

Вестник Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей



Ukrainian Pancreatic Club

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 7 от 25.10.2013 г.

№ 1 (22)
Февраль 2014

Основатели:

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

Свидетельство о государственной регистрации

КВ №15708 - 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077-5067

Издатель: ООО "РедМед Агентство
Популярных Медицинских
Изданий"

Руководитель проекта: Труш В.В.**Периодичность:** 4 раза в год**Тираж:** 3000 шт.**Подписано в печать:** 23.12.2013**№ заказа:** 1634-25**Главный редактор:**

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц (Донецк, Украина)

Редакционная коллегия:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов (Донецк, Украина) – ответственный секретарь
В. В. Аржаев (Черкассы, Украина)

проф., д. мед. н. Э. И. Архий (Ужгород, Украина)

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак (Харьков, Украина)

ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова (Москва, Россия)

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев (Донецк, Украина)

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая (Одесса, Украина)

проф., д. мед. н. М. М. Каримов (Ташкент, Узбекистан)

проф., д. мед. н. И. А. Кляритская (Симферополь, Украина)

проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель (Томск, Россия)

проф., д. мед. н. Ю. В. Линецкий (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий (Киев, Украина)

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова (Кемерово, Россия)

О. П. Ревко (Чернигов, Украина)

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник (Полтава, Украина)

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеев (Харьков, Украина)

проф., д. мед. н. Т. Н. Христин (Черновцы, Украина)

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов (Андижан, Узбекистан)

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко (Донецк, Украина)

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин (Львов, Украина)

доц., к. мед. н. О. В. Швеиц (Киев, Украина)

Адрес редакции, издателя:

ул. Василя Стуса, 35-37,
Офисный Центр «Палладинский», оф. 102,
03142, м. Киев, Украина
тел./факс (044) 393 34 27
e-mail: admin@redmed.com.ua
www.redmed.com.ua

Отдел маркетинга и рекламы:

тел./факс +38 044 393 34 27
тел. +38 044 331 16 17
моб. +38 050 500 67 03
e-mail: marketing@redmed.com.ua

Печать:

Рекламно-производственный холдинг
"Ферзь", г. Киев

**Редакция журнала выражает свою
благодарность спонсорам выпуска**



Материалы рекламного характера обозначаются знаком ®.
Ответственность за их содержание несет рекламодатель.

Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации и необходимых ссылок, предусмотренных законодательством.

Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение.

Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности.

Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

Предисловие главного редактора	3	Лекция для врачей	
		Е. Ю. Плотникова, А. П. Рубан, А. Д. Багмет Желчнокаменная болезнь, холецистэктомия — что дальше?	34
Обзоры		Оригинальные исследования	
Н. Б. Губергриц Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, Южная Корея, Сеул, 4-7 сентября 2013 г.)	4	А. Б. Лазебник, Л. В. Винокурова, Н. И. Яшина, Е. В. Быстровская, Д. С. Бордин, Е. А. Дубцова, Ю. Н. Орлова Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы	39
N. S. Winstead, C. M. Wilcox Клинические исследования терапии панкреатическими ферментами при болевой форме хронического панкреатита	10	А. В. Овсянкин, А. А. Мартинович, С. А. Герасимов, П. В. Резник Исследование фармакокинетики моксифлоксацина у больных хроническим панкреатитом, осложненным кистами поджелудочной железы	45
А. С. Сенаторова, Е. В. Омельченко Поджелудочная железа и энзимология в педиатрии	18	Сложные клинические случаи	
А. В. Смирнова, И. Е. Трубицына Панкреатит. Нарушение микроциркуляции	24	Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, О. А. Голубова, П. Г. Фоменко, Лув Дугад, Куш Дугад Клиническое наблюдение макроамилаземии на фоне спленоза вследствие посттравматической спленэктомии (обзор литературы и клиническое наблюдение)	50
М. Б. Щербинина, Т. В. Майкова, А. В. Семашко Диагностический потенциал real-time эластографии при заболеваниях поджелудочной железы различного генеза	29	Не только панкреатология	
		М. М. Хайдаров, У. А. Холматов, Д. С. Абдуворисов, Ш. У. Султонов, Д. М. Суюнов Рентгенологический признак, характерный для заворота слепой кишки I типа	57

RED+MED

АГЕНТСТВО ПОПУЛЯРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДАНИЙ

www.redmed.kiev.ua

УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ

Популярный журнал
для профессионалов



Вестник Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!

Поздравляю Вас с наступившим 2014 годом! Желаю Вам здоровья, счастья, успехов и радости в новом году! Все ближе встреча Европейского Клуба Панкреатологов в Киеве, которая состоится в 2016 г. Конечно, мы уже начали процесс организации, который будет сложным и трудоемким. Уверена, что мы проведем конгресс на высоком уровне как в отношении научной программы, так и в отношении знакомства наших европейских коллег с Украиной.

К сожалению, трудности, которые встречаются на пути организации Конгресса, превзошли все мои ожидания. Одна из крупных фармкомпаний предъявила мне иск за то, что я посмела высказывать свое обоснованное негативное мнение о препарате, который приносит колоссальные доходы. Уверена, что суд примет справедливое решение и защитит мое право на свободное высказывание мнения, которое основано на большом клиническом опыте и доказательных исследованиях. Наша страна — демократическая, и я уверена, что это будет еще раз продемонстрировано в суде. Благодарю все ассоциации и конкретных коллег, которые оказали мне поддержку. Их письма поддержки существенно повлияли на общественное мнение. Особенно приятно, что я получила поддержку не только от Украины, но и от России и других стран СНГ.

Уважаемые коллеги! Сообщаю для диссертантов, что наш журнал входит в наукометрическую базу SCIENCE INDEX. Мы подали документы для включения Вестника в перечень специализированных изданий, в которых публикуются результаты диссертационных исследований. Надеюсь, что в скором будущем смогу сообщить о результатах рассмотрения наших документов.

Надеюсь, что данный номер нашего журнала принесет пользу членам Клуба и другим коллегам. Я постаралась изложить новейшую информацию по диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы, которую я получила на совместной встрече Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, проходившей 4-7 сентября 2013 г. в Южной Корее (Сеул). Конечно, и другие статьи этого номера Вестника очень интересны. Приветствуем наших коллег из России и Узбекистана, которые поделились своим опытом.

Главный редактор,
Президент Украинского Клуба Панкреатологов,
проф. Н. Б. Губергриц



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

НОВОСТИ МИРОВОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ

(по материалам совместной встречи Международной Ассоциации
Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации,
Южная Корея, Сеул, 4-7 сентября 2013 г.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В сентябре 2013 г. в Сеуле состоялась совместная встреча Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, на которой были доложены последние достижения в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы (ПЖ).

Наше внимание привлекли результаты исследований, изложенные ниже.

Su Mi Lee et al. (Южная Корея) представили сообщение о влиянии силибинина на клетки аденокарциномы ПЖ. В эксперименте при инкубации клеткаденокарциномыПЖ с силибинином, выделенным из расторопши пятнистой, был продемонстрирован противораковый эффект, который заключался в снижении жизнеспособности опухолевых клеток прямо пропорционально концентрации силибинина в инкубационной среде (рис. 1). Авторы предполагают, что силибинин в перспективе следует рассматривать как потенциальный терапевтический агент при раке ПЖ.

Y. Kimura et al. (Япония) обследовали 197 больных с острым панкреатитом (ОП) в течение 6 лет. Больным проводили компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием. У 12 (6,1%) пациентов в стационаре или после выписки диагностирован рак ПЖ. У половины больных с раком ПЖ при КТ выявлялось расширение протока еще на этапе поступления в стационар с диагнозом ОП. Авторы отметили, что

частота расширения протока среди всех больных с ОП составляла 31,5%. Больные с диагностированным позже раком ПЖ и расширенным протоком среди всех больных с ОП и расширенным протоком составили 9,7%. Локализация опухоли, диагностированной в стационаре, — 3(головка):1(тело):1(хвост). Локализация опухоли, диагностированной при последующем наблюдении, — 4(головка):1(тело):2(хвост). Авторы сделали вывод о необходимости настороженности в плане возможного рака ПЖ у больных с острым, особенно идиопатическим панкреатитом. Таких больных необходимо наблюдать и после выписки из стационара хотя бы в течение 2-3 месяцев.

Y. Soo Lee et al. (Южная Корея) отметили, что в последние годы стали чаще встречаться случаи развития панкреатита вследствие глистной инвазии, особенно аскаридоза. Авторы представили клиническое наблюдение такого панкреатита в сочетании с острым холангитом и отметили, что при аскаридозе в подавляющей части случаев имеет место именно такое сочетание. Лечение таких больных, как правило, эндоскопическое: оно состоит в папиллосфинктеротомии с последующим извлечением паразита из желчного и/или панкреатического протока.

M. Del Chiaro et al. (Швеция) оценили клиническое значение диагностических ошибок при кистозных опухолях ПЖ. Авторы обследовали 141

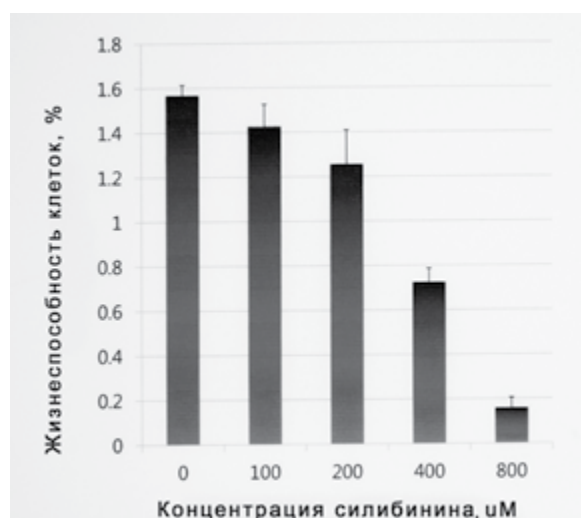


Рис. 1. Зависимость жизнеспособности клеток аденокарциномы ПЖ от концентрации силибинина в инкубационной среде.

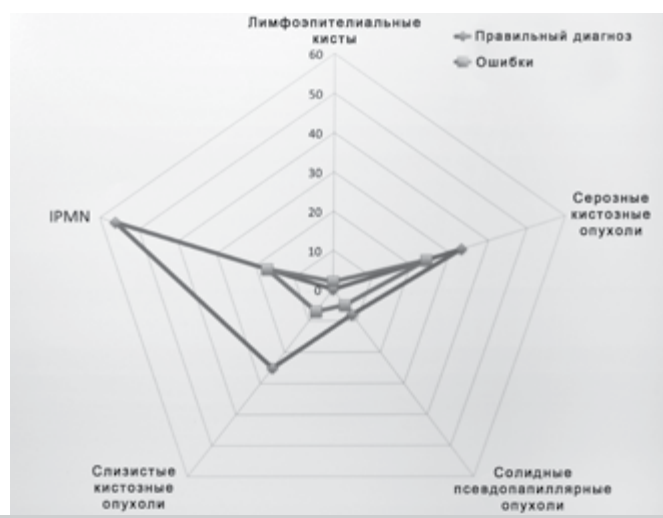


Рис. 2. Частота правильных и ошибочных диагнозов по результатам гистологического исследования операционного материала при кистозных опухолях ПЖ.



Рис. 3. Селективная ангиография верхней мезентеральной артерии. Стрелкой показана гемангиома ПЖ.

атипии); онкотип (выраженная/высокая степень атипии).

С программной лекцией об основных положениях Немецкого консенсуса по хроническому панкреатиту (ферментная терапия и питание) выступил проф. М. Lerch (Германия). Докладчик осветил следующие принципиальные позиции:

— хронический панкреатит (ХП)— прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание ПЖ, которое характеризуется необратимыми структурными изменениями, в результате которых развивается экзокринная и/или эндокринная недостаточность ПЖ. Структурные изменения включают неравномерный фиброз и диффузную или очаговую деструкцию, потерю ацинарных и островковых клеток, воспалительную инфильтрацию и изменения протоков ПЖ;

— типичные осложнения: псевдокисты, стеноз панкреатических протоков и двенадцатиперстной кишки, мальнутриция, хроническая боль;

— первым симптомом нередко является абдоминальная боль;

— ХП — фактор риска рака ПЖ;

— ХП снижает продолжительность и качество жизни;

— основные симптомы ХП:

- боль, стеаторея, похудание;
- боль — рецидивирующая опоясывающая, часто сочетается с болью в пояснице;
- стеаторея — экскреция более 7 г жира в сутки как результат мальабсорбции;
- похудание — потеря более 20% массы тела.

В течении ХП выделяют три стадии (рис. 4).

В качестве скринингового метода диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ целесообразно использовать фекальный эластазный тест. Он имеет относительно невысокую стоимость, предполагаются несложные условия хранения материала, отсутствие необходимости отмены ферментных препаратов перед исследованием. Важно, что при низких показателях фекальной эластазы-1 имеет место стеаторея (т. е. тест информативен при тяжелой панкреатической недостаточности) (рис. 5), а также корреляция между результатами этого исследования и уровнем метаболита витамина D в крови (рис. 6).

Согласно Немецкому консенсусу, ферментные препараты назначаются в соответствии с активностью липазы: начальная доза — 2-40 тыс. Ph.U. на основной прием пищи и 10-20 тыс. Ph.U. на промежуточный прием пищи; при недостаточном эффекте необходимо удвоить или утроить дозу; при резистентности к ферментной терапии следует добавить ингибитор протонной помпы.

больного, прооперированного по поводу кистозных опухолей ПЖ. Гистологическое исследование подтвердило предоперационный диагноз в 61% случаев. У 13 больных (9,2%) хирургическое лечение было избыточным. Чаще клинические ошибки имели место при серозных кистозных опухолях ПЖ, несколько реже — при внутрипротоковой слизистой неоплазии (IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm — внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль)) (рис. 2). Это исследование представляет интерес в отношении того, что серозные кистозные опухоли ПЖ имеют очень низкий потенциал малигнизации, в то время как IPMN, напротив, склонны к малигнизации. В связи с этим, совершенствование предоперационной диагностики имеет принципиальное значение.

Редчайшее клиническое наблюдение гемангиомы ПЖ, подтвержденной при гистологическом исследовании резецированной части органа, представили T. Shibata et al. (Япония). У больного в течение пяти лет выявляли стабильное по размерам очаговое образование в области перехода головки в тело ПЖ. При проведении селективной целиакографии и ангиографии верхней мезентеральной артерии (рис. 3) заподозрена гемангиома. После операции диагноз был подтвержден.

Особый интерес у участников Конгресса вызвала лекция проф. М. Tanaka (Япония) о современных подходах к диагностике, классификации, лечению IPMN. Обсуждались также вопросы усовершенствования международного консенсуса по диагностике и лечению IPMN, которая является внутрипротоковой опухолью ПЖ с высоким цилиндрическим эпителием, содержащим муцин, с папиллярными разрастаниями или без них, поражающей главный панкреатический проток (MD-IPMN) и/или его ветви (BD-IPMN). Как было отмечено выше, IPMN имеет высокий риск малигнизации, особенно MD-IPMN. При решении вопроса о тактике наблюдения и лечения необходимо учитывать степень дисплазии протокового эпителия, которая может быть низкой, высокой (рак in situ), вплоть до инвазивного рака. Кроме того, следует учитывать типы дисплазии: желудочный тип (легкая/низкая степень атипии); кишечный тип (умеренная или выраженная/высокая степень атипии); панкреатобилиарный тип (выраженная/ высокая степень

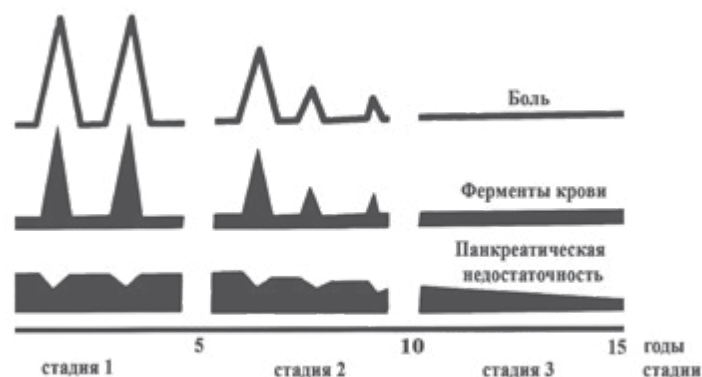


Рис. 4. Стадии течения ХП и динамика основных клинических проявлений заболевания.

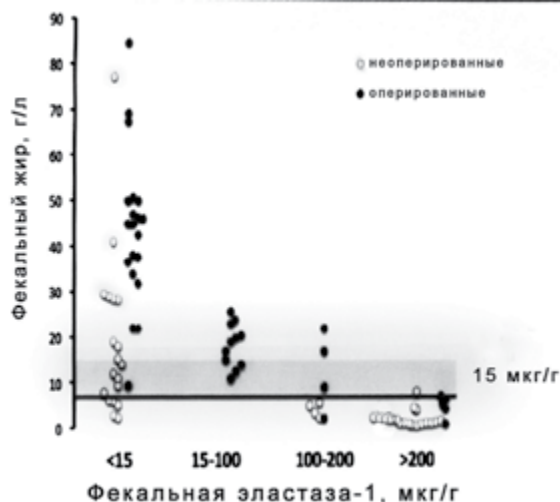


Рис. 5. Взаимосвязь между результатами фекального эластазного теста и стеатореей при ХП.

Проф. М. Lerch представил алгоритм ферментной заместительной терапии, сформулированный в Немецком консенсусе (рис. 7).

Особое внимание проф. М. Lerch уделил диете, которую следует назначать больным ХП. Основные положения питания при ХП состоят в следующем:

- пациенты должны получать нормальный рацион при условии адекватной заместительной терапии;
- необходимо компенсировать дефицит витаминов (А, D, E, К) и микроэлементов;
- нельзя рекомендовать уменьшение количества жиров по сравнению с нормой;
- необходимо принимать пищу 4-6 раз в день малыми порциями;
- рекомендовано сбалансированное питание с достаточной калорийностью с учетом вкусов больного;
- нет доказательств о необходимости назначения специальной панкреатической диеты.

Р. Vijay et al. (США) выдвинули гипотезу о липотоксичности ненасыщенных жирных кислот, которая ухудшает исход ОП при ожирении. В патогенезе более тяжелого течения ОП у больных с ожирением большое значение придается дисбалансу адипокинов, источником которых является висцеральный жир, а также адипоциты, локализующиеся непосредственно в ткани ПЖ (рис. 8). В последнее время особое внимание уделяется висфатину. Однако, по мнению докладчика, велика и роль липотоксичности ненасыщенных жирных кислот (рис. 9).

N. J. Zyromski (США) рассказал о современных представлениях о значении панкреатического жира в развитии и прогрессировании аденокарциномы ПЖ и выдвинул собственную гипотезу (рис. 10).

Интерес участников Конгресса вызвал доклад К. Furukawa (Япония) об эффектах периоперативного иммунного питания после панкреатодуоденэктомии. Автор провел исследование эффективности смеси Impact, которая включает: аргинин (стимуляция репарации и иммуномодуляции); РНК (источник пиримидинов и пуринов для модуляции иммунитета); омега-3 жирные кислоты (стимуляция иммунитета, подавление стрессовой реакции). Были сделаны следующие выводы о том, что преоперативное и постоперативное иммунное питание:

- улучшает результаты оперативного лечения;
- уменьшает риск послеоперационных осложнений и их тяжесть;

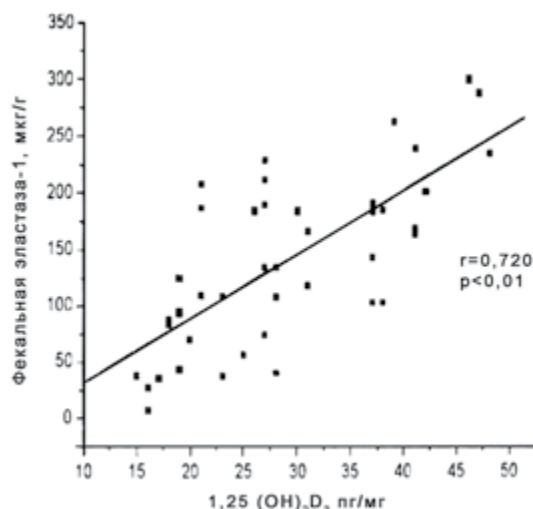


Рис. 6. Взаимосвязь между результатами фекального эластазного теста и уровнем метаболита витамина D в крови при ХП.

— уменьшает частоту бактериальных осложнений и стоимость лечения;

— оказывает иммунометаболическое действие;

— уменьшает риск послеоперационной стрессовой иммуносупрессии.

Мне была оказана большая честь и поручено прочитать лекцию о заместительной ферментной терапии больным, перенесшим оперативные вмешательства на ПЖ и других органах пищеварения. Патологические изменения после резекции ПЖ сводятся к следующему:

— Изменения физиологии желудка

- нарушение фундальной релаксации из-за исчезновения антрофундального и дуодено-фундального рефлексов;

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

— Изменения физиологии двенадцатиперстной кишки

- снижение холецистокининовой стимуляции панкреатической секреции;

- вторичные нарушения из-за резекции двенадцатиперстной кишки.

— Изменения физиологии ПЖ

- резекция ПЖ и ее основное заболевание приводят к снижению секреции;

- нарушения, связанные с изменением взаимоотношений с желудком и ДПК.

— Нарушения пищеварения

- изменения топографических взаимоотношений приводят к асинхронизму между эвакуацией из желудка и секрецией желчи, панкреатического сока;

- после резекции желудка крупные и трудноперевариваемые частицы поступают в просвет тощей кишки.

Как результат патологических механизмов, мальдигестия после резекции ПЖ и/или желудка развивается в 80% случаев. Значительно реже она формируется после дуоденум-сохраняющих резекций ПЖ. Обращает на себя внимание высокий риск патологических переломов, особенно переломов бедра не только после резекции ПЖ, но и после гастрэктомии. После резекции желудка по Бильрот I риск панкреатической недостаточности низкий, т. к. дуоденальный пассаж не изменен. После

резекции желудка по Бильрот II риск панкреатической недостаточности высокий — 64-70% («слепая петля», отсутствие холецистокининовой стимуляции).

Я также доложила о результатах Северо-Европейского исследования «Заместительная ферментная терапия при экзокринной недостаточности ПЖ», проведенного E. Sikkens et al. (Нидерланды). Понятно, что основное лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ — ферментные препараты. Что усложняет это лечение?

— Время приема препарата различно.

— Разнообразие больных: остаточная функция ПЖ, количество принимаемого с пищей жира, различные дозы ферментных препаратов.

— Нет практических рекомендаций.

Цель Северо-Европейского исследования: оценить адекватность лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ в Нидерландах и Германии.

Методы: анонимный опрос Датской и Немецкой ассоциацией больных с патологией ПЖ.

Вопросы: прием ферментных препаратов, консультация диетолога, диетические ограничения, клинические проявления панкреатической недостаточности.

Были включены все больные, принимающие ферментные препараты по поводу панкреатической недостаточности. В исследование вошли 182 больных: 137 (75%) — ХП, 45 (25%) — рак ПЖ (до и после операции). Получены следующие результаты:

— обращение к диетологу: ХП 25%, рак ПЖ 44%;

— обращение к диетологу: 35% оперированных больных, 21% неоперированных больных;

— диетические ограничения: ХП 67%, рак ПЖ 64%;

— диетические ограничения: 59% оперированных больных, 71% неоперированных больных;

— симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ: 58% оперированных больных, 57% неоперированных больных.

Выводы:

— недостаточно часто устраняются симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ;

— редкое обращение к диетологу;

— рекомендации диетолога не влияют на дозу ферментных препаратов и питание больных;

— недостаточные дозы ферментных препаратов.

Больные не всегда выполняют рекомендации врача в отношении дозы ферментного препарата.

