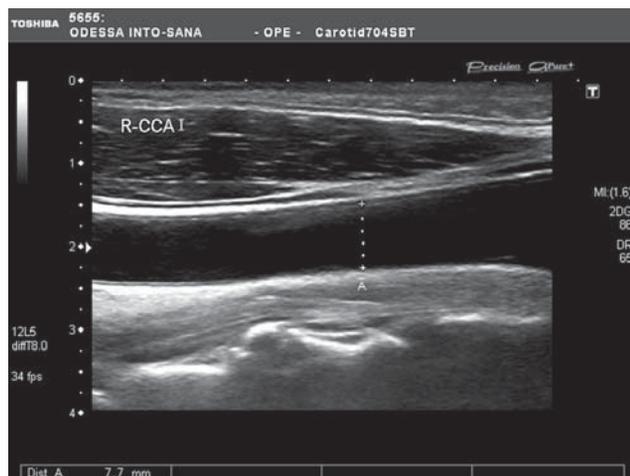


Рис. 7. Дуплексное исследование сосудов головы и шеи пациента Л. после холецистэктомии (описание в тексте).

сокой плотности – 1,71 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 5,35 ммоль/л (норма ниже 2,59 ммоль/л), липопротеиды очень низкой плотности – 0,68 ммоль/л (норма 0,26–1,0 ммоль/л), триглицериды – 1,21 ммоль/л (норма ниже 2,26 ммоль/л), индекс атерогенности – 3,53.

УЗИ органов брюшной полости. Печень (рис. 4): правая доля (косой вертикальный размер) – 16,5 см, левая (передне-задний размер) – 7,1 см, увеличена, край левой доли острый, поверхность гладкая, эхогенность паренхимы повышена, звукопроводимость снижена. Структура обычная, не изменена.

Холедох не расширен – 3 мм, дополнительных включений не содержит. Внутривенечные желчные протоки не расширены. Печеночные вены не расширены. Сосуды ворот печени не изменены, воротная вена 10 мм в диаметре. Лимфоузлы ворот печени, парааортальные, паракавазные, подвздошные, мезентериальные лимфоузлы не визуализируются. В брюшной полости свободная жидкость не определяется. Желчный пузырь: не визуализируется. Холецистэктомия в анамнезе. Ложе без особенностей. Поджелудочная железа визуализируется фрагментами из-за повышенной пневматизации кишечника, с нечеткими неровными контурами, головка – 264 мм, тело – 133 мм, хвост – 223 мм. Эхогенность повышена с очагами обычной эхогенности без четких контуров, структура мелкозернистая, умеренно неоднородная (рис. 5). Селезенка визуализируется в типичном месте, нижний край селезенки на уровне реберной дуги, размерами 11,0/4,4 см, не увеличена. Структура обычная, однородная, эхогенность не изменена. Селезеночная вена не расширена, диаметром 6 мм. Заключение: сонографические признаки стеатоза печени. Диффузные изменения структуры поджелудочной железы.

ЭКГ через 2 месяца после холецистэктомии (рис. 6): ритм синусовый, правильный, с частотой 55 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса.

Дуплексное исследование сосудов головы и шеи (рис. 7): дистальный отдел плече-головного ствола, проксимальные отделы подключичных артерий, общие, наружные и внутренние артерии в экстракраниальных отделах, позвоночные артерии визуализированы, проходимы. Комплекс интима-медиа брахиоцефальных артерий не утолщен. Внутрисосудистых образований не выявлено. Гемодинамически значимых нарушений кровотока не определяется.

Консультация невролога. На момент осмотра жалоб не предъявляет. Отмечает, что ранее в течение нескольких лет лечился с диагнозом: вегето-сосудистая дистония с частыми симпато-

адреналовыми кризами, редкими синкопальными состояниями. Длительное время регистрировались колебания цифр артериального давления, склонность к тахикардии. Можно думать, что это были проявления соматогенной соларопатии, которая регрессировала после оперативного вмешательства. Также у пациента до 2012 г. возникали эпизоды метаморфозии: искажение восприятия частей тела, изменение положения предметов в пространстве, ощущение, что «наклоняется и медленно падает стена комнаты».

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Эмоциональный фон ровный. Инструкции выполняет верно. На вопросы отвечает правильно. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Мышечная сила удовлетворительная. Сухожильные рефлексы с рук, ног живые, D=S. Патологических знаков нет. Статика, координация в норме.

Консультация дерматолога. Диагноз: себорейный дерматит груди и спины. При бактериологическом посеве с кожи выявлен *Staphylococcus aureus*. Назначены юнидокс, дерма про, перфектил, мазь «Бактробан» с переходом на протирание раствором «Сангвиритрин». Лечение было эффективным – высыпания исчезли.

Клинический диагноз. Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: жировой гепатоз, стеатоз поджелудочной железы. Удаленный желчный пузырь (январь 2012 г. по поводу ЖКБ). Себорейный дерматит груди и спины.