Больным с постоперационной мальдигестией,

согласно рекомендациям проф. J. E. Domínguez-Muñoz (Испания), необходимо назначать адекватные дозы Креона: 40-50 тыс. Ph.U. на основной прием пищи и 20-25 тыс. Ph.U. на промежуточный прием пищи.

В своей лекции я также рассказала об итогах двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования C. M. Seiler et al. (Германия), посвященного эффективности и безопасности минимикросфер панкреатина 25 000 при внешнесекреторной недостаточности после резекции ПЖ. В исследование были включены 58 больных, которые были рандомизированы на 2 группы. 32 больных получали Креон 25 000 по 3 капсулы на основной прием пищи (3 раза в день) и по 2 капсулы на промежуточный прием пищи (3 раза в день). Основная часть исследования состояла из двойной слепой фазы (7 дней) и открытой фазы (51 неделя, во время которых все больные получали Креон). Исследование проведено с апреля 2008 г. по июль 2011 г. в 17 центрах в Болгарии, Германии, Венгрии и Италии. Имело место значительное увеличение коэффициентов абсорбции жира и белка в группе Креона за период от начала до окончания двойной слепой фазы, тогда как в группе плацебо достоверной динамики показателей не было (рис. 11). Оба коэффициента оставались стабильными в течение открытой фазы. В открытой фазе достигнуто достоверное уменьшение частоты стула (рис. 12). Лечение хорошо переносилось больными, а частота побочных эффектов была низкой и сравнимой в обеих группах.

Свою лекцию я завершила алгоритмом лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, разработанным в 2013 г. проф. J. E. Domínguez-Muñoz (Испания) (рис. 13).

Большой интерес представлял симпозиум по аутоиммунному панкреатиту, на котором проводился разбор трех сложных клинических случаев, причем в разборе принимали участие четыре профессора, занимающихся этой проблемой, и все слушатели.

Критический анализ «Международный консенсус по диагностике аутоиммунного панкреатита — есть ли возможность оптимизации?» провел проф. M. Lerch. Он выделил следующие практические проблемы в отношении аутоиммунного панкреатита (АИП):

— АИП — редкое, очень редкое заболевание, если больные неазиатского происхождения;

— значительно чаще встречаются атипичные, а не классические случаи;

— дифференциальная диагностика между

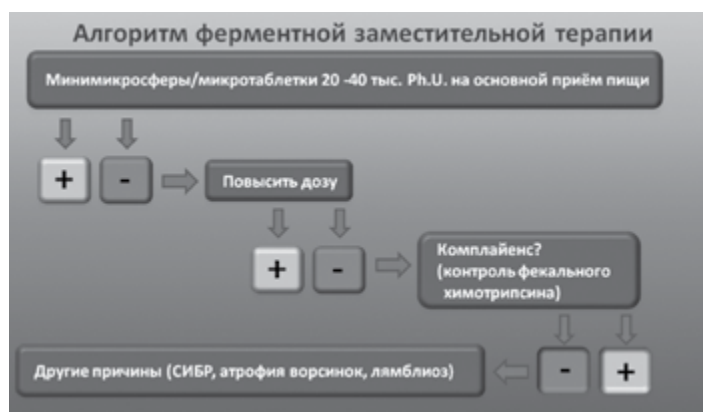


Рис. 7. Алгоритм ферментной заместительной терапии по Немецкому консенсусу.

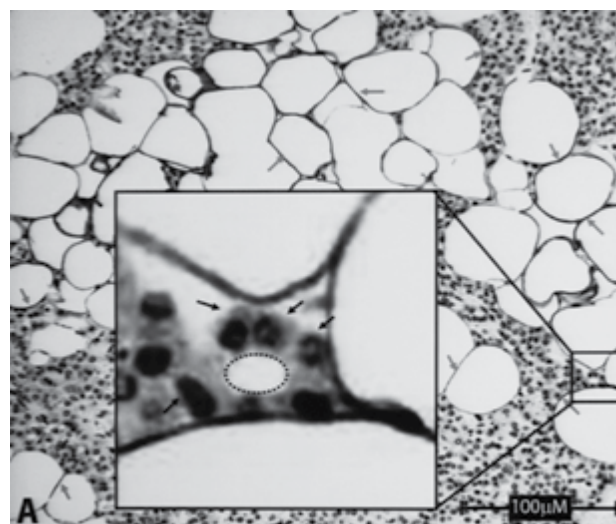


Рис. 8. Адипоциты в ПЖ (окраска на маркер адипоцитов перилипсин).

очаговыми изменениями при АИП и раком ПЖ нечеткая → необходим курс стероидной терапии *ex juvantibus* 2 недели;

- необходимы новые надежные биомаркеры АИП;
- рецидивы развиваются часто, но рецидив не означает, что было назначено неправильное лечение;

— нет согласия по дозе кортикостероидов: в Европе — 1 мг/кг, в Японии — 0,5 мг/кг; не доказаны преимущества иммунодепрессантов и биологических препаратов;

— в настоящее время не существует надежных лабораторных тестов для диагностики АИП: Ig G4 и аутоантитела могут быть нормальными на этом основании не уходите от правильного диагноза;

— для диагностики АИП II типа необходима полноценная пункционная биопсия ПЖ под контролем эндосонаграфии;

— изменения панкреатических и желчных протоков при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии имеют невысокую ценность для диагностики; информативность магнитно-резонансной холангиопанкреатографии не уточнена.

Обсуждалось практическое значение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с введением секретина для диагностики панкреатической недостаточности (L. Frulloni, Италия). В настоящее время принята следующая трактовка результатов. Через 10 минут после введения секретина:

- тяжелая панкреатическая недостаточность — заполнена только луковица двенадцатиперстной кишки;
- умеренная панкреатическая недостаточность — заполнение до нижнего изгиба;
- норма — заполнение за нижним изгибом.

D. I. Conwell (США) рассказал о предсказательной ценности функционального эндоскопического теста для диагностики ХП: позитивная предсказательная ценность — 45%, негативная предсказательная ценность — 97%.

D. K. Lee (Южная Корея) рассказал об основаниях для выбора эндоскопического или хирургического лечения при протоковых стриктурах и панкреолитиазе. Основные выводы:

- вначале эндоскопическое лечение;
- недостаточная эффективность эндоскопического лечения → хирургия;
- не спешите с хирургическим лечением (стратегия Step up);
- возможность проведения хирургического лечения зависит от состояния пациента;

— хирургическое лечение облегчает боль на более длительный срок, чем эндоскопическое лечение;

— при необходимости хирургическое лечение может быть первым;

— гибкий подход с учетом всех особенностей клинической ситуации последующим «балансированием».

Отдельный симпозиум был посвящен внешнесекреторной недостаточности ПЖ. На симпозиуме лекцию прочитал проф. J. E. Domínguez-Muñoz. Особое внимание было обращено на тот факт, что при мальнутриции выше частота рецидивов ХП, а также частота госпитализации, что подтверждается результатами исследования B. S. Sandhu et al. (рис. 14а, б).

Действительно, один из патогенетических вариантов боли у больных ХП объясняется именно панкреатической недостаточностью (рис. 15). У таких пациентов эффективными в купировании боли оказываются именно двухфазочные минимикросферические ферментные препараты (Креон).

В рамках Конгресса состоялась встреча Совета Международной Ассоциации Панкреатологов, на которой обсуждались перспективы работы Ассоциации, в т. ч. первые шаги в организации встречи Европейского Клуба Панкреатологов в Киеве в 2016 г. Уже оформлен сайт нашей встречи (epc2016.com), который будет постепенно дополняться. С удовольствием примем пожелания по оформлению сайта!



Рис. 9. Гипотеза роли липотоксичности ненасыщенных жирных кислот в ухудшении исхода ОП при ожирении.

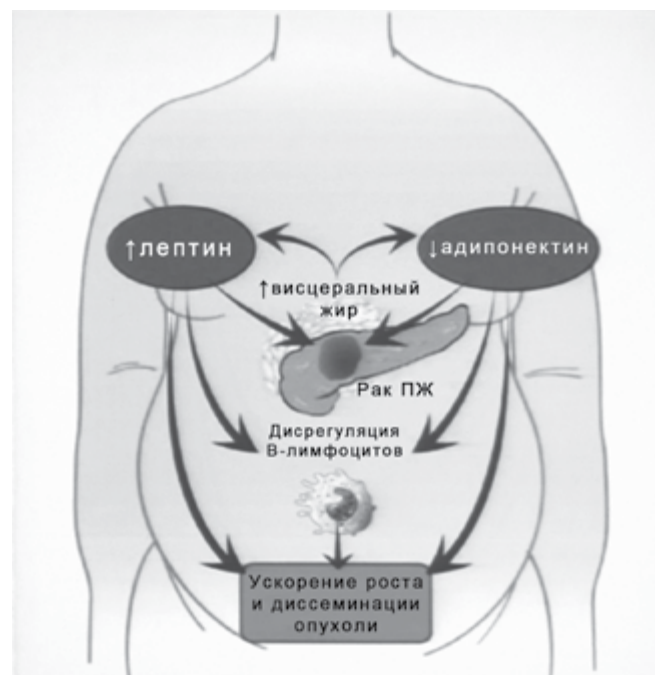


Рис. 10. Гипотеза значения панкреатического жира в развитии и прогрессировании аденокарциномы ПЖ.

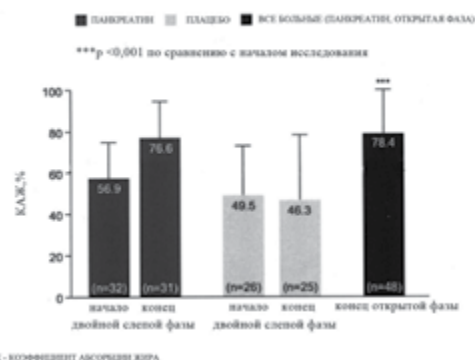


Рис. 11. Динамика коэффициента абсорбции жира.

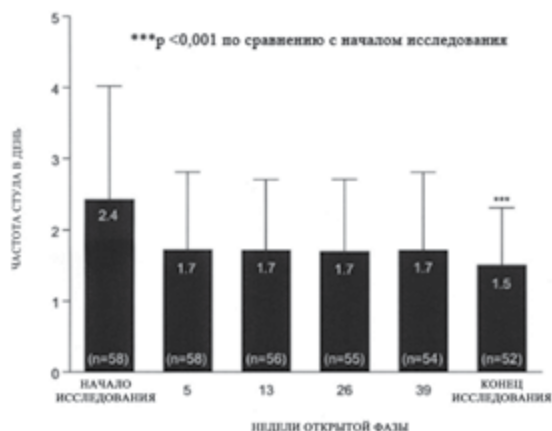
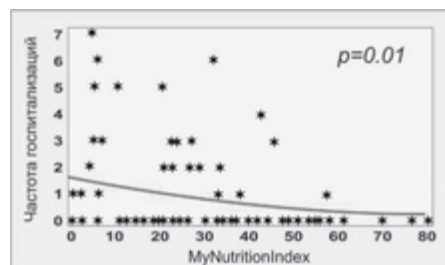


Рис. 12. Динамика частоты стула.



б

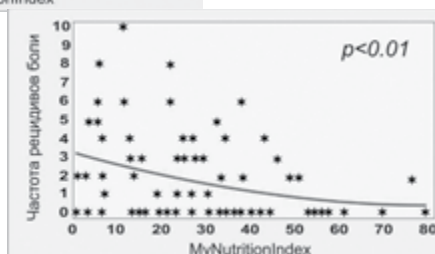


Рис. 14. Зависимость индекса мальнутриции и частоты госпитализаций (а), индекса мальнутриции и частоты рецидивов (б).



Рис. 13. Алгоритм лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) в 2013 г. (по J. E. Domínguez-Muñoz, 2013). СИБР — синдром избыточного бактериального роста.



Рис. 15. Патогенез панкреатической боли у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Литература

1. Integrated Approaches to the Pancreas: Basic Science and Cutting-edge Practice. — Joint Meeting of the International

Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association, Seoul, Korea, September 4-7. — 2013. — 243 p.

УДК 616.37

**НОВОСТИ МИРОВОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ
(ПО МАТЕРИАЛАМ СОВМЕСТНОЙ ВСТРЕЧИ
МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ И КОРЕЙСКОЙ
ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ АССОЦИАЦИИ,
ЮЖНАЯ КОРЕЯ, СЕУЛ, 4-7 СЕНТЯБРЯ 2013 Г.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина

УДК 616.37

**НОВИНИ СВІТОВОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ СПІЛЬНОЇ ЗУСТРІЧІ
МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ ПАНКРЕАТОЛОГІВ
І КОРЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОБІЛІАРНОЇ
АСОЦІАЦІЇ,
ПІВДЕННА КОРЕЯ, СЕУЛ, 4-7 ВЕРЕСНЯ 2013 Р.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина

**NEWS OF THE WORLD PANCREATOLOGY
(ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE JOINT
MEETING OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY AND KOREAN PANCRE-
ATOBIILIARY ASSOCIATION,**

SOUTH KOREA, SEOUL, SEPTEMBER 4-7, 2013)
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva
Donetsk National Medical University n. a. M.
Gorky, Ukraine

Ключевые слова: панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В статье представлен обзор результатов совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, описаны основные достижения в области диагностики и лечения панкреатитов, рака поджелудочной железы. Особое внимание уделено лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, диагностике аутоиммунного панкреатита, а также патогенезу панкреатитов у больных с ожирением.

Ключові слова: панкреатологія, панкреатит, рак підшлункової залози, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, лікування

У статті представлено огляд результатів спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів і Корейської панкреатобіліарної асоціації, описано основні досягнення у галузі діагностики і лікування панкреатитів, раку підшлункової залози. Особливу увагу приділено лікуванню зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, діагностиці аутоімунного панкреатиту, а також патогенезу панкреатитів у хворих із ожирінням.

Key words: pancreatology, pancreatitis, pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, treatment

Article presents an overview of the results of the Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Korean Pancreatobiliary Association, describes the main achievements in the field of diagnosis and treatment of pancreatitis, pancreatic cancer. Particular attention is paid to the treatment of exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics of autoimmune pancreatitis, as well as the pathogenesis of pancreatitis in patients with obesity.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ ПРИ БОЛЕВОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР

N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²

¹ Клиника Ошнера и Медицинский научный центр Университета Тьюлейна, Новый Орлеан, штат Луизиана, США

² Университет Алабама-Бирмингем, Бирмингем, штат Алабама, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.

Ключевые слова

хронический панкреатит, хроническая боль, панкреатические ферменты, купирование боли, доказательные исследования

Болевая форма хронического панкреатита (ХП) является сложной проблемой для врача и пациента. Заболеваемость среди взрослого населения составляет от 0,4 до 5,0%. Данное состояние описывается как периодически рецидивирующие приступы интенсивной боли в животе, в основном после еды, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. В результате экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) часто имеет место значительная потеря массы тела и трофологическая недостаточность. Этиология ХП крайне разнообразна. Выделяют токсико-метаболические поражения ПЖ (при злоупотреблении алкоголем, приеме лекарственных препаратов, назначенных врачом и при «самолечении», гиперкальциемии и гипертриглицеридемии), идиопатический ХП, генетически обусловленный, аутоиммунный, хронический рецидивирующий и обструктивный (при наличии стриктур, конкрементов в желчном пузыре или панкреатическом протоке) [15]. Однако в большинстве случаев у взрослых заболевание вызвано злоупотреблением алкоголя.

Ввиду множества возможных этиологических факторов болевой формы ХП в сочетании со склонностью многих пациентов с этим заболеванием к употреблению алкоголя (а, возможно, и злоупотреблению им) проведение клинических исследований в этой области затруднено. Кроме того, несколько противоречива и патофизиологическая основа боли при ХП. Известно множество патогенетических вариантов данного заболевания, однако в данной статье они не анализируются [9]; некоторые специалисты допускают, что боль при ХП может быть центрального генеза, а не быть связанной с воспалением самой ПЖ [18].

Было предположено, что экстракт ПЖ свиньи, назначенный пациентам с болевой формой ХП в качестве заместительной терапии, стимулирует рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускает механизм отрицательной обратной связи, который подавляет собственную секрецию панкреатических ферментов, снижая давление в протоках, и тем самым, купируя боль [22, 33]. Однако следует отметить, что существуют и другие гипотетические патофизиологические механизмы боли, включающие перинеуральное воспаление и фиброз [7], избыточную холинергическую стимуляцию панкреатической секреции [23] и повышенную моторику толстой кишки вследствие мальабсорбции и стеатореи [20]. Из перечисленных выше вариантов на терапию панкреатическими ферментами потенциально будет реагировать только повышенная моторика толстой кишки вследствие мальабсорбции и стеатореи.

Опубликованные исследования и рекомендации

В 1998 г. в техническом обзоре, опубликованном Американской гастроэнтерологической ассоциацией (АГА), сообщалось, что «роль панкреатических ферментов в уменьшении боли при ХП ... остается неясной» [40]. Однако в этом же номере журнала «Gastroenterology» в заявлении о позиции АГА по вопросам лечения ХП рекомендуется назначение панкреатических ферментов при его болевой форме [6]. Также, если не возникает необходимость в инвазивном эндоскопическом лечении, для купирования боли не рекомендуется назначение наркотических препаратов из-за «риска развития лекарственной зависимости», несмотря на то, что алкоголики с хронической болью не имеют ни повышенного риска привыкания, ни проблем с применением наркотиков [16, 32]. Кроме того, в заявлениях ассоциации говорится о целесообразности рутинного анкетирования для исследования качества жизни (КЖ), хотя конкретных рекомендаций, какая должна быть анкета, в них нет.

Нами были изучены все статьи об исследованиях результатов терапии панкреатическими ферментами при болевой форме ХП, опубликованные в электронном медицинском издании «PubMed» с 1980 г. по настоящее время. При необходимости получения дополнительной информации мы обращались к авторам отобранных статей. Были проанализированы определения терминов «ХП», «панкреатит», «боль» и «панкреатические ферменты». Кроме того, произведена подборка соответствующих цитат из отобранных статей.

В целом были отобраны сообщения о девяти исследованиях (6 статей и 3 резюме), в которых для лечения боли при ХП назначалась терапия панкреатическими ферментами, при этом полученные результаты значительно варьировали (табл. 1) [1, 11, 20, 24, 31, 33, 34, 35, 39].

Недостатки опубликованных исследований

В опубликованных клинических исследованиях терапии панкреатическими ферментами для купирования боли при болевой форме ХП был выявлен ряд недостатков методики и схемы проведения исследований. Среди основных недостатков, выявленных в ходе анализа, можно назвать следующие: недостаточный анализ мощности исследований; использование различных средств для оценки боли или качества жизни, связанного со здоровьем; использование перекрестных моделей исследований; несопоставимость исследуемых клинических групп пациентов; применение панкреатических ферментов как с кислотоустойчивой оболочкой, так и без нее (последний вариант отмечен в 2-х исследованиях [24, 33]).

В англоязычной литературе опубликованы результаты 9 клинических исследований с использованием панкреатических ферментов для лечения болевой формы ХП (6 статей и 3 резюме). В пяти из этих исследований [1, 11, 20, 31, 39] на фоне лечения не отмечено уменьшение боли, но во всех этих работах не сообщалось, проводился ли априорный анализ мощности, что повысило бы вероятность ошибки 2-го типа — возможно, было исследовано недостаточное для выявления значительного отличия количество пациентов. Несмотря на то, что в четырех из 9 опубликованных исследований [24, 33, 34, 35] отмечалось достоверное уменьшение боли при назначении панкреатических ферментов, в них также нет данных о проведении априорного анализа мощности исследования. Это не обязательно ошибка, но может указывать на недостаток в планировании проведения исследования. Во всех исследованиях сообщалось о выраженном ответе на плацебо.

Еще одним распространенным недостатком опубликованных исследований было то, что в них для систематической оценки качества жизни, связанного со здоровьем, не использовались утвержденные средства оценки, кроме двух работ [34, 35]. Оба эти исследования были опубликованы после заявления АГА, в котором говорится о необходимости учета при лечении ХП систематической оценки качества жизни, связанного со здоровьем. В результатах шести из 9 исследований проводилась оценка частоты применения резервной обезболивающей терапии при неэффективности исследуемого препарата [1, 11, 20, 24, 33, 39], что может оказаться полезным в клинической практике. Внешне такая оценка исследователей определенно правильна, но отсутствует систематическое обоснование такого утверждения. В одном из 9 исследований специалистами проводилась субъективная оценка боли у пациентов [24], что увеличило возможность отклонения [24] и несогласованности [38] результатов.

Также, в семи из 9 опубликованных клинических исследований использовалась перекрестная модель [1, 11, 20, 24, 31, 33, 39]. Перекрестные модели исследований удобны из-за их простоты, т. к. каждый пациент проводит контроль самостоятельно, а, кроме того, для них требуется меньшее количество пациентов. Однако в перекрестных моделях исследований существует целый ряд недостатков — эффект переноса, последовательность оценки и, особенно, исключение пациентов из исследования [13, 27]. Исключение пациентов из исследования встречалось не слишком часто, но эффект переноса несомненно имеется. Только в одном из опубликованных исследований был период «вымывания» препарата [24]. Так как патофизиология болевой формы ХП остается неясной, в исследованиях должны быть периоды «вымывания», чтобы в группах пациентов, получавших лекарственный препарат и плацебо (и наоборот), можно было вернуться к исходному уровню панкреатической секреции и боли. ХП — нередкая патология, поэтому в целом использование перекрестных схем исследования, возможно, является неправильным.

И, наконец, отбор пациентов в опубликованных исследованиях плохо описан и неоднороден, особенно в отношении интенсивной выборки по критерию «злоупотребление алкоголем», что может вводить в заблуждение. Одним из важнейших моментов в лечении пациентов с болевой и безболевой формой ХП является отказ от алкоголя [19]. При хорошем состоянии больного достичь отказа от алкоголя трудно, а при наличии хронической боли, как у пациентов с болевой формой ХП, отказ от алкоголя

особенно сложен. К сожалению, только в одной публикации упоминается попытка систематически заносить в протокол исследования сведения об употреблении или злоупотреблении пациентами алкоголем [31]. В настоящее время для оценки злоупотребления алкоголем имеется большое количество утвержденных опросников [30], а также недорогих биологических маркеров [36] активного употребления алкоголя. Вполне понятно, что в протоколе исследования для оценки отказа пациента от алкоголя может применяться как один из указанных методов, так и оба одновременно. Остается неясным, что делать с пациентами, которые продолжают употреблять алкоголь во время лечения или даже злоупотреблять им. В частности, нужно решить, можно ли их включать в заключительный анализ. В реальной жизни пациенты с болевой формой ХП вероятнее всего будут продолжать злоупотреблять алкоголем или же периодически употреблять его во время лечения. Чтобы исследование могло распространяться на всех больных, вероятно, в его протокол нужно включать и злоупотребляющих алкоголем пациентов, а не только тех, которые соответствуют определенному параметру исследования. Необходимо решить вопрос о включении лечения алкогольной зависимости в будущие стандартные схемы терапии ХП.

Обзор отдельных исследований

Первое исследование терапии панкреатическими ферментами было опубликовано G. Isaksson и I. Ihse в 1983 г. [24]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании проводили сравнение группы пациентов (19 больных), получавших гранулы Панкреона (препарата без кислотоустойчивой оболочки, зарегистрированного в Европе, но не в США), который назначали 5 раз в день, с группой, получавшей плацебо. Исследование проводилось по перекрестной схеме: после 1 недели лечения следовал 1-недельный период «вымывания»; затем группы, получавшие препарат и плацебо, менялись местами. У 18 пациентов данного исследования ХП был идиопатическим, а у одного больного — алкогольным. Было отмечено, что 3 пациента во время проведения исследования продолжали употреблять алкоголь. Авторы сообщали об «уменьшении боли на 30%» ($p < 0,05$), однако оценка боли по утвержденным шкалам не выполнялась. Также они сообщили об уменьшении частоты возникновения боли по результатам самооценки пациентов. Частота употребления наркотиков в группах не изменялась.

В 1984 г. J. Slaff et al. [33] сообщили о двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании панкреатических ферментов, не имеющих кислотоустойчивой оболочки, целью которого была оценка боли и определение панкреатической секреции на фоне заместительной терапии. Для этого исследования методом случайной выборки были отобраны 20 пациентов — по 10 больных с алкогольным и идиопатическим ХП. Кроме того, пациентов распределили по группам, в зависимости от степени экзокринной недостаточности ПЖ. Пациенты получали Илозим 4 раза в день или плацебо в течение 30 дней, а затем группы менялись местами без периода «вымывания». В целом оценка по шкале боли не сообщалась, но при приеме панкреатических ферментов отмечено значительное улучшение у больных с панкреатической недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не вполне понятно, был ли этот анализ подгрупп запланированным или случайным.

В 1986 г. H. Halgreen et al. [20] сообщили и о своем опыте применения панкреатических ферментов, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, сравнивая их с

плацебо. В двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование было включено 20 пациентов. Этиологическими факторами ХП в данном исследовании были алкоголь (11 больных), идиопатический ХП (4 больных), камни желчного пузыря (3 пациента), гиперпаратиреоидизм (1 пациент) и гиперлипидемия (1 пациент). У девяти из 20 больных была стеаторея. Пациенты получали Панкреазу по 2 капсулы во время основных приемов пищи и по 1 капсуле при «перекусах». Оценка боли проводилась после каждого приема пищи и каждый раз, когда требовался прием анальгетиков. В подгруппе больных, получавших панкреатические ферменты, не отмечено изменений анализируемых показателей, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Кроме того, сравнивали подгруппы пациентов со стеатореей и без нее. В данных подгруппах анализ также не выявил отличий.

В 1991 г. M. Larvin et al. [11] опубликовали резюме исследования, в котором сравнивали Креон, назначавшийся 3 раза в день, с плацебо. Исследование было рандомизированным контролируемым перекрестным; продолжительность его в каждой подгруппе составила 4 недели без периода «вымывания». В исследование было включено 78 пациентов, 65 из которых полностью прошли протокол. У 29 мужчин и 7 женщин в анамнезе было злоупотребление алкоголем. При оценке боли большей эффективности Креона по сравнению с плацебо не отмечено.

В 1992 г. D. Campbell et al. [1] представили резюме многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, длившегося 4 недели, в котором сравнивали эффект препаратов панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой, назначавшихся 4 раза в день, с эффектом плацебо. Периода «вымывания» в исследовании не было. Достоверных отличий между группами не отмечалось.

В 1992 г. J. Mössner et al. [39] опубликовали свой опыт назначения панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой. Они провели многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное исследование, в котором сравнивали препараты панкреатических ферментов в оболочке с плацебо. Группы пациентов в течение 2 недель получали ферменты или плацебо, а затем менялись местами без периода «вымывания». В исследование было включено 47 пациентов, 43 из них полностью прошли протокол. В отличие от других исследований включались пациенты и с ХП, и с «возможным рецидивом острого панкреатита». Этиология ХП не была описана. Достоверных различий между группами не отмечено. Несмотря на то, что основной целью исследования было медикаментозное лечение боли, эти данные подробно не освещены.

В 1995 г. A. Malesci et al. [31] опубликовали отчет о двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, где сравнивали панкреатические ферменты с кислотоустойчивой оболочкой и плацебо. В исследование вошло 26 пациентов, 22 из которых полностью прошли протокол, 2 были прооперированы и 2 не ответили на терапию и были исключены из анализа. У 15 пациентов был алкогольный, у 10 — идиопатический, у 1 — наследственный ХП. Пациентов с выраженной стеатореей или значительными изменениями протоков по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в исследование не включали. Пациенты каждой группы получали лечение в течение 4 месяцев. Важно отметить, что во время исследования 4 пациента ежедневно употребляли алкоголь, а 2 — изредка. При анализе результатов отличий между группами не отмечено.

В 2003 г. L. Czako et al. [34] опубликовали результаты проспективного многоцентрового observationalного исследования заместительной терапии панкреатическими ферментами с кислотоустойчивой оболочкой. В исследование вошло 75 пациентов, 70 из которых полностью завершили протокол. Больных разделили на 2 группы — пациентов с впервые установленным диагнозом ХП и давно им болеющих (в среднем 3,4 года). В группе с впервые выявленным заболеванием у 22 больных ХП был алкогольный, а у 9 — невыясненной этиологии; в группе давно болеющих у 28 и у 9 пациентов соответственно. Поскольку это исследование было observationalным, сравнение не проводилось, и контрольной группы не было. При анализе полученных результатов отмечено значительное уменьшение боли у больных обеих групп ($p=0,001$ и $p=0,008$ соответственно).

S. Kahl et al. [35] опубликовали результаты наблюдения большого числа пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом. Они отметили уменьшение интенсивности боли и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов, получавших лечение. Однако лечебная тактика в работе подробно не описана.

В 1997 г. A. Brown et al. [14] опубликовали результаты мета-анализа опубликованных исследований и пришли к выводу об отсутствии значительного эффекта панкреатических ферментов в плане купирования боли при болевой форме ХП. Учитывая неоднородность результатов измерений в опубликованных работах, данный мета-анализ был сфокусирован на предпочтении пациентами ферментных препаратов или плацебо. Авторы признают, что это могло повлиять на конечные результаты их исследования.

Цели дальнейших исследований

Очевидно, что опубликованные в настоящее время результаты исследований не дают четкого ответа на вопрос о том, является ли полезным назначение панкреатических ферментов при болевой форме ХП. Действительно, эффекты панкреатических ферментов без кислотоустойчивой оболочки, рекомендованные в стандартах лечения, изучались в малом количестве исследований. Тем не менее, становится понятным, как должны быть построены будущие исследования.

Во-первых, у включенных в клинические исследования по оценке эффектов панкреатических ферментов пациентов необходимо устанавливать этиологию ХП по предложенной B. Etemad и D.C. Whitcomb классификации [15]; кроме того, необходимо проводить скрининг в плане злоупотребления алкоголем. Это улучшит возможность обобщения результатов любого исследования. Также желательным классифицировать пациентов по морфологическим изменениям, встречающимся при панкреатите (т. е. наличию расширенных протоков, «болезни малых протоков», кальцификации, стриктур). Это также повлияет на возможность обобщения результатов.

Во-вторых, систематическая оценка качества жизни, связанного со здоровьем, должна проводиться до начала лечения и с регулярными интервалами в ходе всего исследования. Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ХП прежде всего зависит от боли, однако важна оценка и других факторов [21]. Для оценки боли целесообразно применять общепринятые средства оценки — «Краткая анкета для оценки интенсивности боли» [10], «Анкета для оценки боли» McGill [29] или другие. Нужно отметить, что для ХП разработана специальная анкета (опросник QLQ-PAN(CP)28), содержащая дополнительные вопросы, касающиеся ПЖ, использование которой будет полезно при изучении результатов лечения

[26]. Скрининг пациентов в плане постоянного употребления алкоголя и злоупотребления им должен проводиться либо с помощью общепринятых методов оценки, либо с помощью существующих биологических маркеров или с использованием обоих методов одновременно. Как уже говорилось, необходимо рассмотреть вопрос о включении во все стандартные схемы лечения панкреатита лечение алкогольной зависимости.

В-третьих, должен проводиться априорный анализ мощности исследования, в котором показатель ответа на плацебо составит не менее 25% [8], а, возможно, и выше. Традиционно, достоверность положительного влияния терапии оценивается при улучшении показателя на 20% по сравнению с плацебо, что требует больших размеров выборки исследования (около 125 пациентов). Такую крупную выборку пациентов можно получить в специализированном медицинском центре или в многоцентровом исследовании.

В-четвертых, поскольку перекрестные схемы исследования неидеальны по причинам, о которых говорилось выше, целесообразнее проводить рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Избегать применения наркотических анальгетиков в некоторых случаях также нецелесообразно, а, возможно, и незачем. Назначение наркотических препаратов для облегчения боли необходимо и в группах, получающих активное лечение, и в группах, получающих плацебо. Различные дозировки наркотического средства и частота его применения могут изменить результаты исследования и/или стать отдельным пунктом исследования.

И, наконец, для определения идентичности результатов лечения панкреатическими ферментами болевой формы ХП различной этиологии необходимо проводить множественный анализ. В дальнейшем это поможет обобщить результаты исследований этого заболевания. Все же, нужно оценить пользу анализа таких подгрупп из-за возникающей необходимости в увеличении размеров выборки.

Рекомендации для клиницистов

На основании опубликованных исследований авторы рекомендуют врачам учитывать некоторые пояснения, касающиеся применения панкреатических ферментов при болевой форме ХП:

- Боль должна оцениваться стандартизованным и воспроизводимым методом до начала исследования лечебного эффекта панкреатических ферментов, например с помощью такого простого метода, как использование широко применяющейся визуально-аналоговой шкалы длиной 10 см для оценки интенсивности боли, а заполнение анкеты занимает у пациента всего несколько секунд.

- Исследования лечебного эффекта панкреатических ферментов без кислотоустойчивой оболочки при одновременном назначении препаратов, подавляющих желудочную секрецию, должны быть ограничены во времени до 6 недель; в этот момент пациент должен заполнить еще одну анкету для оценки интенсивности боли. По данным современной литературы можно сказать, что такое назначение не приносит большой пользы ни одной группе пациентов, однако можно предположить, что оно может быть более эффективным у женщин с неалкогольным ХП.

- В США панкреатические ферменты без кислотоустойчивой оболочки, как правило, выпускаются в виде таблеток, содержащих 16 000 Ед. FIP липазы и по 60 000 Ед. FIP амилазы и протеазы (Viokase 16® и генерики). Рекомендованная доза при болевой форме ХП составляет

не менее 12 таблеток в день, которые разделяются в зависимости от приемов пищи (прим. ред. — в настоящее время рекомендуется не менее 8 таблеток на прием [37, 41]). В исследованиях, подтверждающих эффективность безоболочечных ферментных препаратов в уменьшении болевого синдрома, было показано, что обратная связь реализуется преимущественно в отношении постоянной, а не рецидивирующей боли, у пациентов без расширения протоков ПЖ и при отсутствии стеатореи, т. е. у больных, имеющих лишь легкую панкреатическую недостаточность или даже сохраненную секрецию ПЖ, у молодых пациентов, преимущественно у женщин. Менее эффективным было лечение при алкогольной этиологии заболевания. Уменьшение боли достигалось лишь у 45% больных [14]. Вероятно, тем, что ферментные препараты способствуют уменьшению панкреатической боли менее чем у половины больных, и обусловлено то, что в современные стандарты лечения болевого ХП они не входят [25] или предлагается их назначить *ex juvantibus* при отсутствии эффекта от других методов уменьшения боли [42]. В настоящее время FDA одобрен только один безоболочечный ферментный препарат — Виоказе).

- Если врач стационара видит, что пациенту в схему лечения болевой формы ХП следует добавить наркотические анальгетики, то необходимое количество таблеток он должен определять ежедневно при оценке состояния пациента во время обхода.

- У постоянно злоупотребляющих алкоголем пациентов необходимо решить вопрос об алкогольной реабилитации, которую нужно провести до начала назначения панкреатических ферментов. Это можно сделать, распечатав и передав пациенту расписание встреч местного «Общества анонимных алкоголиков»; такую информацию можно найти в сети Интернет на веб-сайте <http://www.alcoholics-anonymous.org>.

- Поскольку только 1 исследование показало значительное уменьшение боли при назначении панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой [34], мы не рекомендуем применять их при болевой форме ХП, однако в отдельных случаях из этого правила можно делать исключение (прим. ред. — такие препараты могут быть эффективны при боли, связанной с панкреатической недостаточностью).

Прим. ред. — данная статья опубликована в 2009 г. В журнале «Вестник Клуба Панкреатологов» она публикуется для того, чтобы ознакомить врачей с исследованиями, проведенными по проблеме купирования боли при ХП с помощью ферментных препаратов. В настоящее время в связи с недоказанностью противоболевого эффекта ферментных препаратов при ХП, противоречивыми результатами исследований эти средства, в соответствии с международными стандартами, вообще не рекомендуются для купирования боли при ХП [25, 28]. Если врач принимает решение назначить ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки для купирования боли при ХП *ex juvantibus*, то они должны назначаться в высокой дозе, и их прием должен сопровождаться мощной кислотосупрессией для сохранения активности ферментов в кислой среде желудка [17].

Перевод Л. А. Ярошенко,
редактирование к. мед. н. доц. О. А. Голубова,
д. мед. н. проф. Н. Б. Губергриц

Терапия панкреатическими ферментами у пациентов с болевой формой ХП

Статья	Дизайн исследования	Продолжительность	Число пациентов, n (М/Ж)	Панкреатические ферменты с/без оболочки	Ингибирование желудочной секреции	Суточная доза ферментов	Оценка боли	Результаты
J. Slaff et al. [33]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	60 дней, 30 дней в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	20 (9/11)	без оболочки	нет	192000 USP* липазы, 720000 USP амилазы, 720000 USP протеаз	Оценка по шкале боли в баллах от 1 до 4; необходимость в применении анальгетиков	Уменьшение боли у 9 пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести заболевания (p<0,01)
H. Halgreen et al. [20]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	20 (12/8)	с оболочкой	нет	32000 USP липазы, 160000 USP амилазы, 200000 USP протеаз	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см); необходимость в применении анальгетиков; подсчет количества болевых приступов	Не указано
G. Isaksson et al. [24]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	3 недели, 1 неделя в каждой подгруппе с периодом «вымывания» продолжительностью 1 неделя	19 (11/8)	без оболочки	нет	Гранулы Панкреона 7,5 мл 5 раз в день	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см); необходимость в применении анальгетиков	Уменьшение боли по мнению пациента (p<0,01) и по мнению специалиста (p<0,05)
M. Larvin et al. [11]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	65 (40/25)	с оболочкой	нет	96000 USP липазы, 448200 USP амилазы, 337500 USP протеаз	Оценка интенсивности боли; оценка частоты болевых приступов; необходимость в применении анальгетиков; оценка предпочтений пациента	Не указано
D. Campbell et al. [5]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	8 недель, 4 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	52 (не указано)	с оболочкой	нет	96000 USP липазы, 448200 USP амилазы, 337500 USP протеаз	Оценка по шкале боли; необходимость в применении анальгетиков	Не указано
J. Mössner et al. [39]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	47 (41/6)	с оболочкой	нет	200000 USP липазы, 747000 USP амилазы, 625000 USP протеаз	Ведение дневника боли; необходимость в применении анальгетиков	Не указано
A. Malesci et al. [31]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	8 месяцев, 4 месяца в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	26 (не указано)	с оболочкой	нет	208000 USP липазы, 697120 USP амилазы, 390000 USP протеаз	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см): оценка в сантиметрах, умноженных на количество часов, в течение которых беспокоила боль	Не указано

L. Czakó et al. [34]	Проспективное многоцентровое наблюдение без плацебо	Средняя продолжительность не указана	Группа 1: пациенты с впервые диагностированным ХП — 31 (29/2). Группа 2: пациенты с давно установленным заболеванием (средняя продолжительность 3,4 года) — 39 (37/2)	с оболочкой	нет	Без экзокринной недостаточности: 30000 USP липазы, 99600 USP амилазы, 112500 USP протеаз. С экзокринной недостаточностью: 75000 USP липазы, 224100 USP амилазы, 187500 USP протеаз	Анкета для оценки качества жизни при онкологических заболеваниях (EORTC QLQ-C30) с двумя дополнительными вопросами, касающимися стеатореи	Уменьшение боли в обеих группах
S. Kahl et al. [35]	Проспективное моноцентровое наблюдение без плацебо	Средняя продолжительность не указана	231 (не указано)	без оболочки	Не указано	Не указано	Анкета для оценки качества жизни при онкологических заболеваниях (EORTC QLQ-C30) и анкета PAN-26 с дополнительными вопросами, касающимися ПЖ	Уменьшение боли (p<0,01)

Примечание: * USP — единицы Фармакопеи США (United States Pharmacopeia).

Прим. ред.: активность ферментных препаратов оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной федерацией фармацевтики — Ед. FIP (Federation International Pharmaceutical Unit) или в единицах Европейской фармакопеи — Ед. Ph. Eur. (Pharmacopea of Europe). Причем, эти единицы идентичны, и в них оценивают также активность протеаз и амилазы. Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до 40 и выше Ед. FIP [1, 2, 3, 4]. Ниже приводим соотношения активности ферментов при оценке их в Ед. FIP, Ед. Ph. Eur., Ед. BP (British Pharmacopeia) и Ед. USP [12]:

Амилаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 4,15 Ед. USP

Липаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 1 Ед. USP

Протеаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 62,50 Ед. USP

Обращаем внимание, что дозы протеаз, которые содержатся в ферментных препаратах, использованных в исследованиях, составляли от 1800 Ед. FIP до 11520 Ед. FIP. Следовательно, при желании назначить тот безоболочечный ферментный препарат, который зарегистрирован в Украине, понадобится от 7,2 до 46,08 таблеток в сутки (в соответствии с исследованиями, указанными в таблице; а в настоящее время рекомендуются еще более высокие дозы безоболочечных ферментных препаратов — см. в тексте). Кроме того, придется сопровождать этот препарат ингибиторами протонной помпы для предотвращения полной активации ферментов в кислой среде желудка.

Литература

- Охлобыстин А. В. Лечение хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — № 5. — С. 55–59.
- Охлобыстин А. В. Ферментные препараты при консервативном лечении хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Тер. арх. — 1998. — № 10. — С. 86–88.
- Пчелинцев М. В. Препараты панкреатических ферментов, критерии выбора врачом общей практики / М. В. Пчелинцев // Новые СПб врач. ведомости. — 2001. — № 1. — С. 63–66.
- Яковенко Э. П. Ферментные препараты в клинической практике / Э. П. Яковенко // Клин. фармакол. и тер. — 1998. — № 1. — С. 17–20.
- Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CCK levels or pain relief following treatment with enteric-coated Pancreatin / D. Campbell, I. Jadunandan, C. Curington [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. A259.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement : treatment of pain in chronic pancreatitis [the official recommendations of the American Gastroenterological Association] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
- Analysis of nerves in chronic pancreatitis / D. E. Bockman, M. Buchler, P. Malfertheiner, H. G. Beger // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 1459–1469.
- Beecher H. K. The powerful placebo / H. K. Beecher // J. Am. Med. Assoc. — 1955. — Vol. 159. — P. 1602–1606.
- Chronic pancreatitis : evolving paradigms / R. Talukdar, N. Saikia, D. K. Singal, R. Tandon // Pancreatology. — 2006. — Vol. 6. — P. 440–449.
- Cleeland C. S. Pain assessment : global use of the Brief Pain Inventory / C. S. Cleeland, K. M. Ryan // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1994. — Vol. 23. — P. 129–138.
- Creon (enteric coated Pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis : a double-blind randomised placebo-controlled crossover study / M. Larvin, M. J. McMahon, W. E. G. Thomas // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. A283.
- Creon / Ed. M. A. Rudmann. — Hannover (Germany) : Solvay Pharmaceuticals GmbH, 2000. — 84 p.

13. Designing clinical research : an epidemiologic approach / S. B. Hulley, S. R. Cummings, W. S. Browner [et al.]. — 3rd ed. — Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. — P. 384.
14. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis/ A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
15. Etemad B. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
16. Fishbain D. A. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients / D. A. Fishbain, H. L. Rosomoff, R. S. Rosomoff // *Clin. J. Pain.* — 1992. — Vol. 8. — P. 77–85.
17. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis/ C. E. Forsmark // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.
18. Fregni F. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response?/ F. Fregni, A. Pascual-Leone, S. D. Freedman // *Pancreatol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 411–422.
19. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis/ L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 1063–1068.
20. Halgreen H. Symptomatic effect of pancreatic enzymotherapy in patients with chronic pancreatitis/ H. Halgreen, N. T. Pedersen, H. Worning // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21. — P. 104–108.
21. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment / M. Wehler, U. Reulbach, R. Nichterlein [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 1083–1089.
22. Ihse I. Trypsin as a regulator of pancreatic secretion in the rat / I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14. — P. 873–880.
23. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans / G. Adler, C. Beglinger, U. Braun [et al.] // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 537–543.
24. Isaksson G. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis / G. Isaksson, I. Ihse // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 97–102.
25. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis/ L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. S381–406.
26. Johnson C. D. Quality of life after surgery for chronic pancreatitis / C. D. Johnson, D. Fitzsimmons // *Pancreatol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 497–498.
27. Lagakos S. W. Clinical trials and rare diseases / S. W. Lagakos // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2455–2456.
28. Management of pancreatic exocrine insufficiency : Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Aust.* — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
29. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // *Pain.* — 1975. — Vol. 1. — P. 277–299.
30. Midanik L. The validity of self-reported alcohol consumption and alcohol problems: a literature review / L. Midanik // *Br. J. Addict.* — 1982. — Vol. 77. — P. 357–382.
31. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis / A. Malesci, E. Gaia, A. Fioretta [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 392–398.
32. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence, and predictors / C. Chabal, M. K. Erjavec, L. Jacobson [et al.] // *Clin. J. Pain* — 1997. — Vol. 13. — P. 150–155.
33. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. Slaff, D. Jacobson, C. R. Tillman, C. Curington, P. Toskes // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 44–52.
34. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.
35. Quality of life in patients with chronic pancreatitis after medical treatment / S. Kahl, S. Zimmermann, A. Leodolter [et al.] // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 129–199.
36. Sharpe P. C. Biochemical markers of alcohol abuse/ P. C. Sharpe, R. McBride, G. P. Archbold // *QJM: An Intern. J. Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 137–144.
37. Singh V. V. Medical therapy for chronic pancreatitis pain / V. V. Singh, P. P. Toskes // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2003. — Vol. 5, No 2. — P. 110–116.
38. The influence of discordance in pain assessment on the functional status of patients with chronic nonmalignant pain / M. Panda, L. J. Staton, I. Chen [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 332. — P. 18–23.
39. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis : results of a prospective placebo-controlled multicenter trial / J. Mössner, R. Secknus, J. Meyer [et al.] // *Digestion.* — 1992. — Vol. 53. — P. 54–66.
40. Warshaw A. L. AGA technical review : treatment of pain in chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, P. A. Banks, C. Fernandez-DelCastillo // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 765–776.
41. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.
42. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis : part 2 (treatment) / E. de-Madaria, A. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 18–28.

УДК 616.37-002.2-085.355(047)

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ
ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ
ПРИ БОЛЕВОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Клиника Ошнера и Медицинский научный
центр Университета Тюолеяна, Новый
Орлеан, штат Луизиана, США²Университет Алабама-Бирмингем,
Бирмингем, штат Алабама, СШАСтатья опубликована в журнале
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.

УДК 616.37-002.2-085.355(047)

**КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАПІЇ
ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ ПРИ
БОЛЬОВІЙ ФОРМІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ.
ОГЛЯД**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Клініка Ошнера та Медичний науковий
центр університету Тюолеяна, Новий Орлеан,
штат Луїзіана, США²Університет Алабама-Бірінгем, Бірінгем,
штат Алабама, СШАСтаття опублікована в журналі
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.**CLINICAL TRIALS OF PANCREATIC ENZYME
REPLACEMENT FOR PAINFUL CHRONIC
PANCREATITIS — A REVIEW**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Ochsner Clinic Foundation and Tulane
University Health Sciences Center,
New Orleans, La., USA²University of Alabama-Birmingham,
Birmingham, Ala., USAArticle was published in journal
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хроническая боль, панкреатические ферменты, купирование боли, доказательные исследования

Болевая форма хронического панкреатита является проблемой для врача и пациента. В ходе заболевания многим пациентам в определенный момент их *juvantibus* назначают терапию панкреатическими ферментами, но остается неясным, каким будет результат такого пробного назначения и все ли пациенты должны получать панкреатические ферменты их *juvantibus*. Нами были изучены все статьи об исследованиях назначения панкреатических ферментов при болевой форме хронического панкреатита, опубликованные в электронном медицинском издании «PubMed» с 1980 г. по настоящее время. Нами также было проведено исследование ссылок в отобранных для исследования статьях. При необходимости получения дополнительной информации мы обращались к авторам отобранных статей. В этих работах проводилась оценка схемы проведения исследования, отклонения, интенсивности боли и стандартные схемы ее лечения. Результаты полностью описаны.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний біль, панкреатичні ферменти, купірування болю, доказові дослідження

Больовая форма хронічного панкреатиту є складним завданням для лікаря і пацієнта. У ході захворювання багатьом пацієнтам у певний час їх *juvantibus* призначають терапію панкреатичними ферментами, але залишається неясним, яким буде результат такого пробного призначення і чи всі пацієнти повинні отримувати панкреатичні ферменти їх *juvantibus*. Нами були вивчені всі статті про дослідження призначення панкреатичних ферментів при больовій формі хронічного панкреатиту, опубліковані в електронному медичному виданні «PubMed» з 1980 р. по теперішній час. Нами також було проведено вивчення посилань у відібраних для дослідження статтях. При необхідності отримання додаткової інформації ми зверталися до авторів відібраних статей. У цих роботах проводилася оцінка схеми проведення дослідження, відхилення, інтенсивності болю і стандартні схеми його лікування. Результати повністю описані.