Лечение: увеличить физическую активность (прогулки, езда на велосипеде, плавание и др. не менее двух часов в день), уменьшить потребление животных жиров и легкоусвояемых углеводов, увеличить потребление свежих овощей и фруктов, что должно способствовать похуданию на 2–3 кг в месяц; стеател по 10 мл (1 фл.) 3 раза в день пить за 30 мин до еды 1 мес. Контроль липидограммы через месяц с возможной последующей коррекцией лекарственной терапии в зависимости от результата. Контроль АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, билирубина, гликемии, гликозилированного гемоглобина через 6 мес.

Особенности данного клинического случая, на наш взгляд, яркие и поучительные

1. Отсутствие у больного традиционных проявлений ЖКБ (абдоминальной боли, диспепсии) при наличии большого разнообразия необычных и непривычных для врача проявлений.
2. Сочетание у одного пациента «феерии» клинических «масок» ЖКБ: ХКС, нейроцеребральной, радикулярной, невротической, аллергической «масок», вегетативной дисфункции, синдрома удушья и отекающего синдрома. Вероятно, такое сочетание объединяется общим патогенезом, над которым нужно думать и думать.
3. ЖКБ у нашего пациента является одним из проявлений липидного дистресс-синдрома, т. к. у больного имеют место гипер- и дислипидемия, избыточная масса тела, неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы, а также ЖКБ [9, 11]. Это необходимо учесть при назначении лечения.
4. Наличие ЖКБ у пациента заподозрил кардиолог, что свидетельствует не только о высокой квалификации врача, но и, вероятно, о том, что ХКС не является большой редкостью.
5. Клиника остается доминирующей в диагностическом процессе. Это означает, что роль врача по-прежнему важнее всех других диагностических возможностей.
6. Взаимодействие врачей различных специальностей является целесообразным и важным.

Предоставим возможность завершить «феерию» клинических «масок» ЖКБ маэстро – гениальному клиницисту Сергею Петровичу Боткину, который проник в тайну каждой из «масок» и объяснил нам их истинное значение. Врачам оста-

ется лишь внимательно прислушаться к его лекциям и применить полученные знания на практике, ведь «...трудно пережить все то разнообразие явлений, которые могут вызывать ся прохождением желчных камней» [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Боткин С.П. О желчной колике. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. М.: Медгиз. 1950; 2: 467–505.
2. Вейн А.М. Идеи нервизма в гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 3: 76–79.
3. Ветшев П.С., Сулимов В.А., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром в клинической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 6: 15–19.
4. Губергриц А.Я. Болезни желчных путей. М.: Медгиз. 1963.
5. Губергриц А.Я. Боли в брюшной полости и их диагностическое значение. Киев: Здоров'я. 1968.
6. Губергриц Н.Б. Билярная боль. Боль при заболеваниях печени. Донецк: Лебедь. 2007.
7. Губергриц Н.Б. «Карнавал» желчных камней. Актовая речь. Донецк: Лебедь. 2014.
8. Панфилов Б.К., Шелепин А.А., Степанов Н.В. и др. Значение эхокардиографии в прогнозе исхода операций при холецистите у пожилых людей. Хирургия. 2002; 3: 11–13.
9. Липидный дистресс-синдром: метод. Рекомендации. Федерал. агентство по здравоохранению и соц. развитию. Рос. гос. мед. ун-т; Под ред. В.С. Савельева; Авт.: Петухов В.А. М.: МАКС Пресс. 2006.
10. Циммерман Я.С. Мудрые мысли о медицине и врачевании. 4-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015.
11. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения. М.: ВЕДИ. 2003.
12. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015.
13. Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F. Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis. Case Re. Gastroenterol. 2012; 6 (2): 410–414. doi: 10.1159/000339965.
14. Krasna M.J., Flancbaum L. Electrocardiographic changes in cardiac patients with acute gallbladder disease. Am. Surg. 1986; 52 (10): 541–543.
15. Kim K.-W., Kim H.Y., Chun J.-K. et al. Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease. Korean Circ. J. 2010; 40 (3): 137–140. doi: 10.4070/kcj.2010.40.3.137.
16. Furuhashi M., Uno K., Satoh Sh. et al. Right bundle branch block and coved-type ST-segment elevation mimicked by acute cholecystitis. Circ. J. 2003; 67: 802–804. <https://doi.org/10.1253/circj.67.802>.

Аннотация

Авторы обращаются к клиническому «маскам» желчнокаменной болезни и описывают некоторые из них, ссылаясь на лекции С.П. Боткина. Особое внимание уделено холецисто-кардиальному синдрому, вегетативной дисфункции, психоэмоциональным и неврологическим нарушениям. Подробно описано клиническое наблюдение необычного течения желчнокаменной болезни с комплексом клинических «масок».

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, клинические «маски», холецисто-кардиальный синдром, неврологические проявления, клинический случай.