Key words: chronic pancreatitis, chronic pain, pancreatic enzymes, pain reduction, evidence-based research

Painful chronic pancreatitis is a challenging problem for clinicians and patients. Many patients receive a therapeutic trial of pancreatic enzyme supplementation at some point in the course of their disease, but it is unclear what the expected outcome of such a trial should be and whether or not all patients should receive a trial of pancreatic enzymes. We searched PubMed for all studies of pancreatic enzyme supplementation for painful chronic pancreatitis from 1980 to the present. We also searched the references of identified manuscripts and requested additional information from study authors when necessary. Manuscripts were assessed for study design, bias, pain assessment, and pain management protocol. The results are described in full.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЭНЗИМОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

А. С. Сенаторова, Е. В. Омельченко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова

поджелудочная железа, панкреатические ферменты, экзокринная недостаточность, заместительная терапия, дети

Пищеварение является единым, целостным процессом благодаря тесным взаимосвязям между деятельностью различных отделов пище-варительного тракта. Нарушение функций одного из отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, приводит к расстройству функций других органов. В разных отделах пищеварительного тракта протекают различные процессы усвоения пищевых веществ. Важным органом пищеварения в организме является поджелудочная железа (ПЖ) [1, 13].

Известно, что ПЖ располагается в забрюшинном пространстве, представляет собой образование длиной 14-18 см и весом приблизительно 85-100 г. В физиологических условиях ПЖ образует в сутки от 50 до 2500 мл секрета. ПЖ выполняет две важные функции в организме — эндокринную (продукция инсулина и глюкагона — основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и экзокринную (образование и депонирование различных ферментов, гидролизующих пищевые вещества) [3].

История энзимологии началась в 1833 г., когда А. Пайен и Ж. Персо установили роль диастазы в процессе сбраживания сахара в спирт. Диастаза получила название от греческого слова, означающего «разъединение». Длительно диастазой называли все ферменты (от латинского fermentum — брожение, закваска). Немецкий физиолог В. Кюне в 1878 г. предложил название «энзим» (от греческих слов en zimon — «в закваске») не только для ферментов брожения, но и для всех других, в т. ч. и для ферментов пищеварительной системы. По мере обнаружения других катализаторов химических процессов в живых системах ферменты по предложению Э. Дюкло (1898 г.) стали называть по гидролизуемому субстрату путем присоединения окончания -аза. В конце XIX — начале XX века было установлено, что ферменты проявляют свою активность не только в живых клетках, но и после их разру-

шения. Выделять, очищать и кристаллизовать ферменты из ПЖ скота стали в начале прошлого века [8].

В клинической практике энзимы растительного, грибкового и бактериального происхождения (солизим, ораза) имеют некоторые преимущества перед ферментами, полученными из ПЖ свиней и крупного рогатого скота (кислотоустойчивость и относительная дешевизна). Однако их липолитическая и амилаолитическая активность в десятки раз слабее, а протеолитическая — отсутствует, что обуславливает их ограниченное применение [5].

Панкреатическая недостаточность ограничивает усвоение пищи и приводит к нарушению процессов всасывания. Заместительная ферментная терапия является основным направлением в терапии больных с синдромом нарушенного пищеварения.

Участие ПЖ в пищеварении

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт ПЖ секретирует в тонкую кишку панкреатические ферменты и бикарбонаты, нейтрализующие соляную кислоту. Перечень основных ферментов ПЖ и их участие в пищеварении представлены в таблице 1.

Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Процесс переработки пищевых веществ в тонкой кишке проходит в три последовательных взаимосвязанных этапа:

- полостное пищеварение;
- мембранное пищеварение;
- всасывание.

Ферменты, гидролизующие углеводы и жиры (α -амилаза, липаза), секретируются в активном состоянии, протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза) — в виде профер-

Таблица 1

Пищеварительные ферменты ПЖ

Ферменты	Форма секреции	Действие
α -амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот
Фосфолипаза А	Профермент, активируется трипсином	Гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатидхолина и жирных кислот
Карбоксилэстераза	Активная	Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов
Трипсин	Профермент, активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка
Химотрипсин	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, метионина, глутамина
Эластаза	Проэластаза, активируется трипсином	Расщепляет эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксипептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца пептидную связь ароматических (А) и основных (В) аминокислотных остатков

ментов, которые активируются в просвете тонкой кишки. В их активации важное место занимает кишечный фермент — энтерокиназа, который переводит трипсиноген в активный трипсин. Трипсин, в свою очередь, активирует остальные протеолитические ферменты. В процессе полостного пищеварения углеводы (крахмал, гликоген) расщепляются панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы.

Под действием протеолитических ферментов образуются низкомолекулярные пептиды и небольшое количество глюкозы. Жиры в присутствии желчи гидролизуются панкреатической липазой до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина. Липаза наиболее быстро теряет свою активность, и в подвздошной кишке в норме определяется лишь незначительное ее количество.

Протеазы, особенно амилаза, более устойчивы и сохраняют соответственно 30 и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки. В основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз и, прежде всего, химотрипсина. Неравномерное уменьшение активности ферментов от проксимального к дистальному отделу тонкой кишки наблюдается как у здоровых людей, так и, особенно, у лиц с экзокринной панкреатической недостаточностью. Этим объясняется тот факт, что намного раньше развивается нарушение переваривания жира, чем крахмала или белка [12, 14].

Причины нарушения пищеварения

Экзокринная дисфункция ПЖ встречается при различных заболеваниях. Вследствие дисфункции ПЖ развиваются:

- мальдигестия — нарушение переваривания (расщепления) пищевых полимеров (белков, жиров, углеводов) до необходимых для всасывания составных частей (моноглицеридов, жирных кислот, аминокислот, моносахаридов);
- мальабсорбция — нарушение всасывания питательных веществ, приводящее к выраженному расстройству питания больного.

Основные причины нарушения пищеварения, сопровождающиеся мальдигестией и мальабсорбцией у детей, следующие.

Недостаточность полостного пищеварения:

- панкреатогенная внешнесекреторная недостаточность (хронический панкреатит, камни ПЖ, субтотальная панкреатэктомия, рак ПЖ, свищи ПЖ, муковисцидоз, квашиоркор);
- снижение активности энтерокиназы и инактивация панкреатических ферментов в кишке (синдром Золлингера-Эллисона, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дуоденит, дисбиоз тонкой кишки);
- нарушение транзита кишечного содержимого и нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом (дуодено- и гастростаз, синдром раздраженного кишечника, состояния после ваготомии и дренирующих операций);
- снижение концентрации ферментов в результате разведения (постгастрэктомический синдром, дисбиоз тонкой кишки, состояние после холецистэктомии);
- нарушение продукции холецистокинина, панкреозимина, секретина, дефицит желчных кислот в тонкой кишке, врожденный или приобретенный (билиарная обструкция, тяжелые гепатиты, первичный билиарный цирроз, патология терминального отдела тонкой кишки, дисбиоз тонкой кишки, лечение холестираминолом);
- гастрогенная недостаточность (резекция желудка, гастрэктомия, атрофический гастрит).

Нарушение пристеночного пищеварения —

врожденная либо приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность, нарушение внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов (Болезнь Крона, глютенная энтеропатия, саркоидоз, радиационный, ишемический и другие энтериты).

Нарушение оттока лимфы от кишечника — обструкция лимфатических протоков (лимфангэктазия, лимфома, туберкулез кишки, карциноид).

Сочетанные нарушения (сахарный диабет, лямблиоз, гипертиреоз, гипогаммаглобулинемия, амилоидоз, СПИД).

Следует напомнить, что в практике чаще встречается вторичная, или относительная, недостаточность ПЖ, как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного канала. Последнее связано с вторичными механизмами развития относительной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [2, 4].

В основе внешнесекреторной недостаточности ПЖ лежат следующие механизмы (А. В. Яковенко, 1998, в модификации):

- незрелость ПЖ;
- деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов);
- обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
- снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков ПЖ, приводящее к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки до pH 4,0 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот;
- недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи;
- дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишок, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом;
- нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов), гипоальбуминемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов) [6].

Клинические признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ

В настоящее время хорошо известны клинические признаки выраженной панкреатической недостаточности. Появляется плохо переваренный стул жирного характера, часто серого цвета, с резким неприятным запахом. Больные жалуются на метеоризм, часто болевой синдром, флатуленцию, послабление стула. Снижается масса тела, иногда при достаточно хорошем аппетите. Симптомы дефицита витаминов обусловлены снижением поступления жирорастворимых витаминов (А, D, E, K).

При всем многообразии заболеваний, сопровождающихся панкреатической недостаточностью, задача врача состоит в том, чтобы, проведя дифференциальную диагностику, установить ее причину и своевременно осуществить коррекцию. Для уточнения диагноза и выявления экзокринной недостаточности ПЖ используются различные методы исследования.

Методы объективной оценки внешнесекреторной функции ПЖ

К методам объективной оценки экзокринной функции ПЖ относят следующие:

- прямой метод — анализ содержания (активности) амилазы крови и мочи;
- копрограмма;

Заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня активности панкреатических ферментов

Повышенный уровень активности амилазы	
Панкреатит на фоне применения опиатов Карцинома ПЖ Перфорация кишечника Кишечная непроходимость Инфаркт стенки кишечника Ретроградная панкреатография	Инвагинация тонкого кишечника Паротит Холецистит Цирроз печени Гепатиты Хроническая печеночная недостаточность
Повышенный уровень активности липазы	
Инфаркт стенки кишечника Ретроградная панкреатография Инвагинация тонкого кишечника Панкреатит	Кишечная непроходимость на фоне применения опиатов Карцинома ПЖ Перфорация кишечника

- исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете;
- количественное определение жира в кале;
- определение ферментов в кале (эластазный тест);
- ультразвуковое исследование ПЖ;
- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография;
- КТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Лабораторные методы исследования включают определение содержания панкреатических ферментов в крови и в моче. Уровень активности амилазы в крови и моче повышается в 5-10 раз при остром панкреатите; уровень активности амилазы и липазы в крови при обострении хронического панкреатита может быть нормальным или кратковременно повышенным (до 2 раз). Провокация гиперамилаземии прозеринном, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении ПЖ. Повышение уровня эластазы-1 в плазме крови отражает тяжесть воспаления при панкреатите. Увеличение активности трипсина в сыворотке крови свидетельствует об обострении панкреатита; при прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень активности иммунореактивного трипсина, а соотношение «трипсин/инсулин» указывает на фазу болезни.

В таблице 2 перечислены заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня активности панкреатических ферментов.

Копрологическое исследование, которое позволяет ставить диагноз, следить за развитием заболевания и лечения, оценивать состояние пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта, следует проводить до назначения панкреатических ферментов. Целесообразно применение в течение 3 дней диеты Шмидта, включающей 105 г белка, 135 г жира и 180 г углеводов. При патологии ПЖ копрологическое исследование позволяет выявить следующие патологические признаки:

- стеаторею — наличие в каловых массах нейтрального жира (стеаторея 1-го типа); жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа); того и другого вместе (стеаторея 3-го типа);
- креаторею — большое количество мышечных волокон (++) или (+++), которых в норме в кале очень мало;
- амилорею — появление в испражнениях множества крахмальных зерен, свидетельствующих о нарушении расщепления углеводов, что встречается у больных с панкреатической недостаточностью.

Наиболее ранним признаком экзокринной панкреатической недостаточности является стеаторея; креаторея появляется значительно позже; амилорея наблюдается редко.

Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете (базальное, при стимуляции секретинном [1 ЕД/кг], 0,5% соляной кислотой, панкреозимином [1 ЕД/кг]) позволяет определить типы секреции:

- гиперсекреторный тип, наблюдающийся при незначительных воспалительно-дистрофических изменениях ПЖ; для него характерна высокая концентрация ферментов при нормальном или повышенном объеме секрета и уровня бикарбонатов;

- гипосекреторный тип, характерный для фиброза ПЖ; при этом типе наблюдается нормальный или уменьшенный объем сока и уровня бикарбонатов при сниженной активности ферментов;

- обтурационный тип, выявляемый при обтурации протока вследствие папиллита, дуоденита, спазма сфинктера Одди; в этом случае отмечается сниженный объем сока при нормальном содержании ферментов и бикарбонатов.

Количественное определение жира в кале. При проведении теста необходим ежедневный прием 100 г жира в течение 2-3 дней накануне исследования и 3 дней проведения теста. Содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным, наиболее информативным методом. Он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% от жира, введенного с пищей. Увеличение этого количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира.

Определение эластазы-1 в кале. Эластаза-1 — протеолитический фермент ПЖ. Концентрация эластазы-1 в каловых массах отражает степень экзокринной недостаточности ПЖ:

- в норме активность эластазы-1 в стуле у детей старше 1 мес. и взрослых составляет более 200 мкг/г кала;

- колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ;

- снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Однако литературные данные по применению этой методики противоречивы. Так, ряд авторов утверждают, что определение активности фекальной эластазы-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики хронического панкреатита, но полученные результаты недостоверны в случае легкого течения заболевания.

Оценка уровня активности фекальной эластазы-1 помогает только при определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции ПЖ. Таким образом, применение эластазного теста позволяет определить или исключить экзокринную недостаточность ПЖ (при остром и хроническом панкреатите, муковисцидозе, синдроме Швахмана, изолированной липазной недостаточности), а также осуществлять контроль за состоянием экзокринной функции органа без отмены ферментотерапии [9].

Ультразвуковое исследование ПЖ позволяет выявить увеличение ее размеров; изменение эхоплотности (отек, уплотнение); наличие эхоплотных включений; оценить состояние вирсунгова протока.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография — с помощью этой методики возможно выявление расширения и деформации главного панкреатического протока, обнаружение стриктур и отложений кальция на стенках протоков, обызвествление паренхимы ПЖ. При исследовании также выявляются изменения

лаза, липаза и другие ферменты (пепфиз, юниэнзим, солизим);

- комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим);

- дисахаридазы (тилактаза).

Препараты первой группы получают из слизистой оболочки желудка свиней, телят или ягнят; они содержат протеолитические ферменты, которые способствуют высвобождению гастрина, являющегося регуляторным полипептидом. Используются при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, при гастритах с секреторной недостаточностью. Не следует назначать эти препараты при экзокринной недостаточности ПЖ.

Препараты второй группы способствуют перевариванию белков, жиров и углеводов и назначаются в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Эти ферменты способствуют купированию клинических признаков внешнесекреторной

Таблица 3

Состав энзимных препаратов

Название препарата	Липаза ЕД FIP	Амилаза ЕД FIP	Протеаза ЕД FIP	Другие компоненты
Панкреатин	4300	3500	200	
Мезим форте	3500	4200	250	
Мезим форте 10000	10000	7500	1000	
Пангрол 10000	10000	9500	500	
Пангрол 25000	25000	22500	1250	
Фестал Н	6000	4500	300	Желчь — 25 мг Гемицеллюлаза — 50 мг
Креон 10000	10000	800	600	
Креон 25000	25 000	18 000	1000	
Панзинорм форте	6000	7500	2000	Холевая кислота — 13,5 мг
Энзистал	6000	4500	300	Желчь — 25 мг Гемицеллюлаза — 50 мг

Примечание: ЕД FIP - международная единица ферментативной активности.

желчевыводящей системы: стенозирующий папиллит, холедохолитиаз, аномалии развития желчных протоков и желчного пузыря и другие.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография — основным показанием к проведению этих исследований у детей являются осложненное течение острого и хронического панкреатита, подозрение на объемный процесс в ПЖ и смежных органах.

Коррекция экзокринной недостаточности ПЖ

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и энзимной активностью (табл. 3). В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

- экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидин-пепсин);

- панкреатические энзимы — амилаза, липаза и трипсин (пангрол, панкреатин, мезим форте, креон);

- комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал);

- растительные энзимы — папаин, грибковая ами-

недостаточности ПЖ, к которым относят снижение аппетита, тошноту, урчание в животе, метеоризм, стеаторею, креаторею и амилорею. Препараты на основе панкреатина не влияют на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но могут снижать панкреатическую секрецию [7, 15].

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон и др. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Препараты назначают при недостаточной внешнесекреторной функции ПЖ в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы; при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде; больным с гипоацидным или анацидным гастритом. Гемицеллюлаза, входящая в состав некоторых препаратов (фестал), способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете тонкой кишки, нормализации микрофлоры кишечника. Многие ферментные препараты содержат симетикон или диметикон, снижающие степень поверхностного натяжения пузырьков газа, вследствие чего они распадаются и поглощаются стенками желудка или кишечника; это

способствует уменьшению метеоризма. Ферментные препараты, содержащие компоненты желчи, противопоказаны больным с острым/хроническим панкреатитом, острым/хроническим гепатитом, диарей, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительными заболеваниями кишечника.

Ферментные препараты растительного происхождения противопоказаны больным с грибковой и бытовой сенсibilизацией, при бронхиальной астме. Ферменты на основе растительного сырья могут использоваться для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, особенно в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатических энзимов (аллергия к свинине, говядине). В настоящее время ферменты растительного и грибкового происхождения не нашли широкого применения в практике из-за низкой ферментативной активности (в 75 раз менее эффективны, чем препараты животного происхождения) [10, 11].

Рекомендации по выбору ферментного препарата:

- препараты не должны снижать pH желудка, должны растворяться в тонкой кишке при pH 5,0 и выше;
- препараты не должны вызывать диарею, т. к. высокое содержание желчных кислот в кишечнике усиливает панкреатическую секрецию и при интенсивной ферментной терапии может вызвать хологенную диарею;
- необходимо наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- ферменты должны быстро высвобождаться в верхних отделах тонкой кишки;
- препараты должны хорошо переноситься, не вызывать побочных реакций;
- ферменты должны быть животного происхождения (более стойкие к действию соляной кислоты);
- препараты должны иметь в своем составе липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую тепловой баланс организма;
- препараты должны иметь микросферическую форму (не более 2 мм в диаметре), обеспечивающую большую поверхность соприкосновения с химусом.

Большинство ферментных препаратов имеют форму таблеток/драже диаметром 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, защищающих их от разрушения соляной кислотой. Эти препараты практически не применяются у детей до трехлетнего возраста из-за неспособности ребенка проглотить таблетку или драже целиком. Нарушение же целостности кислотоустойчивой оболочки этих препаратов приводит к значительному снижению эффективности терапии. Употребление лекарственной формы, имеющей диаметр больше 5 мм, способствует задержке препарата в желудке, нивелируя его действие [9, 10].

Преимущества минигранулированных и микросферических форм панкреатических ферментов состоят в том, что они быстро и гомогенно смешиваются с химусом и транспортируются в двенадцатиперстную кишку, где при pH > 6,0 в течение 30 минут высвобождается до 97% ферментов. Микрогранулированная форма препаратов позволяет использовать их у детей с раннего возраста. Детям до года микросферы из капсулы высыплют и, отсчитав необходимое количество, дают выпить с водой во время приема пищи. Запивать следует нещелочными жидкостями. Необходимо следить за тем, чтобы микро-

таблетки не оставались в полости рта и не разжевывались. О достаточности дозы судят по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация содержания триглицеридов в липидограмме стула) [3, 7].

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение первой недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Дозу ферментного препарата целесообразно рассчитывать по липазе (ферментные препараты имеют низкую активность липазы вне связки Трейца, а липазе отводится ключевая роль в процессах пищеварения). Начинать следует с небольшой дозы (1000 ЕД липазы на кг массы). При тяжелой экзокринной недостаточности используется 4000-5000 ЕД липазы на кг массы в сутки. Препарат следует принимать во время приема пищи, 3-4 раза в день. Длительность курса определяется индивидуально.

При абсолютной панкреатической недостаточности (муковисцидоз, наследственный панкреатит, врожденный дефицит ферментов, синдром Швахмана и др.) пожизненная заместительная терапия проводится высокими дозами микрогранулированных ферментов. У детей с реактивными изменениями ПЖ рекомендуется применение ферментной терапии «по требованию» для купирования клинических проявлений мальабсорбции, болевого синдрома.

Противопоказания к применению пищеварительных ферментов:

- острый панкреатит в первые 7-10 суток;
- обострение хронического панкреатита в первые 3-5 суток;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит);
- аллергические реакции на свинину или говядину в анамнезе.

С осторожностью ферментные препараты применяют у больных подагрой.

В случае неэффективности пищеварительных ферментов необходимо устранить одну из возможных причин:

- инактивацию ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого;
- сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);
- дуоденостаз;
- невыполнение больными рекомендованного режима лечения;
- использование ферментов, утративших свою активность.

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%). К ним относятся: дискомфорт в животе, гиперурикемия, нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов), фиброз терминальной части подвздошной кишки, аллергические реакции на свиной белок, раздражение слизистой оболочки ротовой полости, раздражение кожи перианального участка, запоры (при передозировке).

Терапию ферментными препаратами следует проводить дифференцированно, с учетом механизма развития заболевания (табл. 4).

**Выбор ферментных препаратов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей
(по Э. П. Яковенко, 1998, в модификации)**

Патология	Ведущий копрологический признак	Ферментные препараты
Хронический панкреатит	Стеаторея 1-го типа	Креон, панцитрат
Хронические заболевания печени	Стеаторея 2-го типа; креаторея, реже стеаторея 1-го типа	Креон, панцитрат, другие препараты на основе панкреатина
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ	Разнообразные изменения	Креон, панцитрат, другие препараты на основе панкреатина
Хронический гастрит с секреторной недостаточностью	Креаторея с истерченностью, наличие соединительной ткани	Панзинорм, дигестин
Патология билиарной системы, исключая милиарную гипертензию	Жирные кислоты, мыла	Препараты на основе панкреатина и содержащие компоненты желчи (фестал, дигестал и др.)
Холестатические поражения печени	Жирные кислоты, мыла	Препараты на основе панкреатина + гептрал или + урсодезоксихолевая кислота
Функциональные нарушения ЖКТ, обусловленные дисбактериозом	Клетчатка, амилорея, йодофильная флора	Препараты на основе панкреатина + гемецеллюлаза

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. Наличие в распоряжении врача высокоактивных микротаблетированных и микрогранулированных препаратов позволяет значительно повысить эффективность ферментотерапии.

Литература

- Белоусов Ю. В. Недостаточность пищеварения у детей : учебное пособие / Ю. В. Белоусов. — К. : СПД Коляда О. П., 2007. — 216 с.
- Гастроэнтерология детского и подросткового возраста : избранные вопросы / Под ред. С. С. Казак. — К., 2006. — 260 с.
- Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
- Губергриц Н. Б. Минимикросферические ферментные препараты — мифы и реальность, основанные на доказательствах (феномен «запаздывания» в отечественной панкреатологии) / Н. Б. Губергриц // Современная гастроэнтерол. — 2005. — № 2 (22). — С. 68–74.
- Захарова И. Н. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Н. Е. Малова // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13. — № 17. — С. 1188–1192.
- Захарова И. Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Н. Э. Малова // Вопр. соврем. педиатрии. — 2005. — Т. 2. — № 5. — С. 44–50.
- Избранные вопросы детской гастроэнтерологии / Под ред. С. С. Казак. — К. : Ходак, 2003. — 152 с.
- Казак С. С. Вторинна екзокринна недостатність підшлункової залози у дітей та підлітків // Мистецтво лікування. — 2008. — № 3. — С. 14–16.
- Казак С. С. Причины, диагностика и ферментотерапия вторичной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей и подростков // Клінічна та експериментальна патологія. — 2008. — Т. 7. — № 3. — С. 147–155.
- Мухина Ю. Г. Применение ферментных препаратов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей / Ю. Г. Мухина, Г. В. Римарчук // Вопр. современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — № 3. — С. 70–74.
- Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии / А. В. Охлобыстин // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 2. — С. 34–38.
- Поражение поджелудочной железы при целиакии / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, Ю. Г. Мухина [и др.] // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 10–12.
- Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина, Н. А. Морозова, Н. Н. Тишкина // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 39–44.
- Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции : методические аспекты / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, П. А. Завалин, А. А. Коваленко. — М. : РГМУ, 2001. — 12 с.
- Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J. E. Domínguez-Muñoz. — Oxford [et al.] : A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.

УДК 616.37-053.2-085.355

**ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И ЭНЗИМОЛОГИЯ
В ПЕДИАТРИИ**

А. С. Сенаторова, Е. В. Омельченко
Харьковский национальный медицинский
университет, Украина

Ключові слова: підшлункочна заліза, панкреатическі ферменти, екзокринна недостаточність, замінювальна терапія, діти
В статті описано фізіологію екзокринної функції підшлункочної залізи. Описано склад панкреатического соку, фази панкреатическої секреції. Розглядаються механізми, що лежать в основі зовнішньосекреторної недостаточності підшлункочної залізи, і фактори, що сприяють розвитку цього стану у дітей. Представлені методи дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункочної залізи. Наведено рекомендації з вибору ферментних препаратів.

УДК 616.37-053.2-085.355

**ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА ТА ЕНЗИМОЛОГІЯ В
ПЕДІАТРІЇ**

Г. С. Сенаторова, О. В. Омельченко
Харківський національний медичний
університет, Україна

Ключевые слова: підшлункочна заліза, панкреатическі ферменти, екзокринна недостаточність, замінювальна терапія, діти
У статті викладено фізіологію екзокринної функції підшлункочної залізи. Описано склад панкреатического соку, фази панкреатическої секреції. Розглядаються механізми, що лежать в основі зовнішньосекреторної недостаточності підшлункочної залізи, і фактори, що сприяють розвитку цього стану у дітей. Представлені методи дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункочної залізи. Наведено рекомендації з вибору ферментних препаратів.

**PANCREAS AND ENZYMOLOGY
IN PEDIATRICS**

A. S. Senatorova, Y. V. Omelchenko
Kharkov National Medical
University, Ukraine

Key words: pancreas, pancreatic enzymes, exocrine secretion, replacement therapy, children
Article describes physiology of exocrine pancreatic function. Composition of pancreatic juice and phases of pancreatic secretion are described. Mechanisms underlying exocrine pancreatic insufficiency and the factors contributing to the development of this state in children are considered. Research methods of exocrine pancreatic function are presented. Guidelines for choosing the enzyme preparations are presented too.

ПАНКРЕАТИТ. НАРУШЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ. ОБЗОР

А. В. Смирнова, И. Е. Трубицына

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии
Департамента здравоохранения, Москва, Россия

Ключевые слова

панкреатит, микроциркуляция, биологически активные
вещества, патогенез, саногенез

Биологические взаимоотношения в поджелудочной железе (ПЖ) до сих пор являются загадкой. Механизмы развития ее воспаления изучают во всем мире, но данные противоречивы, а экспериментальные исследования все еще требуют создания моделей — идеал не достигнут. Без исследований *in vivo* сложно понять причины осложнений со стороны сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем при панкреатитах, но моделирование остается самым уязвимым звеном. Причиной этого являются видовые особенности анатомии, эмбрионального и постнатального развития, типа питания, связанного с ним спектра ферментов и желчных кислот, а также видоспецифичное строение молекулярных структур некоторых лигандов и клеточных рецепторов. Процессы межклеточных взаимодействий, тканевой и системный гомеостаз биологически активных веществ [1, 11, 12, 18]. Изучения и понимания общебиологических механизмов инициации и реализации воспаления ПЖ требуют вопросы о том, как формируется гипоксический очаг (ГО) и какова роль аутофагии/апоптоза в этом процессе. Насколько отличается течение аутофагии/апоптоза в норме и при патологии, каковы их клеточно-молекулярные механизмы и как формируется некроз. Ждут своего решения вопросы, гиперлипидемии/триглицеридемии (семейная форма), нарушения эмбриогенеза ПЖ, генетики, процессов формирования фиброза в зоне воспаления и роли межклеточного взаимодействия [1, 5, 6, 11, 12, 18].

Некоторые факторы развития воспаления ПЖ являются общевидовыми. К ним относят наличие и действие повреждающего агента на ткань ПЖ любой природы, цитопатическое действие на клетки и соответствующая клеточная реакция на этот агент. Видовой специфичностью обладают реакции воспаления на этапах взаимодействия фермента и межклеточного матрикса, сосудов и эндотелия, тромбоцитов и нейтрофилов. Имеют свои видовые особенности реакции ацинарных и/или стелатных клеток, клеток островков Лангерганса. Сочетание факторов воспаления ПЖ дает возможность реализоваться ряду молекулярных механизмов, степень проявления которых зависит от типа клеток, расположения очага воспаления в самой железе, близости и скорости реакции сосудов на флорогенный агент.

Этиологических факторов развития как острого, так и хронического панкреатита (ОП и ХП) у человека несколько. Ведущими является употребление алкоголя (30-50%) и холедохолитиаз (у животных его элементы). Значительно реже причиной становятся лекарственные средства, инфекционные (особенно вирусные) заболевания, ятрогенные и новообразования; существуют идиопатические панкреатиты. У млекопитающих воспалительные заболевания ПЖ встречаются как самостоятельное заболевание (редко) и как вызванный человеком процесс (в эксперименте и/или как результат нарушения содержания животных инфекционные заболевания/токсикозы/паразитарные инвазии и. т.

д.). Животные не употребляют алкоголь без принуждения, а формирование холедохолитиаза имеет иной механизм развития в сравнении с человеком. По этим причинам исследования панкреатитов в эксперименте различаются между собой не только методами индукции воспаления, но и выбором животного. Все это откладывает отпечаток на интерпретацию данных [1, 7, 11, 16, 18, 20].

В настоящее время *in vivo* наиболее изучены две причины развития панкреатита — холедохолитиаз и употребление алкоголя [11]. Созданы соответствующие модели — модели с использованием элементов холедохолитиаза и модели с использованием различных схем принятия алкоголя животными. Базовой моделью (ввиду очевидности, простоты и хорошей повторяемости) является алкогольная модель ОП, чья патофизиологическая схема представлена на рис. 1. Эта модель является базовой для изучения *in vivo* других моделей панкреатита: имитирующей холедохолитиаз (церулеиновая, содержимым двенадцатиперстной кишки, трипсином и т. д.) и/или токсическое повреждение (уксусная кислота, L-аргинин, циклоспорин, дибутилтин дихлорид и т. д.), индукция ОП и ХП сочетанным способом [1]. Однако механизмы повреждения тканей ПЖ при пероральном использовании алкоголя до сих пор не изучены полностью.

Важно отметить, что модели ОП и ХП также условно разделяют на «гипертермические» и «нормотермические». В гипертермической модели всегда выделяются белки теплового шока, а при использовании нормотермической модели таких процессов не наблюдают. Первую модель считают адекватной для изучения ОП и реакции отторжения трансплантата, для изучения «цитокиновых бурь», процессов образования некроза, а вторую — для изучения фиброза при ХП. Также используют смешанный тип моделирования — с использованием специфических очищенных белков теплового шока, липополисахаридов бактериальной стенки и токсинов. Стоимость таких исследований высока. С возрастом резистентность и готовность ткани к острому воспалению снижается, что является физиологической нормой. В этом случае сформировать *in vivo* ОП является сложной задачей, что ставит перед исследователями вопрос о выделении специфических «гериатрических» моделей, стоимость которых в разы выше. Остается вопрос питания экспериментальных животных при исследованиях в гастроэнтерологии. Ждет решения задача гомологии сигнальных молекул и рецепторов к ним на тромбоцитах, нейтрофилах, макрофагах и эндотелии у человека и животных. Также существуют модели с использованием мышей (в т. ч. трансгенные), клеточными культурами (преимущественно для онкологии, трансплантологии и геронтологии), культуры тканей (для эндокринологии), которые являются дорогостоящими и наукоемкими, но многообещающими для понимания процессов воспаления ПЖ. Почему же так важен тип модели? Почему необходимо понимать, какие процессы

они имитируют? Причин несколько: каждая модель подразумевает свой механизм развития повреждения и сопутствующих ему событий — альтерации, сосудистой реакции, адаптации/деадаптации со стороны клеток, ткани, органа и всего организма, а также завершения (разрешения) этого процесса.

Наиболее толерантной к развитию воспаления считают экзокринную ткань. Морфофункциональная единица этой ткани ацинус. Он хорошо кровоснабжается, ацинарные клетки (АК) синтезируют проферменты, в них же присутствует ингибитор протеолитических ферментов, который «гасит» только 30% протеолитической активности. Проферменты рассматриваются как катализатор/пусковой механизм в развитии острого воспалительного процесса, формирования отека и гиперемии ткани железы [14]. Центроацинарные клетки выстилают каналы ацинуса, и совместно с клетками более крупных протоков железы создают условия для активации проферментов и их поступления в просвет двенадцатиперстной кишки. Важными функциями этих клеток являются способность регулировать водно-электролитный обмен, поддерживать физиологическую кислотность и формировать барьеры для ограничения воспаления в органе, поддерживать межклеточные контакты, обеспечивать обмен антиоксидантов — витамина А [14, 17]. Вторым типом клеток ПЖ являются stellate (звездчатые) клетки. Их активное деление может усилить повреждение ПЖ [16, 20]. Стимулирующее действие на пролиферацию этих клеток оказывают трансформирующий фактор- β (TGF- β) (значимый для канцерогенеза и неоангиогенеза [11], и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (значимый для образования зон первичной и вторичной ишемии, тромбозов) [8, 12].

Stellate клетки оказывают цитокин-индуцирующее действие на нейтрофилы, активируют процессы местного фибринолиза, т. е. содержат гранулы с протеазами и синтезируют матриксные металлопротеиназы. При воспалении действие данных веществ может быть двояким: в нормальных условиях позволяет поддерживать активную экзокринную функцию органа, формировать новую ткань и удалять отжившие клетки, влиять на ангиогенез, но одновременно необратимо повреждать клетки ацинуса ферментами [20]. Негативной функцией центроацинарных и stellate клеток является способность активировать рост зон фиброза, расширять ГО и поддерживать ишемию длительное время [3]. Одновременно создаются предпосылки для концентрирования цитокинов в зоне первичной ишемии [17, 20].

В теории возникновения панкреатита ведущую роль отводят «трипсину». Согласно этой теории, с момента изменения цитоскелета АК под действием повреждающего фактора начинается нарушение системы эндоэнзимов и пищеварительных проферментов, что приводит к их преждевременной внутриклеточной активации и запускается процесс апоптоза/аутолиза/аутофагии и некроза клетки. Особое значение в этом процессе отводят непанкреатической фосфолипазе A2 группы II (фосфолипаза A2 группы I выполняет пищеварительную функцию, не оказывая системных воздействий) [5, 17]. До 1989 г. наиболее изученной была фосфолипаза A2, которая в избытке присутствует в панкреатической жидкости (тип IB). Затем была открыта фосфолипаза типа IIA, которая хранится в секреторных гранулах тромбоцитов, а ее концентрация значительно увеличивается в местах воспаления. Химически эти белки имеют большое сходство с белками яда змей, их называют серпентинами. В 1994 г. были открыты белки типа IIC и V, что привело к пересмотру роли семейства серпентинов в регуляции функций клеток и интенсивному поиску новых аналогичных белков. В 2000 г. были обнаружены другие фосфолипазы, которые от-

несены к типу III. Также известны белки типа X, IID, IIE и IIF, XII, и в настоящее время известно 10 типов секреторных фосфолипидов группы A2 у млекопитающих. Серпентины причастны к адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, ненаправленному движению массы клеток в зону воспаления (хемотаксис и роллинг), формирования зоны «цитокиновой бури».

Фосфолипаза A2 группы II в активированном состоянии нарушает проницаемость мембраны и способствует проникновению в клетку ПЖ липазы, что значительно усугубляет деструктивные процессы в АК. В ткани происходит формирование очага оксидативного стресса (ОС) и нарастание концентрации метаболитов этого процесса. ОС меняет стабильность клеточных мембран, и повышает их проницаемость для пищеварительных ферментов, чем и обеспечивает доступ активированных ферментов в клетки ПЖ, межклеточные и сосудистые пространства. Следующая сосудистая реакция направлена на ограничение зоны воспаления, одновременно формирует зоны ишемии и ГО. При повреждении АК и прилегающих микрососудов, тромбоциты в большом количестве вырабатывают и выделяют в специфические факторы активации и роста тромбоцитов — ФАТ, PDGF.

PDGF факторов роста тромбоцитов (platelet derived growth factor) — полипептид, которому отводят особую роль в цепи взаимодействий между эффеорами и медиаторами воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза. Он содержится в α -гранулах тромбоцитов, синтезируется в мегакариоцитах. В каждом тромбоците находится порядка тысячи молекул этого вещества, действие которых направлено на стимуляцию репарации тканей. Рецепторы к нему расположены в сосудистой стенке, на фибробластах и клетках гладкой мышечной ткани, где PDGF стимулирует пролиферацию и создает зону фиброза. Рецепторы видоспецифичны, но обладают высокой степенью гомологичности. Кроме того, PDGF увеличивает продукцию составляющих соединительной ткани (гликозаминогликанов, коллагена и др.).

Надо отметить, что, несмотря на то, что это один из первых выделенных и изученных факторов роста, его биологическая активность не изучена до сих пор полностью. Известно, что семейство этих белковых молекул входят 4 разновидности пептидов — A, B, C и D, которые являются гомо- и гетеродимерами друг для друга. Их рецепторы имеют высокую степень гомологии и представлены α и β -цепями. С α -цепью рецептора специфически связываются PDGF A, B и C, а с β -цепью — только PDGF-D. PDGF-B вовлечен в процессы клеточной трансформации, для формирования зон фиброза при ХП, а PDGF-D — в миграцию и ангиогенез. При ХП роль этих факторов сложно недооценить, благодаря им формируются базовые условия для начала кистозобразования, а затем и развития карциномы, реакции межклеточного матрикса (процесс представлен на рис. 2) [8, 12].

Вторым важным фактором нарушения микроциркуляции в ПЖ является ФАТ, или фактор активации тромбоцитов. ФАТ (platelet-activating factor, PAF) — сильный фосфолипидный медиатор воспаления, который концентрируется в ПЖ преимущественно в местах образования белого тромба. Он синтезируется многими типами клеток: нейтрофилами, базофилами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками; участвует в воспалении и агрегации тромбоцитов, играет роль в патогенезе анафилактического шока. Его роль изучают и для осложнений панкреатита. Молекула фактора активации тромбоцитов обладает несколькими особенностями — разной длиной алкильной цепи и изомерией остатков, чем можно объяснить его неодинаковую активность в отношении клеток разного происхождения. ФАТ синтезируется из лизофосфатидилхолина

и ацетил-ко-фермента А, ферментом лизофосфатидил-холинацилтрансферазой, что делает его весьма важным объектом изучения для панкреатитов билиарной этиологии. Дегградация ФАТ осуществляется ФАТ-ацетилгидролазой (надсемейство фосфолипаз А₂), что важно учитывать при изучении нарушений кальциевого обмена. На сегодняшний день считается, что stellate и centroacinar клетки могут регулировать уровень этого вещества в очаге воспаления активацией ряда нуклеарных факторов, вовлеченных в Ca²⁺-внутриклеточный обмен, и благодаря метаболизму витамина А. Известно, что ФАТ способствует агрегации тромбоцитов и вазодилатации, в концентрации 1 пмоль/л вызывает острейшее воспаление бронхиального дерева, чем объясняют ряд осложнений ОП. Различные токсины (фрагменты разрушенных бактерий попадающие в ПЖ и как следствие воспаления) стимулируют синтез ФАТ. Также были показаны действия этого веществ на систему воротной вены и гепато-целлюлярную систему кровообращения, роль в формировании ГО в миокарде. Помимо индукции дегрануляции тромбоцитов и лейкоцитов ФАТ обладает выраженным вазодилатирующим воздействием, что приводит к нарушениям периферической и центральной гемодинамики. В настоящее время в качестве одного из этиопатогенетических факторов панкреатита рассматривают нарушения гемостатической функции плазмы крови [8, 13, 15, 19].

Систему гемостаза при ОП изучают как таковую, и по основным реакциям — сосудистой, клеточной, фибриновой. Если система работает исправно, то соблюдается принцип «биологической сохранности ткани», а воспаление купируется в кратчайшие сроки. Однако для ПЖ эти интенсивные процессы могут стать причиной развития острого (чаще отечного или геморрагического) воспаления. Для ОП важным являются нарушения микроциркуляции с формированием ГО, зон тромбоза, которые усиливает гипоксию ткани. Для ХП более значимым считают процессы формирования новых артерио-венозных анастомозов на месте за-тромбированного сосуда и реакции антигемостаза в нем, которые направлены на формирование условий для кровоснабжения ишемизированной области ПЖ [1, 8, 15].

В этиологически разных панкреатитах тромбоциты являются одним из связующих и значимых звеньев — без их участия не может быть сформирован первичный «белый» тромб, не формируются условия для развития NO-опосредованного повреждения ткани (вариант ОС), не стимулируется выброс медиаторов воспаления, хемокинов, цитокинов и факторов роста. Важным действием этой системы является активация цитотоксических протеаз, которые должны были бы выделяться, в т. ч. и для формирования нового тока крови в сосуде, но их побочным эффектом является повреждение нормальной ткани ПЖ. Этот факт позволяет некоторым авторам предположить, что нормотермическому повреждению ПЖ предшествует нарушение со стороны тромбоцитарной системы и ее дезрегуляция [13, 19]. Этот взгляд о роли тромбоцитов является относительно новым. Для проведения таких исследований необходимо применять новые системы детекции: *in vivo*-маркировка тромбоцитов, лейкоцитов, других клеток, специальные «метаболические» камеры для наблюдения за животными и т. д.

При панкреатитах на уровне ткани происходит каскад тканеспецифичных реакций. Наряду с дезрегуляцией системы гомеостаза выделяют реакции лейкоцитов, которые сопряжены с реакциями тромбоцитов. Реакции адгезии и роллинга лейкоцитов видоспецифичны, они обуславливают развитие иммунологических каскадов воспалительной реакции и формирование многих межклеточных взаимодействий — адгезии, пролиферации/некроза/апоптоза/трансформации и. т. д. Лейкоциты (нейтрофи-

лы) в ПЖ под действием факторов, высвобождающихся из тромбоцитов, быстро формируют зону краевого стояния в артериальных сосудах, и создают условия для развития ГО и ОС. Ишемия, ГО и ОС замедляют процесс восстановления межклеточных контактов и полярности мембраны АК, что объясняется тем, что тромбоциты зоны воспаления активируют молекулы эндотелия артериол на экспрессию специфических молекул адгезии для нейтрофилов. В норме такая система должна служить изолирующим барьером, но из-за особенностей строения ПЖ этот процесс становится причиной каскада реакций воспаления опосредованных через цитокины и факторы некроза (семейство белков TNF, CD95 Fas\ApoL система), которые поражают АК. Если краевое стояние затягивается, то формируется вторичный очаг ишемии и процесс повторяется. Ткань истощается, формируется очаг сверхконцентрации цитокинов (тканевой, локальный «цитокиновый взрыв» или «цитокиновая буря»), которые экспрессируют нейтрофилы и, возможно, stellate клетки. Под действием цитокинов IL-6, IL-8, IL-1α и TNFα, медиаторов воспаления, факторов активации тромбоцитов и свободных радикалов процесс происходит вторичное поражение ПЖ уже метаболитами ОС.

Как сказано выше, причиной таких событий является экспрессия факторов адгезии на клетках эндотелия сосудов и соответствующих рецепторных систем на тромбоцитах и нейтрофилах (лейкоцитах) (табл. 1). Взаимодействие нейтрофилов со стенкой сосуда вызывает каскад реакций, физиологической целью которых является обтурация поврежденного сосуда тромбом и создание коллатералей или артериовенозных анастомозов. Это является веской причиной для создания визуальной модели для исследования взаимодействий лейкоцитов, тромбоцитов и сосудистой стенки между собой при остром панкреатите. Такая работа была выполнена в Германии группой D. Uhlmann [13, 19] для того, чтобы понять механизмы воспаления ПЖ после трансплантации.

Нейтрофилы совместно с тромбоцитами активируют ряд цитокинов и медиаторов воспаления, что необходимо для хемотаксиса в зону воспаления новых клеточных единиц, т. н. стволовых клеток. Слаженная работа системы «тромбоцит-нейтрофил» обеспечивается тем, что:

- нейтрофил способен адгезировать на эндотелиальную стенку;
- образовать плотный контакт;
- ползти-катиться (rolling) — роллинг — мигрировать к очагу повреждения/воспаления.

В этот процесс вовлечены 3 семейства молекул адгезии: селектины, b-2интегрины, иммуноглобулины.

Селектины вовлечены в ранний этап адгезии. L-селектин необходим для формирования нового пути тока крови в сосуде. L-селектин связывается с P-селектином, который присутствует на эндотелии и нейтрофилах. После этой реакции включаются механизмы оксидативного повреждения клетки/ткани, оксидативный стресс (ОС), гиперкальциемии, и связывание с тромбином и/или комплексом сыворотки крови активизируются и запускают программу формирования тромба. Этот процесс может быть нарушен.

ОС, фактор активации тромбоцитов; лейкотриены стимулируют нейтрофилы на экспрессию b2-интегрин из внутриклеточных гранул. Эти молекулы на мембране клетки взаимодействуют с белками семейства ICAM-1 и PECAM-1 и запускают каскад реакций для активации цитокинов: TNF-α, и IL-1. Сверхконцентрация этих цитокинов запускает программу апоптоза/некроза ткани [5, 12, 13, 17, 19, 20].

Цитокины запускают массовую гибель нейтрофилов, в результате чего высвобождаются внутриклеточные

Факторы адгезии (по D. Uhlmann, 2012 [19])

Рецепторы адгезии	Лиганды	Молекула находится на	Функции
a4b7 (неактивированный)	MadCAM-1	Лейкоцитах и эндотелии сосудов	«Роллинг» нейтрофила
a4b1 (неактивированный)	VCAM		
PSGL-1	P-селектин	Тромбоцитах, эндотелии сосудов, лейкоцитах	«Роллинг» нейтрофила, адгезия и межклеточные взаимодействия
L-селектин	P-селектин, E-селектин, MadCAM-1		
a4b7 (активированный)	VCAM\MadCAM1	Лейкоцитах и эндотелии сосудов	Плотные межклеточные контакты
a4b1 (активированный)	VCAM1		
CD11a\CD18	ICAM1,2	Эндотелии мелких сосудов	Плотные межклеточные контакты, эмиграция
CD11b\CD18	ICAM1		
PECAM1	PECAM1	Тромбоцитах и эндотелии артериол	Эмиграция

гранулы, в которых содержатся биологически активные вещества (протеазы, колагеназы, эластазы, липооксигеназы), чтобы формировать новый канал для тока крови по поврежденному сосуду. Эти протеолитические ферменты повреждают клетки ПЖ, формируя вторичный воспаленный очаг на месте уже имеющегося. Этот процесс каскадный и протекает циклически, и будет продолжаться или до полного истощения клетки или до смерти макроорганизма, таким же образом, формируется некроз ткани [1, 5, 13, 19, 20].