Сведения об авторах:

Губергриц Наталья Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренней медицины №2 Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины; ул. Привокзальная, 27, Донецкая область, Лиман, 84404, Украина; e-mail: profnbg@mail.ru;
Беляева Надежда Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины №2 Донецкого национального медицинского университета МЗ Украины; ул. Привокзальная, 27, Донецкая область, Лиман, 84404, Украина; e-mail: 771984@mail.ru;
Клочков Александр Евгеньевич, д.м.н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: profnbg@mail.ru;
Лукашевич Галина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: profnbg@mail.ru;
Фоменко Павел Геннадиевич, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина; e-mail: fomenko_pg@mail.ru.

Для контактов:

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

Как цитировать:

Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Снова о клинических «масках» желчнокаменной болезни. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):73-80.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Received 25.10.2017

Again about clinical masks of cholelithiasis

N.B. Gubergrits, N.V. Byelyayeva, A.Y. Klochkov, G.M. Lukashevich, P.G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Ukraine

Abstract

The authors turn to the clinical “masks” of cholelithiasis and present some of them, referring to the lectures by S. P. Botkin. Particular attention is paid to cholecystocardiac syndrome, vegetative dysfunction, psycho-emotional and neurological disorders. Clinical observation of an unusual course of cholelithiasis combined with complex of clinical “masks” is described in details.

Key words: cholelithiasis, clinical “masks”, cholecystocardiac syndrome, neurological manifestations, clinical case.

REFERENCES

1. *Botkin S.P.* On biliary colic. Course of internal medicine clinic and clinical lectures. M.: Medgiz. 1950; 2: 467–505. Russian.
2. *Wein A.M.* Ideas of nervism in gastroenterology. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1997; 3: 76–79. Russian.
3. *Vetshev P.S., Sulimov V.A., Nogtev P.V.* Cholecystocardial syndrome in clinical practice. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2004; 6: 15–19. Russian.
4. *Gubergrits A.Ya.* Diseases of the biliary tract. M.: Medgiz. 1963. Russian.
5. *Gubergrits A.Ya.* Pain in the abdominal cavity and their diagnostic value. Kiev: Zdorov'ya. 1968. Russian.
6. *Gubergrits N.B.* Biliary pain. Pain in liver disease. Donetsk: Lebed'. 2007. Russian.
7. *Gubergrits N.B.* “Carnival” of gallstones. Speech speech. Donetsk: Lebed'. 2014. Russian.
8. *Panfilov B.K., Shelepin A.A., Stepanov N.V. et.* Echocardiography in the prognosis of the outcome of operations in cholecystitis in the elderly. Khirurgiya. 2002; 3: 11–13. Russian.
9. *Lipid distress syndrome: a method. Recommendations.* Federated agency on health and social. development. Ros. state. med. un-t; Ed. V.S. Savelyeva; Author: Petukhov V.A. M.: MAKS Press. 2006. Russian.
10. *Timmerman Y.S.* Wise thoughts about medicine and healing. 4 th ed., Ext. M.: GEOTAR-Media. 2015. Russian.
11. *Petukhov V.A.* Lipid distress syndrome: diagnosis and treatment principles. M.: VEDI. 2003. Russian.
12. *Timmerman Ya.S.* Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media. 2015. Russian.
13. *Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F.* Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis. Case Re. Gastroenterol. 2012; 6 (2): 410–414. doi: 10.1159/000339965.
14. *Krasna M.J., Flanckbaum L.* Electrocardiographic changes in cardiac patients with acute gallbladder disease. Am. Surg. 1986; 52 (10): 541–543.
15. *Kim K.-W., Kim H.Y., Chun J.-K. et al.* Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease. Korean Circ. J. 2010; 40 (3): 137–140. doi: 10.4070/kcj.2010.40.3.137.
16. *Furuhashi M., Uno K., Satoh Sh. et al.* Right bundle branch block and coved-type ST-segment elevation mimicked by acute cholecystitis. Circ. J. 2003; 67: 802–804. <https://doi.org/10.1253/circj.67.802>.

Authors:

Gubergrits Natalya B., DSc, Professor of the Department of internal diseases №2 of Donetsk National Medical University; 27 Privoksalnaya street, Liman, 84404, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;
Bieliayeva Nadiia V., PhD, assistant of the Department of internal diseases №2 of Donetsk National Medical University; 27 Privoksalnaya street, Liman, 84404, Ukraine; e-mail: 771984_@mail.ru;
Klochkov Olexander Ye., DSc, assistant professor, assistant professor of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16 Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;
Lukashevich Galina M., PhD, assistant of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16, Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: profnbg@mail.ru;
Fomenko Pavlo G., PhD, assistant professor of the Department of internal diseases n.a. A.Ya. Huberhrits of Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky; 16 Ave. Illicha, Donetsk, 83003, Ukraine; e-mail: fomenko_pg@mail.ru.

Corresponding author:

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

Suggested citation for this article:

Gubergrits N.B., Bieliayeva N.V., Klochkov O.Ye., Lukashevich G.M., Fomenko P.G. Again about clinical masks of cholelithiasis. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2018; (3):73-80.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.