Холедохолитиаз является второй наиболее частой причиной развития панкреатита. Для исследования его как этиопатогенетического фактора при изучении ОП и ХП, используют различные схемы эксперимента *in vivo*. В современных работах с крысами все чаще отказываются от лигирования холедоха, т. к. он является важным элементом в метаболизме желчных кислот. Этическими комитетами многих исследовательских центров операция по наложению лигатуры на холедох рассматривается как калечащая. Для проведения исследований животным вводят внутрь и/или на ПЖ химически чистые и/или полученные от больных/здоровых животных/людей желчные кислоты, их смеси и/или их химические антагонисты; препараты специфически активизирующие провоспалительные молекулы, цитокины и антитела к ним, блокаторы ОС, липополисахаридные оболочки бактерий и. т. д. [12, 17, 18].

При холедохолитиазе важную роль в развитии панкреатита отводят нарушениям регуляции биосинтеза желчных кислот. Существует мнение, что многие функции желчных кислот осуществимы, опосредовано системой факторов роста, основные нарушения которой связывают с нарушением действия белковых молекул фактора роста фибробластов-21-FGF-21 [4, 9, 10, 12]. Для исследования данной системы были разработаны соответствующие модели с трансгенными животными. Эти исследования получили свое развитие в геронтологии [1, 3, 11].

В патофизиологии ХП роль тромбоцитов значима. О тромбоцитарном звене гемостаза говорят как о возможной мишени для профилактики и лечения обострений ХП [13, 15, 19]. В частности в 2008 г. в Польше было проведено *in vivo* исследование возможности применения гепарина при панкреатите для профилактики ишемии/нарушения кровообращения в ПЖ и профилактики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Было показано, что гепарин в комплексе с антитромбном III и/или ко-фактором II для гепарина уменьшает активность трипсина, химотрипсина и ингибирует каскад биохимических превращений трипсиногена в трипсин. Также были получены данные о противовоспалительном действии гепарина, которое реализуется благодаря уменьшению количества нейтрофилов в зоне воспаления и даун-регуляции TNF-а при роллинге лейкоцитов в зону массивного повреждения клеток, что существенно ограничивает распространение цитокиновой бури. Существуют данные и о том, что благодаря действию системы «антитромбин III-гепарин» уменьшается активность эластаз и катепсина G тромбоцитов. Все эти факторы делают использование различных типов гепаринов достаточно интересным направлением и имеют важное практическое значение [15].

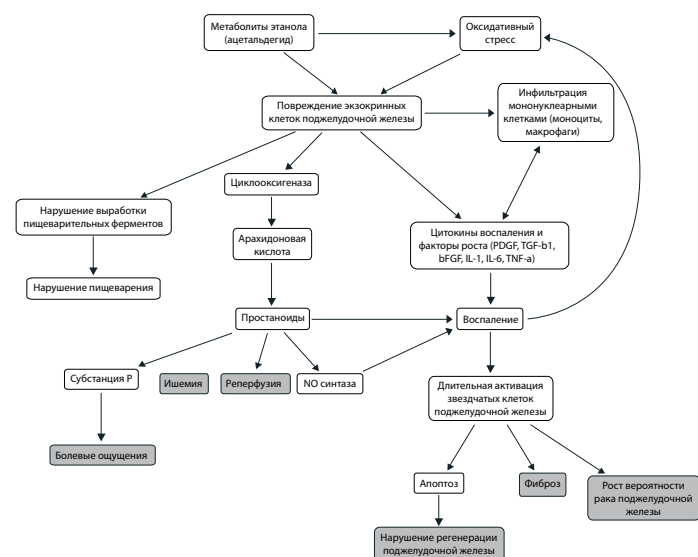


Рис. 1. Схема развития алкогольного панкреатита *in vivo* (с разрешения А. А. Москаленко)

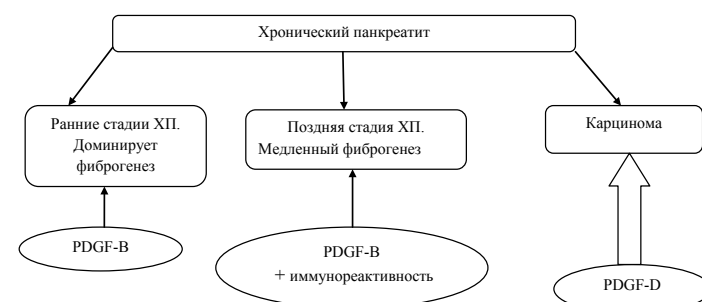


Рис. 2. Схема действия PDGF-полипептидов при ХП

1. Хендерсон Д. М. Патофизиология органов пищеварения : пер. с англ. / Д. М. Хендерсон. — 3-е изд., испр. — М. : БИНОМ, 2012. — 272 с.
2. Animals models for investigation chronic pancreatitis / A. A. Aghdassi, J. Mayerle, S. Christochowitz [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair*. — 2011. — Vol. 4. — P. 26.
3. Apte M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insight into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *Antioxid. Redox. Signal*. — 2011. — Vol. 15, No 10. — P. 2711–2722.
4. Beenken A. The FGF family: biology, pathology and therapy / A. Beenken, M. Mohammadi // *Nat. Rev. Drug Discov*. — 2009. — Vol. 8, No 3. — P. 235–253.
5. Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis / M. Bhatia // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2004. — Vol. 286, No. 2. — P. G189–G196.
6. Epidermal growth factor receptor regulated pancreatic fibrosis / S. A. Blane, K. C. Ray, K. M. Branch [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2009. — Vol. 297, No 3. — P. G434–G441.
7. Fortunato F. Immune-compromised state in the rat pancreas after chronic alcohol exposure: the role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma / F. Fortunato, I. Berger, M. L. Gross // *J. Pathol*. — 2007. — Vol. 213, No 4. — P. 441–452.
8. Jakob M. Stromal cells and tumor milieu: PDGF et al./ M. Jakob, E. Puré // *Cancer genome and tumor microenvironment* / Ed. A. Thomas-Tikhonenko. — Philadelphia : Springer, 2009. — 480 p.
9. Jonhston C. L. Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice / C. L. Jonhston, J. Y. Weston, S. A. Chadi // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1795–1804.
10. Kharitonov A. FGFs and metabolism / A. Kharitonov // *Curr. Opin. Pharmacol*. — 2009. — Vol. 9. — P. 805–810.
11. Mihaljevic A. L. Molecular biology, models and histopathology of chronic pancreatitis and pancreatic cancer / A. L. Mihaljevic, I. Esposito, J. Kleff // *Eur. Surg*. — 2009. — Vol. 41, No 6. — P. 250–267.
12. Nandy D. Growth factor mediated signaling in pancreatic pathogenesis / D. Nandy, D. Mukhopadhyay // *Cancers*. — 2011. — Vol. 3, No 1. — P. 841–871.
13. Pathophysiological role of platelets and platelets system in acute pancreatitis / D. Uhlmann, H. Lauer, F. Serr, H. Witzigmann // *Microvasc. Res*. — 2008. — Vol. 76, No 2. — P. 114–123.
14. Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca(2+) response in pancreatic acinar cells / L. Fischer, A. S. Gukovskaya, J. M. Penninger [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. — 2007. — Vol. 292, No 6. — P. G875–G886.
15. Protective and therapeutic effects of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol*. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 4. — P. 103–125.
16. The role of heme in hemolysis-induced acute pancreatitis / M. Saruç, H. Yuceyar, N. Turkel [et al.] // *Med. Sci. Monit*. — 2007. — Vol. 13, No 3. — P. BR67–BR72.
17. Thrower E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelik, S. Z. Husain // *Curr. Opin. Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 26, No 5. — P. 484–489.
18. Thrower E. Molecular basis for pancreatitis / E. Thrower, S. Husain, F. Gorelik // *Curr. Opin. Gastroenterol*. — 2008. — Vol. 24, No 5. — P. 580–585.
19. Uhlmann D. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of acute pancreatitis / D. Uhlmann // *Acute pancreatitis* / Ed. L. Rodrigo. — [s.l.] : InTech, 2012.
20. Vonlaufen A. Molecular mechanisms of pancreatitis: current option / A. Vonlaufen, J. S. Wilson, M. V. Apte // *J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2008. — Vol. 23, No 9. — P. 1339–1348.

УДК 616.37-002:616.16-008.811.3(047)

**ПАНКРЕАТИТ. НАРУШЕНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ. ОБЗОР**

А. В. Смирнова, И. Е. Трубицына

Центральный научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии
Департамента здравоохранения, Москва,
Россия

УДК 616.37-002:616.16-008.811.3(047)

**ПАНКРЕАТИТ. ПОРУШЕННЯ
МИКРОЦИРКУЛЯЦІЇ. ОГЛЯД**

А. В. Смирнова, І. Є. Трубіцина

Центральний науково-дослідний інститут га-
строентерології
Департаменту охорони здоров'я, Москва,
Росія

**PANCREATITIS. DISORDER OF
MICROCIRCULATION. REVIEW**

A. V. Smirnova, I. Y. Trubitsyna

Central Research Institute of
Gastroenterology of the
Department of Health, Moscow, Russia

Ключові слова: панкреатит, мікроциркуляція, біологічно активні речовини, патогенез, саногенез

В обзоре приведены современные данные о роли взаимоотношений биологически активных веществ в ткани поджелудочной железы в период пато- и саногенеза острого и хронического панкреатита. Повреждение и фиброзирование в поджелудочной железе зависит от комбинации регуляторных молекул, их лигандов и сигнальных путей, которые задействованы в формировании патологического процесса.

Ключевые слова: панкреатит, мікроциркуляція, біологічно активні речовини, патогенез, саногенез

В огляді наведено сучасні дані про роль взаємовідносин біологічно активних речовин у тканині підшлункової залози у період пато- і саногенезу гострого і хронічного панкреатиту. Ушкодження і фіброзування у підшлунковій залозі залежить від комбінації регуляторних молекул, їх лігандів та сигнальних шляхів, які задіяні у формуванні патологічного процесу.

Key words: pancreatitis, microcirculation, biologically active substances, pathogenesis, sanogenesis

Review presents recent data on the role of relationships of biologically active substances in the pancreatic tissue during the patho- and sanogenesis of acute and chronic pancreatitis. Lesion and fibrosis in the pancreas depends on the combination of regulatory molecules and their ligands and signaling pathways that are involved in the formation of the pathological process.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ REAL-TIME ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

М. Б. Щербинина, Т. В. Майкова, А. В. Семашко

Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых,
Днепропетровск, Украина

Ключевые слова

заболевания поджелудочной железы, эластография, методика, информативность, диагностический потенциал

В Украине неуклонно растет частота заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). Это вызвано нерациональным питанием, злоупотреблением алкоголя, ухудшением экологической обстановки, ростом патологии гепато-билиарной системы и двенадцатиперстной кишки, атаками вирусных инфекций, применением лекарственных препаратов и рядом других причин.

В течение 30 лет отмечен более чем двукратный рост случаев хронического панкреатита (ХП). В среднем за последние годы распространенность ХП среди населения Украины составляет 25-30 человек на 100 тыс. населения. ХП свойственно вяло текущее продолжительное воспаление с периодическими обострениями процесса, при этом происходит диффузное изменение паренхимы, атрофия и замещение железистой ткани органа фиброзной. Согласно современным представлениям принципиальным для заболевания является продолжение прогрессирования фиброза даже после окончания действия этиологического фактора. Отсутствие морфологического восстановления приводит к функциональной недостаточности ПЖ, вызывая дисбаланс во многих системах организма.

Деструктуризация ткани с очагами фиброза, нарушение регенераторных процессов лежат в основе формирования кистозных образований и рака ПЖ. На долю последнего приходится примерно 10% всех опухолей пищеварительной системы. В Украине ежегодно регистрируют около 2,5 тыс. новых случаев рака ПЖ. Каждый год аденокарцинома ПЖ уносит более чем 250 тыс. человеческих жизней во всем мире, занимая 13-е место по частоте среди всех видов злокачественных образований и 8-е место среди наиболее частых причин смерти от рака.

Сложность ситуации обусловлена тем, что диагностика заболеваний ПЖ является одной из наиболее проблемных в отечественной гастроэнтерологии. Основная причина — трудность визуализации органа с помощью инструментальных методов исследования. Поэтому средние сроки установления диагноза ХП в зависимости от этиологии составляет от двух до пяти лет. Так, к моменту постановки диагноза рака ПЖ опухоль ограничена органом только у 15% пациентов, у 25% лиц определяется ее распространение на региональные лимфоузлы, в остальных 60% случаев она метастазирует. Кроме лимфатических узлов, наиболее часто метастазы рака ПЖ определяются в печени, брюшине и легких. Наблюдаются также и метастазы других опухолей в ПЖ (рак легких, молочной железы, меланома), которые могут проявляться как рак ПЖ.

В этой связи особую актуальность приобретает совершенствование методов визуализации ПЖ. Одним из таких вариантов является статическая (компрессионная) эластография, обеспечивающая повышение информативности, чувстви-

тельности и специфичности ультразвукового метода. В настоящее время методика получила широкое распространение в медицинских центрах США, Японии, Западной Европы [4].

Развитием статической (компрессионной) эластографии занимается несколько ведущих компаний — производителей ультразвукового оборудования Premium-класса, каждая из которых запатентовала для нее свое название: у Hitachi — это Real-Time Elastography (RTE) — эластография в реальном времени; у Toshiba — лаконично Elastography; Ultrasonix обозначает методику Free Hand RTE. Не вдаваясь в терминологическую дискуссию, подчеркнем, что это синонимические названия одной и той же методики. Далее в статье мы обозначаем ее RTE.

На сегодняшний день украинские врачи нечетко понимают суть и диагностические возможности RTE из-за ограниченности в нашей стране наличия техники для ее проведения. К сожалению, и некоторые представители научных кругов имеют ошибочное мнение об эластографии. В частности, некомпетентность в этом вопросе просматривается в утверждениях о том, что современные аппараты для проведения УЗИ с опцией «эластография» дают лишь цветное изображение различной эластичности тканей без каких-либо количественных показателей, или, что результаты этого исследования зависят от степени нажатия датчика на брюшную стенку. Такие заявления в устных выступлениях или публикации подобных заблуждений в научной печати [1] являются недопустимыми, т. к. при отсутствии у врачей опыта работы в данном направлении формируют ложные суждения, что наносит неоспоримый вред прогрессу медицинской науки в Украине.

Исходя из этого, в данной статье нам хотелось бы ознакомить широкую аудиторию врачей с методикой RTE и ее потенциалом в диагностике заболеваний ПЖ на примерах обсуждения результатов, полученных зарубежными учеными, и данных собственных исследований.

RTE является разновидностью ультразвукового метода с направленностью изучения эластичности ткани в режиме реального времени. Технология исследования базируется на выявлении признаков поражения ПЖ в В-режиме, затем проводится исследование в режиме RTE. Выполнение RTE позволяет получить как качественные, так и количественные показатели эластичности ткани без использования дополнительной ручной компрессии. В основу методики положена ритмичная физиологическая компрессия, которой, как и другие внутренние органы, подвергается ПЖ вследствие пульсации сердца и расположенных рядом крупных артериальных сосудов. При этом мягкие части ткани ПЖ деформируются в большей степени, плотные — в меньшей. Отраженные эхо-сигналы улавливаются датчиком и используются компьютером для вычисления перемещения участков ткани органа, после чего на экран выводится изображение распределения его деформации в режиме цветового картирования.

Адекватность нажатия датчиком в проекции ПЖ на передней брюшной стенке, производимого врачом-сонологом, контролируется соответствующим индикатором на экране монитора (зеленая круглая диаграмма в правом нижнем углу экрана, см. рис. 2, 3, 4). Это гарантирует получение изображения с минимальным количеством артефактов. Ввиду того, что цветовой паттерн эластографического изображения не бывает стабильным длительное время, в течение 5 сек производится его видеозапись, которую затем используют для качественной и количественной оценки.

Каждый участок эластографического изображения с другим числовым значением эластичности связан с тем или иным состоянием ткани (нормальная ткань, фиброз, очаговые образования паренхимы ПЖ и т. д.) и визуально идентифицируется соответствующим цветом. Например, в ультразвуковом сканере фирмы Ultrasonix (Канада) наименее эластичные ткани окрашены в темно-красный цвет, ткани средней эластичности — в желто-зеленый, эластичные ткани — в цвета сине-голубого спектра. Просматривая цветовую гамму изображения, судят об однородности структуры ПЖ, наличии, локализации и особенностях выявленных изменений. Достоинством RTE, облегчающим трактовку результатов, является синхронное выполнение визуализации ПЖ в серошкальном В-режиме изображения в реальном времени и режиме цветового картирования этих же участков ткани (на экран выводятся одновременно оба изображения, рис. 2, 3, 4).

RTE не предоставляет абсолютных цифр плотности ПЖ в кПа. Однако благодаря компьютерной программе в ходе исследования производится автоматизированный расчет коэффициентов эластичности — *elastic strain ratio* (ESR) — для отдельных участков паренхимы ПЖ. С этой целью на полученной кино-петле выбирают т. н. зоны интереса — *regions of interest* (ROI): участок А, проблемный с точки зрения диагностики (ROI-A), и участок-эталон В (ROI-B). ROI-A представляет максимально большой захват области очагового поражения или зоны наименьшей эластичности согласно цветовому паттерну — «жесткая» ткань. ROI-B выбирают из тканей, окружающих ROI-A, соответствующих эластичному — «мягкому» цветовому паттерну. В качестве этого участка, как правило, используется неизменная область самого органа. Коэффициент эластичности ESR представляет собой отношение значений В/А, количественно характеризующим эластичность проблемного участка. Учитывая, что при выборе различных ROI-B вокруг очага поражения, значения ESR могут несколько отличаться, применяется усредненный показатель трех замеров между одной и той же ROI-A и трех различных ROI-B. Таким образом, исследователь получает не абсолютные показатели эластичности ткани, а коэффициенты соотношений («патология/норма»). Таким сравнительным показателем в настоящее время отдается предпочтение, поскольку варианты нормы в абсолютных числовых значениях имеют широкий диапазон, особенно это касается оценки результатов исследования ПЖ у детей.

Результаты RTE регистрируются в виде клипов или статических изображений и могут использоваться в дальнейшем при необходимости динамичного наблюдения. Методика легко воспроизводима и не зависит от ограничений по состоянию пациентов, таких как ожирение III-IV ст., выраженный холестаз, острый гепатит, асцит.

Итак, современная генерация ультразвукового оборудования при выполнении RTE позволяет осуществлять как качественный, так и количественный анализ эластичности ткани исследуемого органа.

Каково же клиническое значение RTE при заболеваниях ПЖ?

Прежде всего, RTE позволяет с успехом решать вопросы ее очаговой патологии. В случае выявления в В-режиме очагового поражения ПЖ врач-сонолог с помощью RTE оценивает

очаг с позиции «доброкачественное/злокачественное образование», проводя таким образом предположительную оценку гистоструктуры очага. При необходимости определяется область биопсии, реализация которой под контролем RTE делает исследование более точным.

Нужно отметить, что еще со времен Гиппократов низкая эластичность новообразования рассматривалась как показатель его злокачественности. Некоторые последние исследования указывают, что RTE является многообещающей технологией с высокой степенью достоверности и точности в дифференциальной диагностике солидных поражений ПЖ [5, 10, 14, 18]. В частности, гомогенность или гетерогенность рисунка эластографического цветового паттерна, а также доминирование определенного цвета, достоверно коррелируют с гистологическими характеристиками ПЖ [6]. Поэтому, несмотря на то, что RTE является относительно новой методикой, ее уже окрестили «виртуальной биопсией» [7]. При исследовании региональных лимфатических узлов RTE позволяет провести дифференциальную диагностику между их воспалительными и метастатическими изменениями. Поэтому методику можно использовать для уточнения стадии злокачественного процесса органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны. Таким образом, методика RTE расширяет наши диагностические возможности.

Первые работы в области ультразвуковой эластографии ПЖ относятся к периоду 2005-2008 гг. Высокая диагностическая ценность качественной RTE с транскутанным доступом ультразвукового сигнала в диагностике очаговых образований ПЖ была отмечена сразу же. В частности, сравнивая полученные данные исследований только в В-режиме и в комбинации В-режима и RTE, Uchida H. et al. [9] показали повышение частоты правильных диагнозов в целом с 73 до 97%, в т. ч. при аденокарциноме ПЖ — с 66 до 93%, а в случае эндокринных опухолей ПЖ — с 66 до 100%.

Диагностический потенциал RTE значительно возрос с появлением возможности ее выполнения эндоскопически. Традиционную эндоскопическую сонографию стали проводить с RTE благодаря использованию эндоскопического линейного датчика. Это исследование получило название «эндоскопической ультразвуковой пальпации» и уже включено в национальные и международные консенсусы по диагностике заболеваний ПЖ наряду с контрастной эндоскопической сонографией и прицельной биопсией под эндоскопическим ультразвуковым контролем [12, 13, 16].

В работах J. Iglesias-García et al. [11, 17] приводятся данные чувствительности и специфичности RTE ПЖ, выполняемой эндоскопически. Статистические показатели качественной эластографии, оценки цветового паттерна при диагностике очаговых образований ПЖ достигали чувствительности в пределах 99,1–100,0%, при этом специфичность составила в среднем 71,43%. Коэффициент эластичности ESR показал усредненные статистические данные чувствительности 99,5% и специфичности 99,5%.

Важным ориентиром для характеристики «доброкачественное/ злокачественное образование» является расчет для коэффициента эластичности ESR цифрового значения т. н. точки отсечения (*cut-off level*). Например, при самом «мягком» злокачественном образовании — аденокарциноме ПЖ — этот показатель составляет 6,04, при нейроэндокринной злокачественной опухоли — 26,63 (чувствительность и специфичность 91,7 и 83,3% соответственно). Это позволяет наиболее точно локализовать зону максимальной вероятности патологического процесса [8, 15]. Вместе с тем эндоскопические исследования, выполняемые под общей анестезией, расцениваются как инвазивные. Поэтому в настоящее время акцент переносится на транскутантную технологию.

В последние 3 года усилия ученых были направлены на создание технических способов, позволяющих повысить информативность качественного компонента RTE — цветового паттерна. Обективизации цветовых характеристик позволили достигнуть разработки в области «Computer-aided artificial neural network dynamic analysis» — программных средств «off-line» оценки полученного изображения. К ним относятся программа «Statistica Neural Networks v. 4.0 E» (производство StatsoftInc, Tulsa, Okla), а также программа для обработки и анализа изображений «ImageJ Software» (производство NIH, Bethesda, MD, ImageJ). Последняя подготовлена сотрудниками Национального Института Здоровья (США) и распространяется как общественное достояние без лицензионных ограничений. Программы охватывают широкий круг задач обработки изображений, что открывает новые возможности для достижения исследовательских целей. В частности, дискретный анализ «плотности и географии расположения» 256-пиксельной цветовой палитры позволяет осуществить виртуальный гистосканинг паренхимы ПЖ. Именно эта технология расценивается как инструмент неинвазивного изучения диффузных патологических процессов в ПЖ.

Сегодня остаются открытыми многие вопросы патогенеза фиброза и цирроза ПЖ, их диагностики, оценки объема функционально сохраненной паренхимы ПЖ [2, 3]. «Диффузные изменения ПЖ», указываемые в заключении УЗИ, часто скрывают ее фиброзные изменения, часть из которых вскрывается лишь при проведении RTE. Это связано с тем, что RTE выявляет не только гипо- или гиперэхогенные структурные элементы, но и изоэхогенные, что недоступно обычному УЗИ. Вместе с тем, определение ранних стадий поражения ПЖ является принципиально важным. Методика RTE дает четкую оценку распространенности и степени фиброза в паренхиме ПЖ, на основе чего возможно изучение соотношений развития фиброзных изменений и выраженности недостаточности экзо- и эндокринной функций органа. Наблюдение динамики изменения соотношений сохраненной и поврежденной ткани по цветовому паттерну на фоне лечения дает объективные показатели оценки эффективности различных консервативных комплексов антифиброзной терапии органа. Например, как быстро и полноценно происходит стабилизация морфологических изменений ПЖ под влиянием какого-либо воздействия; насколько целесообразно применение, в каких дозах и как длительно ферментных препаратов, ингибиторов протеаз или лекарственных средств из любых других групп. При выполнении хирургического вмешательства важно максимальное сохранение функционирующей паренхимы органа. Для хирургов знание локализации и объема поврежденной ткани ПЖ позволяет приблизиться к разработке техник органосберегающих операций типа Fry и Wedger путем четкого определения зон паренхимы ПЖ, подлежащих резекции.

RTE рекомендуют использовать для скрининга в определенных группах риска. Например, ежегодные обследования на предмет неопроцесса при выраженном фиброзе ПЖ. Это не занимает много времени и не требует больших средств, но позволяет сберечь здоровье малыми усилиями. В последнее время медицина достигла неплохих показателей в лечении многих злокачественных опухолей. Некоторые из них, будучи рано диагностированными, можно вылечить полностью.

Таким образом, анализ результатов, полученных разными исследователями, позволяет утверждать, что RTE является высокоинформативным методом диагностики очаговых и диффузных изменений паренхимы ПЖ. Уточнение характера очагового образования, выявление фиброза ПЖ, определение особенностей течения этих процессов играет решающую роль для постановки диагноза, определения объема лечения и упорядочения представлений о прогнозе хронических болезней ПЖ вне зависимости от их этиологии.

В нашей работе ультразвуковая эластография ПЖ осуществлена транскутанным способом Free Hand RTE на ультразвуковом сканере Sonix Touch фирмы Ultrasonix (Канада) с помощью линейного L14-5 (5-14 МГц) или конвексного C5-2 (2-5 МГц) датчиков. Под наблюдением находились 20 человек в возрасте от 30 до 75 ($46,6 \pm 3,5$) лет с диагнозом ХП, поровну мужчин и женщин. Для сравнения показателей Free Hand RTE проведено на 8 лицам без признаков патологии ПЖ по результатам комплексного обследования с учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных (группа контроля).

При оценке состояния ПЖ последовательно использовали рутинное УЗИ в серошкальном В-режиме и режим RTE (см. описание выше). Анализ проводили по характеру цветового паттерна (однородность окраски, распределение по цветовой шкале) и коэффициенту эластичности ESR. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ SPSS 13.0 for Windows.

Нами получены следующие результаты. Практически у всех лиц контрольной группы (7 из 8-ми человек) цветовой паттерн ПЖ был представлен гомогенным распределением синего цвета. Количественные параметры коэффициента эластичности ESR находились в пределах от 0,39 до 1,43 ($0,92 \pm 0,09$), существенно не различаясь в паренхиме головки ($0,90 \pm 0,08$), тела ($0,97 \pm 0,11$) и хвостовой части ($0,92 \pm 0,11$) органа. Коэффициент эластичности ESR перидуктальной зоны железы составил ($0,98 \pm 0,11$).

Диффузные изменения ПЖ, выявленные у 20 человек группы наблюдения в стандартном В-режиме УЗИ, проявились неоднородностью паренхимы различной степени выраженности с изменением акустической плотности. В режиме RTE (рис. 1) в цветовом спектре в целом по группе наблюдалось преобладание (11 человек — 55%) гетерогенного распределения по типу сине-зеленый цвет (blue-green color). У 7 пациентов (35%) в цветовом паттерне, кроме сине-зеленого, присутствовал красный цвет (тип blue-green-red color). У остальных обследованных (2 человека — 10%) ПЖ выглядела в виде гетерогенного распределения оттенков синего цвета (тип blue color).

Количественные параметры показателя ESR находились в определенной зависимости от цветового паттерна. При типе blue-green color ($n=11$) коэффициент эластичности ESR по сравнению с показателями контроля увеличивался в области головки в 1,5 раза до ($1,40 \pm 0,09$) ($<0,001$), в хвостовой части — в 1,3 раза ($1,23 \pm 0,08$) ($<0,05$), в перидуктальной зоне — в 1,6 раз ($1,54 \pm 0,09$) ($<0,001$). В теле ПЖ выявлена тенденция к повышению коэффициента эластичности ESR до ($1,26 \pm 0,1$) ($>0,05$).

При типе blue-green-red color ($n=7$) зарегистрированы наиболее высокие значения коэффициента эластичности ESR, который по сравнению с группой контроля возрастал в 2,1 раза в зоне головки, составляя ($1,92 \pm 0,23$) ($<0,001$), в 1,9 раза — в области тела ($1,80 \pm 0,19$) ($<0,001$) и хвостовой части — ($1,71 \pm 0,10$) ($<0,001$), в 2 раза — в перидуктальной зоне ($1,95 \pm 0,27$) ($<0,001$).

Для наглядности приводим отдельное описание 2-х случаев из этого исследования.

Женщина К., 44 г., в течение последних пяти лет наблюдается по поводу ХП. При УЗИ в серошкальном В-режиме — диффузные изменения ПЖ. В режиме RTE цветовая гамма паренхимы ПЖ представлена гетерогенным распределением голубого и зеленого оттенков, в перидуктальной зоне выявлен красный цвет. Коэффициент эластичности ESR в области головки составил 1,81; тела — 1,69, хвостовой части — 1,73. Перидуктальная зона отличалась повышением значения ESR до 2,98, что дало основание для диагностирования перидуктального фиброза (рис. 2).

Женщина Г., 47 г., болевает ХП около 10 лет, вначале заболевания в основном беспокоила абдоминальная боль различной интенсивности, в настоящее время жалобы сконцентри-

рованы на постоянных диспептических проявлениях. При УЗИ в серошальном В-режиме — незначительные диффузные изменения ПЖ. В режиме RTE цветовой спектр паренхимы ПЖ характеризуется гетерогенным распределением синего, зеленого и красного цветов. Коэффициент эластичности ESR в области головки составил 2,69; тела и перидуктальной зоне — 2,64. Полученные данные позволили сделать заключение о наличии ХП с фиброзом паренхимы ПЖ (рис. 3).

У лиц с установленным типом *blu color* ($n=2$) коэффициент эластичности ESR в области головки ПЖ составил ($0,99 \pm 0,31$), тела ($0,81 \pm 0,29$), хвостовой части ($0,73 \pm 0,37$), в перидуктальной зоне ($0,67 \pm 0,0$).

Обращает внимание то, что ХП в группе наблюдения в целом ($n=20$) сопровождался развитием фиброза преимущественно в перидуктальной зоне, второй по частоте локализации фиброза была головка ПЖ. Возможно, есть необходимость более глубокого изучения этих фактов.

Таким образом, наш первый опыт применения Free Hand RTE при ХП с привлечением комплексной оценки цветового изображения и количественного анализа позволил получить качественно новую информацию об изменениях структуры ПЖ, их локализации, степени деформации ткани, и, следовательно, более полно отразить тяжесть поражения органа.

Что касается очагового поражения, приводим описание следующего случая. У женщины, 64 лет, 4 года назад было выявлено новообразование, определяемое при пальпации в области мезогастрия справа, за последний год его размеры значительно увеличились. При клиническом обследовании пальпируется крупное опухолевидное образование, которое при УЗИ визуализируется в виде неомогенного очага солидно-ячеистой структуры размерами 123x98 мм, с капсулой, имеющей неровные контуры. В режиме цветового доплеровского картирования в очаге зарегистрирован интранодулярный гиповаскулярный тип кровотока, в капсуле кровотоков не выявлен. Органопринадлежность образования четко определить не удалось. Предполагалось, что новообразование либо исходит из головки ПЖ, либо расположено вне ее, рядом.

В режиме RTE зарегистрирован цветовой паттерн в виде

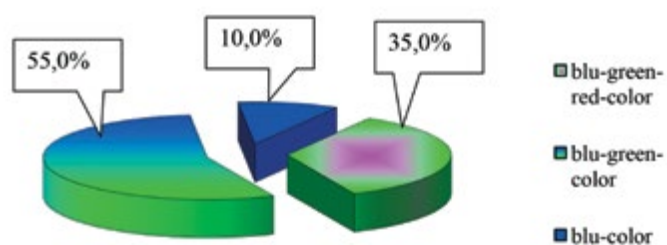


Рис. 1. Распределение пациентов с диффузными изменениями ПЖ по цветовому спектру в режиме RTE



Рис. 2. Эластограмма при фиброзе перидуктальной зоны ПЖ

массивного участка гомогенного красного цвета, значение показателя ESR которого достигло 4,41, для сравнения — в теле ПЖ коэффициент эластичности ESR был равен 1,32 (рис. 4). Такие изменения были расценены как соответствие переходной, потенциально злокачественной форме новообразования. После выполнения большой хирургического вмешательства, при гистологическом исследовании операционного материала у больной верифицирована муцинозная цистаденома ПЖ.

Представленные клинические иллюстрации подтверждают целесообразность использования RTE в комплексной диагностике как диффузной, так и очаговой патологии ПЖ.

Таким образом, методика RTE транскутанным доступом является новым многообещающим дополнительным инструментом исследования ПЖ. Ее выгодно отличает высокая информативность, неинвазивный характер, возможность проведения в динамике, универсальность (используется и при диффузной, и при очаговой патологии), возможность предположительной оценки гистоструктуры очага (доброкачественное/злокачественное образование) с выходом на выполнение прицельной биопсии.

Безусловно, несмотря на быстрое развитие методики RTE, в ультразвуковой диагностике заболеваний ПЖ остается еще много нерешенных задач. В частности, к ним следует отнести необходимость систематизации результатов качественных и количественных параметров RTE в сопоставлении с гистологической оценкой биоптатов паренхимы ПЖ, а также современными классификациями ХП по отдельным видам патологии и нозологическим формам. Это требует определенного времени. Вместе с тем накопление опыта применения RTE при заболеваниях ПЖ позволит не только улучшить диагностические возможности, но и обосновать новые прогрессивные терапевтические и хирургические способы лечения.

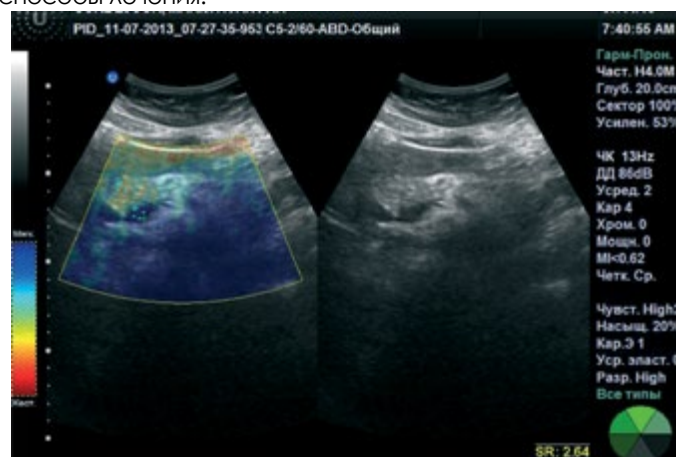


Рис. 3. Эластограмма при фиброзе ПЖ



Рис. 4. Эластограмма очагового образования ПЖ

Литература

1. Диденко В. И. Современные методы определения фиброза печени / В. И. Диденко // Гастроэнтерология. — 2013. — № 2 (48). — С. 28–35.
2. Лабиринты панкреатологии / Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 8–15.
3. Сиренко О. Ю. Панкреатические звездчатые клетки как морфологическая основа развития фиброза поджелудочной железы / О. Ю. Сиренко // Морфология. — 2010. — Т. 4. — № 1. — С. 5–12.
4. DiMaggio M. J. Chronic Pancreatitis / M. J. DiMaggio, E. P. DiMaggio // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26, No 5. — P. 490–498.
5. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses : a multicenter study / M. Giovannini, B. Thomas, B. Erwan [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15. — P. 1587–1593.
6. Endoscopic ultrasound elastography for the characterization of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. Lariño-Noia, I. Abdulkader [et al.] // Gastrointest. Endosc. — 2009. — Vol. 70. — P. 1101–1108.
7. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? (Preliminary results in 49 patients) / M. Giovannini, L. C. Hookey, E. Bories [et al.] // Endoscopy. — 2006. — Vol. 38. — P. 344–348.
8. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses / F. Itokawa, T. Itoi, A. Sofuni [et al.] // J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 46. — P. 843–853.
9. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases / H. Uchida, Y. Hirooka, A. Itoh [et al.] // Pancreas. — 2009. — Vol. 38, No 1. — P. 17–22.
10. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions / T. O. Hirche, A. Ignee, A. P. Barreiros [et al.] // Endoscopy. — 2008. — Vol. 40. — P. 910–917.
11. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. E. Dominguez-Munoz, I. Abdulkader [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 106, No 9. — P. 1705–1710.
12. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : guidelines of the International Association of Pancreatology / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // Pancreas. — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.
13. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabrielli [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42. — P. S381–406.
14. Janssen J. EUS-elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions / J. Janssen, E. Schlörner, L. Greiner // Gastrointest. Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. 971–978.
15. Janssen J. EUS-elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions / J. Janssen, E. Schlörner, L. Greiner // Gastrointest. Endosc. — 2007. — Vol. 65. — P. 971–978.
16. Members of the criteria committee for autoimmune pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society // J. Jpn. Pan. Soc. — 2002. — Vol. 17. — P. 585–587.
17. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses/ J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, I. Abdulkader [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, No 4. — P. 1172–1180.
18. Saffoiu A. Endoscopic ultrasound elastography — a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution / A. Saffoiu, P. Vilman // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol. 15. — P. 161–165.

УДК 616.36-007.61

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ REAL-TIME
ЭЛАСТОГРАФИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОГО
ГЕНЕЗА**

М. Б. Щербинина, Т. В. Майкова,
А. В. Семашко

Медицинский центр амбулаторного
обслуживания детей и взрослых,
Днепропетровск, Украина

УДК 616.36-007.61

**ДІАГНОСТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ REAL-TIME
ЕЛАСТОГРАФІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
РІЗНОГО ГЕНЕЗУ**

М. Б. Щербинина, Т. В. Майкова,
О. В. Семашко

Медичний центр амбулаторного
обслуговування дітей та дорослих,
Дніпропетровськ, Україна

**DIAGNOSTIC POTENTIAL
OF REAL-TIME ELASTOGRAPHY
UPON PANCREATIC
DISEASES OF DIFFERENT GENESIS**

M. B. Shcherbinina, T. V. Maykova,
A. V. Semashko

Medical Center of Ambulatory services for
children and adults, Dnepropetrovsk, Ukraine

Ключевые слова: заболевания поджелудочной железы, эластография, методика, информативность, диагностический потенциал

В Украине неуклонно растет частота заболеваний поджелудочной железы. В этой связи особую актуальность приобретает развитие статической (компрессионной) эластографии — Real-Time Elastography (RTE), повышающей информативность, чувствительность и специфичность ультразвукового метода. В статье раскрыта суть методики RTE, возможности осуществлять как качественный, так и количественный анализ эластичности ткани органа. На примерах обсуждения результатов, полученных зарубежными учеными, и данных собственных исследований, показан диагностический потенциал RTE при диффузных и очаговых поражениях поджелудочной железы.

Ключові слова: захворювання підшлункової залози, еластографія, методика, інформативність, діагностичний потенціал

В Україні неухильно зростає частота захворювань підшлункової залози. У зв'язку з цим особливу актуальність набуває розвиток статичної (компресійної) еластографії — Real-Time Elastography (RTE), що підвищує інформативність, чутливість і специфічність ультразвукового методу. У статті розкрито суть методики RTE, можливості здійснювати як якісний, так і кількісний аналіз еластичності тканини органу. На прикладах обговорення результатів, отриманих зарубіжними вченими, та результатів власних досліджень, показаний діагностичний потенціал RTE при дифузних і осередкових ураженнях підшлункової залози.

Key words: pancreatic diseases, elastography, methods, informativity, diagnostic potential

Rate of pancreatic diseases grows steadily in Ukraine. In this connection, the development of static (compressive) or Real-Time Elastography (RTE) which increases a step-up informing, sensitiveness and specificity of ultrasonic method is becoming very important. Essence of RTE methodology, possibilities to carry out both qualitative and quantitative analysis of elasticity of pancreatic tissues, is presented in the article. RTE diagnostic potential upon the diffuse and nodal pancreatic lesions is shown by using the examples of discussion of the results got from foreign scientists and our own researches.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ — ЧТО ДАЛЬШЕ?Е. Ю. Плотникова¹, А. П. Рубан², А. Д. Багмет³¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия²Городская поликлиника № 4, Ростов-на-Дону, Россия³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия**Ключевые слова****желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин, литогенность желчи**

Патология билиарного тракта является актуальной для современной медицины проблемой. В последние десятилетия, как в России, так и за рубежом, несмотря на определенные успехи терапии, связанные с появлением на фармакологическом рынке новых эффективных средств для коррекции функциональных расстройств органов пищеварения, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости желчевыводящей системы. Причем данная тенденция характеризуется устойчивостью. Так, согласно данным научного прогнозирования, заболеваемость болезнями пищеварительной системы в ближайшие 15-20 лет возрастет в мире, по крайней мере, на 30-50% за счет увеличения числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические, метаболические механизмы. Данные тенденции характерны и для патологии желчевыводящей системы. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) значительно «помолодела» и встречается не только в молодом, но и в раннем детском возрасте. Болезнь стала появляться довольно часто не только у женщин, но и у мужчин. В настоящее время показатели распространенности болезней желчевыводящих путей колеблются от 26,6 до 45,5 на 1000 населения [3].

Болезни желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (от дисфункции желчевыводящих путей до ЖКБ) являются одними из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний органов пищеварения. Свойственное им разнообразие клинических проявлений, длительность течения, затяжные обострения обуславливают частую обращаемость больных за медицинской помощью. Значение данной патологии определяется не только медицинскими, но и социальными аспектами, в связи с частой ее выявляемостью в наиболее трудоспособном возрасте и высокими показателями временной и стойкой нетрудоспособности. Ранняя диагностика и лечение заболеваний желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию — в хронический холецистит и ЖКБ, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса. Интерес к проблеме объясняется также частым вовлечением в патологический процесс смежных органов (печени, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки) и возникновением тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации [3, 6].

Наиболее распространенной формой заболевания ЖП является ЖКБ (камни в ЖП) [21]. По результатам

статистических исследований, проведенных в последние годы, ЖКБ страдают почти каждая 5 женщина и каждый 10 мужчина. Примерно у 1/4 населения старше 60 лет и 1/3 населения старше 70 лет имеются желчные камни. Известно много факторов, способствующих камнеобразованию. Мнемонические для запоминания факторы риска формирования холестериновых желчных камней являются 5F: Fat — жир (избыточный вес), Forty — сорок (возраст около или более 40 лет), Female — женщина, Fertile — фертильного возраста (эстроген, повышенный в пременопаузе, приводит к повышению уровня холестерина в желчи и снижению моторно-эвакуаторной функции ЖП) и Fair — белокурая или блондинка. Другие факторы риска включают высокое потребление жиров и углеводов, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет 2 типа и дислипидемию (повышение триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности) [20, 21]. Диета с высоким содержанием жиров и углеводов предрасполагает к формированию ожирения, что приводит к повышению синтеза холестерина, и его гиперсатурации в желчи. Тем не менее, прямой корреляции между избыточным потреблением жиров и риском ЖКБ не установлено, т. к. исследования по этому поводу дали противоречивые результаты [12]. Количество предполагаемых «пусковых механизмов» также многочисленно: нарушение равновесия в системе ферментов ГМГ-КоА-редуктазы и 7 α -гидроксилазы, регулирующих синтез холестерина и превращение его в желчные кислоты, снижение уровня цитохрома P-450, участвующего в процессах гидроксирования, изменение в содержании лизолецитина, холестерина, муцина, таурохолата и др. [1]. Не потеряла своей значимости сегодня и классическая теория литогенеза, основанная на комплексе: нарушения липидного обмена, воспаление и застой желчи [9]. ЖКБ в большинстве случаев протекает бессимптомно, клинически может проявляться симптомами [7, 18, 28]: боль в правой подреберной или эпигастральной области, иррадиирующая в правое плечо и заставляющая пациента улежться, боль не ослабевает при дефекации. Чаше боль имеет постоянный, а не схваткообразный характер. Датское исследование распространенности желчных камней указывает, что «ночная боль в правом верхнем квадранте» является самым отчетливым симптомом у мужчин, а «сильная и угнетающая боль, спровоцированная жирной пищей» является симптомом, который лучше всего коррелирует с наличием желчных камней у женщин [18].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости является методом выбора для выявления камней

в ЖП и имеет чувствительность и специфичность 95% [30]. УЗИ также с высокой точностью определяет билиарный сладж. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и холецистография являются альтернативными методами исследования при ЖКБ. Эндоскопическое УЗИ обнаруживает даже мелкие камни в ЖП (<3 мм) и может потребоваться, если результаты других исследований вызывают сомнения в диагнозе. Результаты лабораторных исследований, как правило, нормальные, если не развились осложнения. От 10 до 15% желчных камней кальцинированные и обнаруживаются при обзорной рентгенографии правого подреберья [9, 15].

В клинической практике продолжает применяться метод фракционного хроматического дуоденального зондирования [5], позволяющий не только дать характеристику самой желчи, ее литогенности, на самой ранней стадии заболевания, но и оценить функциональную способность ЖП и желчевыводящих путей. Эндоскопическую ретроградную панкреатохолецистографию (ЭРПХГ) применяют для диагностики холедохолитиаза или для исключения прочих причин механической желтухи, а также для оценки состояния протоков поджелудочной железы.

Пациенты с бессимптомной ЖКБ не требуют лечения [19]. Методом выбора при лечении ЖКБ с клиническими проявлениями в настоящее время является холецистэктомия (ХЭ). В современной билиарологии существует разногласие в подходах к лечению субклинических и асимптомных форм холелитиаза. В такой ситуации врач и больной стоят перед дилеммой: с одной стороны известно, что, чем раньше предпринято лечение, тем лучше отдаленный результат ХЭ [4]. С другой стороны, высок и процент развития послеоперационных осложнений. Соотношение риска/пользы проявляется в следующем: предположительно из 10000 пациентов с бессимптомными камнями у 200 в течение 10 лет разовьются острые осложнения с уровнем смертности в 2,5% (5 пациентов), у 100 пациентов появится острый панкреатит с 10% смертельных исходов (10 пациентов). Таким образом, 15 пациентов умрет от осложнений желчных камней. Если же все 10000 подвергнутся ХЭ, то умрет от хирургических осложнений от 10 до 50 пациентов. При этом смертельные исходы от осложнений растянутся на 10 лет [17]. Риск развития коллик у пациентов с желчными камнями, первично не вызывающими клинических симптомов, с возрастом снижается, а ХЭ не ведет к достоверному увеличению продолжительности жизни. В связи с этим больные с «немыми» камнями, не нуждаются в хирургическом лечении, а подлежат динамическому наблюдению.

Если все же ХЭ была проведена пациентам, у которых не было никаких клинических признаков ЖКБ, то в ряде случаев впоследствии у них развивается т. н. постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). Согласно опубликованным данным, у 20-30% пациентов развивается ПХЭС через несколько недель или месяцев после ХЭ [13]. Этиопатогенез этого синдрома в некоторых случаях очевиден (образование камней общего желчного протока, стриктуры холедоха, холедохолитиаз, обструктивные папиллит, стеноз панкреатического протока) [10], но есть и другие варианты, в которых не выявляются какие-либо анатомические нарушения [24]. Этот факт свидетельствует о функциональной патологии желчевыводящих путей.

Впервые ПХЭС описан в 1947 г., его признаками являются сохранение ряда симптомов, которые пациенты

испытывали до операции или их возникновение впервые. Это такие симптомы, как тошнота, метеоризм, диарея, рвота желчью, тяжесть и боли в животе, которые повторяются и/или сохраняются после ХЭ [16]. Такая симптоматика может возникать в ранний послеоперационный период, через несколько месяцев или лет. Хотя термин ПХЭС используется широко, но при этом он включает в себя непосредственно патологию билиарного тракта:

Ранний ПХЭС:

- наличие камней в пузырном протоке культи и/или общем желчном протоке;
- повреждение желчного протока/лигатуры во время операции;
- подтекание желчи.

Поздний ПХЭС:

- накопление камней в общем желчном протоке;
- стриктуры желчных протоков;
- камни и/или воспаление в пузырном протоке;
- папиллярный стеноз;
- дискинезия желчевыводящих путей.

Экстра-желчные причины, которые также могут быть связаны с ХЭ [23].

Желудочно-кишечные причины:

- острый/хронический панкреатит (и его осложнения);
- опухоли поджелудочной железы;
- гепатит;
- заболевания пищевода;
- язвенная болезнь;
- брыжеечная ишемия;
- дивертикулит;
- органические или функциональные кишечные расстройства;
- синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (до 57% после ХЭ).

Внекишечные причины:

- психиатрические и/или неврологические расстройства;
- ишемическая болезнь сердца;
- межреберные невриты;
- необъяснимые болевые синдромы.

50% этих пациентов страдают от органических панкреатобилиарных и/или желудочно-кишечных расстройств, в то время как остальные пациенты страдают от психосоматических или, не связанных с органами пищеварения, заболеваний. Кроме того, у 5% пациентов после лапароскопической ХЭ причина хронической боли в животе остается неизвестной [27]. Вероятно, из-за нозологической неопределенности, распространенность ПХЭС колеблется по данным разных авторов от очень низкой до 47% [11, 25].

Камни общего желчного или пузырного протоков являются наиболее распространенной причиной ПХЭС. Они классифицируются как «оставшиеся» после или «рецидивирующие» через два и более года после операции, соответственно [24]. Выявляются они с помощью ЭРПХГ или с помощью магнитно-резонансной динамической томографии, которая имеет чувствительность 95-100% и специфичность 88-89% при обнаружении камней в желчевыводящих протоках. [14].

Многочисленные клинические проявления абдоминального дискомфорта у больных ПХЭС можно объяснить следующим. Известно, что ЖП выполняет ряд

функций (депонирующую, эвакуаторную, концентрационную, всасывающую, секреторную, вентильную, гормональную и др.), которые обеспечивают синхронность работы сфинктерного аппарата билиопанкреатодуоденальной зоны. Утрата функционирующего органа и его физиологической роли требует времени для адаптации организма к новым условиям, связанным с исключением пузырной желчи из процессов пищеварения и изменением внешнесекреторной функции печени вследствие ХЭ. Удаление ЖП приводит к неизбежной функциональной перестройке желчевыводящей системы, затрагивающей сложный комплекс нейрогуморальных взаимоотношений, наступающих вследствие выпадения физиологической функции ЖП, и является эффективным компенсаторным механизмом, способствующим замедлению тока желчи и концентрации ее в протоках. При нарушении адаптивно-компенсаторных возможностей гепатобилиопанкреатодуоденальной системы в связи с отсутствием ЖП возникают предпосылки для прогрессирования ПХЭС. У некоторых прооперированных больных такой адаптации не происходит вовсе, и развиваются многообразные клинические проявления ПХЭС.

В практике гастроэнтеролога чаще встречается вариант ПХЭС, который протекает по типу дисфункции или дискинезии сфинктера Одди (ДСО) без анатомического стеноза. Существуют разные классификации этого синдрома, в т. ч. III Римские критерии, которые подразделяют ДСО на 3 билиарных подтипа и один панкреатический. Как правило, отчасти второй и третий билиарный подтипы, а также в некоторых случаях и панкреатический тип ДСО лечатся консервативно. Заслуживает внимания классификация Милуоки по ДСО [14], т. к. в ней определяется и этапность исследования, и способы лечения, она очень удобна как в практике хирургов, так и в практике гастроэнтерологов (таб. 1).

Мы провели исследование 54 пациентов с диагнозом ПХЭС в возрасте от 21 до 66 лет, сроки после ХЭ от 2 до 17 лет, которым была проведена ХЭ при бессимптомной ЖКБ, контрольную группу составили 35 человек без патологии билиарного тракта. Всем больным выполнялись клинические исследования, фракционное минутированное зондирование, биохимическое исследование желчи, с определением индексов литогенности, динамическое УЗИ холедоха, фиброгастродуоденоскопия, по показаниям ЭРПХГ. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004 г.), с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА и РостГМУ МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. От каждого пациента было получено информативное согласие на участие в исследовании. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$.

При фракционном дуоденальном зондировании были выявлены косвенные признаки дуоденальной гипер-

тензии у 14 пациентов (увеличение объема и напряжения порции А) ($p \leq 0,05$), недостаточность СО у 24 человек, гипертонус СО был выявлен у 1 человека, у остальных функция СО была сохранена. Только у 7 пациентов объем и напряжение порции С был в пределах нормы, у остальных эти данные были значительно выше ($p \leq 0,05$) контроля — $136,5 \pm 3,24$ мл и $34,5 \pm 0,92$ соответственно, что косвенно указывало на билиарную недостаточность. У пациентов группы ПХЭС отмечалось статистически значимое снижение желчных кислот ($p \leq 0,05$) у всех обследуемых, и снижение холестерина и билирубина ($p \leq 0,05$), индексы литогенности были изменены ($p \leq 0,05$) в сторону повышения литогенности желчи — холато-холестериновый коэффициент (ХХК) при ПХЭС был $3,99 \pm 0,11$, а в контрольной группе $10,3 \pm 0,21$. При динамическом УЗИ холедоха диаметр холедоха у всех пациентов не превышал 8 мм. На фоне коррекции препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан, пр-ва Про.Мед.ЦС Прага, Чехия) 12 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев и мебеверин (Дюспаталин, пр-ва ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS, Нидерланды) по 200 мг 2 раза в сутки в течение месяца — через 3 месяца напряжение и объем порции С статистически значимо уменьшился до $57,5 \pm 4,78$ ($p \leq 0,05$), а ХХК увеличился до $8,9 \pm 0,19$, что указывало на хорошее снижение литогенности желчи.

Механизм действия УДХК является многофакторным, при лечении пациентов с ПХЭС очень важными представляются ее холеретический и литолитический эффекты.

Холеретический эффект. УДХК является гидрофильной, в то время как многие другие желчные кислоты являются гидрофобными и, следовательно, оказывают цитотоксическое действие на гепатоциты. Эти гидрофобные желчные кислоты токсичны для гепатобилиарной системы, вызывая апоптоз, некроз и фиброз. УДХК конкурирует с доминирующими эндогенными желчными кислотами при всасывании в подвздошной кишке за счет своей гидрофильности [23]. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот. Индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждением образования и растворением холестериновых камней. УДХК увеличивает удельный вес желчных кислот в желчи, снижая ее перенасыщение холестерином, и растворяет камни [29]. УДХК не влияет на синтез холестерина, но уменьшает всасывание его в кишечнике [26]. УДХК способствует мицеллярной солюбилизации за счет образования жидкой кристаллической фазы [22]. Заслуживают внимания некоторые особенности клинического действия УДХК. Оказалось, что она четко уменьшает проявления «билиарной диспепсии», снижает частоту и выраженность приступов печеночной колики и устраняет диспепсические явления, подчас достаточно ярко представленные у таких больных с ПХЭС.

При решении вопроса о назначении миотропной терапии мы столкнулись с необходимостью применения препарата, который селективно снимал бы патологический спазм СО, при этом, не вызывая его атонии. Таким

препаратом был выбран миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид. Достоинствами препарата на основе мебеверина гидрохлорида, повлиявшими на его выбор, являлись:

- релаксирующая селективность в отношении CO, значительно, в 20-40 раз, превышающая эффект от папаверина, достигаемая за счет снижения проницаемости клеток гладкой мускулатуры для Na⁺;

- нормализующее, эукинетическое, влияние на гладкую мускулатуру кишечника, способствующее устранению функционального дуоденостаза, гиперперистальтики, спазмофилии, без развития вторичной гипотонии, за счет непрямого уменьшения оттока K⁺;

- мебеверин метаболизируется в тонкой кишке и поступает в печень, а затем в системный кровоток уже в

виде неактивного метаболита, не оказывая никакого системного эффекта.

Эффект после приема мебеверина возникает быстро (через 20-30 минут) и продолжается в пределах 12 часов, что делает возможным его двукратный прием в сутки (продолжительная форма), при этом для пожилых пациентов не требуется коррекции доз. Препарат мебеверина гидрохлорида у данных больных может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с ДСО после перенесенной ХЭ.

Таким образом, своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции ХЭ, дает возможность подобрать адекватную терапию и в результате существенно улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Таблица 1

Классификация ДСО по Милуоки

Тип	Клинические критерии	Распространенность стеноза CO (%)	Тактика лечения
I	Типичная желчная колика	65-86	Сфинктеротомия
	Функциональные пробы печени увеличены в два раза		
	Общий желчный проток расширен (диаметр ≥ 12 мм) по данным ЭРПХГ		
	Задержка пассажа контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку по данным ЭРПХГ (>45 мин)		
II	Типичная желчная колика	50	Сфинктеротомия у пациентов со стенозом CO
	Один или несколько (но не все) дополнительные критерии		
III	Только типичная желчная колика	28	Консервативное лечение

Литература

1. Ветшев П. С. Желчнокаменная болезнь / П. С. Ветшев, О. С. Шкроб, Д. Г. Бельцевич. — М. : ЗАО «Медицинская газета», 1998. — 192 с.
2. Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова. — М. : Издательство «Атмосфера», 2006. — 416 с.
3. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. — М. : Анахарсис, 2004. — 200 с.
4. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. — М. : Изд. дом ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 250 с.
5. Максимов В. А. Дуоденальное исследование / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. — М. : МГ, 1998. — 191 с.
6. Пелешук А. П. Функциональные заболевания пищеварительной системы / А. П. Пелешук, А. М. Ногаллер, Е. Н. Ревенок. — К. : Здоровье, 1985 — 200 с.
7. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review / M. Berger, J. Van-der-Velden, J. Lijmer [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35, No 1. — P. 70–76.
8. Asymptomatic Gallstone Disease / A. G. Johnson, M. Fried, G. N. J. Tytgat, J. H. Krabshuis // WGO Practice Guideline : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.worldgastroenterology.org/asymptomatic-gallstone-disease.html>
9. Bar-Meir S. Gallstones: prevalence, diagnosis and treatment / S. Bar-Meir // Isr. Med. Assoc. J. — 2001. — Vol. 3. — P. 111–113.
10. Blumgart T. M. The post-cholecystectomy patient / T. M. Blumgart, N. J. Lygidakis // The Biliary Tract / Ed. L. M. Blumgart. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1982. — P. 143–156.
11. Cholangiopancreatography: value of axial and coronal Fast Spin-Echo Fat Suppressed T2-weighted sequences / P. Boraschi, G. Braccini, R. Giloni [et al.] // Eur. J. Radiol. — 1999. — Vol. 32. — P. 171–181.
12. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease / A. Cuevas, J. F. Miquel, M. S. Reyes [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. — 2004. — Vol. 23. — P. 187–196.
13. Duca S. Sindromul biliarelor operati: profilaxie, diagnostic, tratament / S. Duca. — Cluj-Napoca : Editura Genesis, 1992. — 204 p.
14. Extrahepatic bile ducts — traumatic, postoperative, and iatrogenic abnormalities / L. Van Hoe, D. Vanbeckevoort, K. Mermuys, W. Van Steenberghe // MR cholangiopancreatography. Atlas with cross-sectional imaging correlation / Eds. L. Van Hoe, D. Vanbeckevoort, K. Mermuys, W. Van Steenberghe. — 2nd ed. — Berlin : Springer-Verlag, 2006. — P. 172–176.
15. Gallstones and gallbladder disease // University of Maryland Medical Center : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://umm.edu/health/medical/reports/articles/gallstones-and-gallbladder-disease>
16. Imaging patients with 'post-cholecystectomy syndrome': an algorithmic approach / O. A. Terhaar, S. Abbas, F. J. Thornton [et al.] // Clin. Radiol. — 2005. — Vol. 60. — P. 78–84.

17. Jørgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease : an epidemiological investigation / T. Jørgensen // *Hepatology*. — 1989. — Vol. 9, No 6. — P. 856–860.
18. Jørgensen T. Which abdominal symptoms are due to stones in the gallbladder / T. Jørgensen, L. Kay, K. Hougaard Jensen // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 106. — P. A342.
19. Kalloo A. N. Gallstones and biliary disease / A. N. Kalloo, S. V. Kantsevoy // *Prim. Care*. — 2001. — Vol. 28. — P. 591–606.
20. Marschall H. U. Gallstone disease / H. U. Marschall, C. Einarsson // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 261. — P. 529–542.
21. Mills J. C. Gastrointestinal disease / J. C. Mills, T. S. Stappenbeck, N. W. Bunnett // *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine* / Eds. S. J. McPhee, G. D. Hammer. — 6th ed. — NY : McGraw-Hill Medical, 2010. — 768 p.
22. Park Y. H. Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich biles : an in vitro study of dissolution rates and mechanisms / Y. H. Park, H. Igimi, M. C. Carey // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 87. — P. 150–158.
23. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited / G. Paumgartner, U. Beuers // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36, No 3. — P. 525–531.
24. Păun R. *Tratat de medicină internă, bolile aparatului digestiv* / R. Păun. — București : Editura Medicală, 1986. — 768 p.
25. Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography / R. Girometti, G. Brondani, L. Cereser [et al.] // *Br. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 83, No 988. — P. 351–361.
26. Salen G. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids / G. Salen, G. S. Tint, S. Shefer // *Semin. Liver Dis.* — 1990. — Vol. 10. — P. 181–190.
27. Schofer J. M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome / J. M. Schofer // *J. Emerg. Med.* Aug. — 2008. — Vol. 22. — P. 45–52.
28. Symptomatic and silent gallstones in the community / K. Heaton, F. Braddon, R. Mountford [et al.] // *Gut*. — 1991. — Vol. 32, No 3. — P. 316–320.
29. Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones / A. Stiehl, P. Czygan, B. Kommerell [et al.] // *Gastroenterology*. — 1978. — Vol. 75. — P. 1016–1020.
30. Vogt D. P. Gallbladder disease: an update on diagnosis and treatment / D. P. Vogt // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69. — P. 977–984.

УДК 616.366-003.7-089.87-0371

**ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ,
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ — ЧТО ДАЛЬШЕ?**

Е. Ю. Плотникова¹, А. П. Рубан², А. Д. Багмет³

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская поликлиника № 4,
Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

УДК 616.366-003.7-089.87-037

**ЖОВЧНОКАМ'ЯНА ХВОРОБА,
ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ — ЩО ДАЛІ?**

К. Ю. Плотнікова¹, О. П. Рубан², О. Д. Багмет³

¹Кемеровська державна медична академія, Кемерово, Росія

²Міська поліклініка № 4,
Ростов-на-Дону, Росія

³Ростовський державний медичний університет, Ростов-на-Дону, Росія

**CHOLELITHIASIS, CHOLECYSTECTOMY — WHAT
NEXT?**

Y. Y. Plotnikova¹, A. P. Ruban², A. D. Bagmet³

¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

²City polyclinic № 4, Rostov-on-Don, Russia
³Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин, литогенность желчи

Данная работа посвящена желчнокаменной болезни, холецистэктомии при бессимптомных желчных камнях. Описаны патогенетические механизмы развития постхолецистэктомического синдрома у пациентов после холецистэктомии без показаний, а также методы его диагностики. В разделе лечения постхолецистэктомического синдрома рассмотрены современные данные о применении препаратов с высоким уровнем доказательности и рекомендаций. Также в статье приводятся собственные исследования по улучшению моторно-эвакуаторных функций билиарного тракта и литогенности желчи после холецистэктомии у пациентов с желчнокаменной болезнью.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, холецистектомія, постхолецистектомічний синдром, урсодезоксихолева кислота, мебеверін, літогенність жовчі

Дана робота присвячена жовчнокам'яній хворобі, холецистектомії при безсимптомних жовчних каменях. Описано патогенетичні механізми розвитку постхолецистектомічного синдрому у пацієнтів після холецистектомії без показань, а також методи його діагностики. У розділі лікування постхолецистектомічного синдрому розглянуто сучасні дані про застосування препаратів із високим рівнем доказовості і рекомендацій. Також у статті наведено власні дослідження з поліпшення моторно-евакуаторної функції біліарного тракту і літогенності жовчі після холецистектомії у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою.

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, ursodeoxycholic acid, mebeverin, lithogenicity of the bile

Article is dedicated to the gallstones, cholecystectomy upon asymptomatic gallstones. Pathogenetic mechanisms of postcholecystectomy syndrome in patients after cholecystectomy without evidence are described, as well as the methods of its diagnostics. Current data on the use of drugs with a high level of evidence and recommendations in the treatment of postcholecystectomy syndrome are represented. Article also provides our own research on the improvement of the motor-evacuating function of the biliary tract and lithogenicity of the bile after cholecystectomy in patients with gallstone disease.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Б. Лазебник¹, А. В. Винокурова¹, Н. И. Яшина², Е. В. Быстровская¹,
Д. С. Бордин¹, Е. А. Дубцова¹, Ю. Н. Орлова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии,

²Институт хирургии им. А. В. Вишневского Министерства здравоохранения и
социального развития, Москва, Россия

Ключевые слова

**хронический панкреатит, предрак, рак поджелудочной железы, компьютерная
томография, эндоскопическая ультрасонография**

В большинстве развитых стран рак поджелудочной железы (ПЖ) занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний органов пищеварения. Пик заболеваемости приходится на 60-80 лет. У мужчин рак ПЖ занимает 4, у женщин 5 место среди причин смерти от рака [14]. Факторами риска рака ПЖ являются: употребление в пищу большого количества жиров, курение, хронический панкреатит, сахарный диабет. Если роль сахарного диабета как фактора риска рака ПЖ различными исследователями оценивается не однозначно [1], то значение хронического панкреатита (ХП) общепризнано. При ХП риск возникновения рака ПЖ выше, чем в популяции в 20 раз, а при наследственном — в 60 раз [7, 16, 17, 18]. Диагностика и лечение рака ПЖ являются одной из наиболее сложных проблем онкологии. По сводным данным зарубежных и отечественных авторов, рак ПЖ у 85-90% пациентов выявляется на терминальной стадии (нерезектабельная опухоль или отдаленные метастазы), и лишь в 10-15% случаев сохраняется возможность радикальной операции [2, 6].

Диагностика ХП строится на оценке клинической картины, данных методов визуализации ПЖ, выявлении экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [5]. Наиболее важными методами дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ являются методы визуализации: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), трансабдоминальная ультрасонография (ТУС) и эндосонография (ЭУС) [1, 10, 24]. Следует подчеркнуть, что каждого из этих отдельно выполненных исследований может быть недостаточно для постановки правильного диагноза. Своевременно диагностировать неоплазию ПЖ и определить показания к оперативному лечению позволяет комплексная оценка клинико-anamnestических данных, результатов лучевых, эндоскопических и морфологических методов исследования, дополняющих и уточняющих друг друга.

Изучение перфузионных свойств ПЖ при КТ позволяет оценить степень морфологических изменений железы. Известно, что ХП алкогольной этиологии, особенно с преимущественным поражением головки ПЖ, нередко «имитирует» рак ПЖ. Улучшить качество диагностики позволяет ЭУС с тонкоигольной биопсией и морфологической верификацией диагноза [12, 23]. Кроме того, выявление мутации KRAS в материале, полученном при тонкоигольной биопсии из панкреатической ткани, достоверно связано со злокачественным процессом [11].

Неадекватная оценка патологии может способствовать выбору неправильной тактики ведения больного: динамическое наблюдение за больным, которому показано оперативное лечение при недиагностированном опухолевом процессе, либо, напротив, расширенная панкреато-дуоденальная резекция при ХП. У больного раком ПЖ наиболее важно на предоперационном этапе определить потенци-

альную возможность резекции (резектабельность) или явные признаки нерезектабельной опухоли, что лежит в основе выбора оптимальной тактики лечения [3, 4]. Поэтому комбинированное использование КТ и ЭУС способно повысить качество диагностики, увеличить число радикальных и избежать повторных хирургических вмешательств, а также сократить алгоритм обследования больных с заболеваниями ПЖ.

Цель исследования: определение диагностической ценности компьютерно-томографического исследования и эндосонографии в оценке изменений при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования больных в институте хирургии им. А. В. Вишневского (компьютерная томография) и ЦНИИ гастроэнтерологии (ЭУС). Обследовано 375 больных, в т. ч. 179 с диагнозом ХП и 146 — с раком, локализованным в головке ПЖ (средний возраст $52,45 \pm 7,85$ года). Для оценки нормальной КТ анатомии ПЖ и окружающих структур в исследование также были включены 50 пациентов контрольной группы без патологических изменений желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1
Распределение пациентов с раком (аденокарциномой) головки ПЖ по видам оперативного вмешательства

Вид операции	Число пациентов (n=146)
Панкреатодуоденальная резекция	89
Гепатикоеюноанастомоз - в сочетании с гастроэнтероанастомозом	38 6
Гастроэнтероанастомоз	5
Торакоскопическая спланхксимпатэктомия	6
Энтероэнтероанастомоз	1
Диагностическая лапаротомия	7

89 из 146 больных раком ПЖ выполнена панкреатодуоденальная резекция, проводилось гистологическое исследование операционных препаратов, включая удаленный панкреатодуоденальный комплекс, иссеченные лимфоузлы, забрюшинную клетчатку и паравазальные нервные сплетения. У 32 оперированных больных верификация диагноза аденокарциномы головки поджелудочной железы базировалась на основании гистологического исследования лимфогенных и органных метастазов. Характер операций представлен в табл. 1.

КТ выполнялась на спиральном компьютерном томографе TOMOSCAN SR 7000 (Philips) в режиме спиральной КТ и на мультиспиральном компьютерном томографе «BRILLIANCE-64» (Philips). Эндосонографическое исследование проводилось на аппарате Fujinon EQ-530UT. Тонкоигольная биопсия проводилась в диагностически сложных случа-

ях, когда данные КТ и ЭУС были недостаточны для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета статистических программ «CSS/STATISTICA».

Результаты исследования

Клиническая картина заболевания при ХП и при раке головки ПЖ была схожей. Механическая желтуха, снижение массы тела, боли в верхней половине живота, поясничной области, экзокринная и/или эндокринная недостаточность, приступы острого панкреатита наблюдались в том и другом случае.

При анализе результатов КТ брюшной полости у лиц контрольной группы отмечено, что степень накопления контрастного вещества тканью железы в молодом возрасте характеризуется минимальным разбросом плотности, в то время как у лиц пожилого возраста этот разброс весьма выражен и зависит это от количества жировых включений в ткани железы, выраженности атеросклеротических изменений и, как следствие, степени фиброза ткани. Снижение контрастирования в нативную фазу отражает перфузионные свойства железы, повышение плотности железы в отсроченную фазу исследования указывает на наличие фиброза в ее структуре (табл. 2).

Особой формой хронического панкреатита является аутоиммунный панкреатит (АИП). Классическим КТ-признаком АИП с диффузным поражением железы является «колбасообразное» ее утолщение, слабое накопление контрастного вещества с наличием гиподенсного ободка по периферии железы. Диффузную форму АИП следует дифференцировать с острым отечным панкреатитом. Отличительной особенностью является то, что при АИП гиподенсный ободок вокруг дистальных отделов относительно равномерный шириной не более 5–7 мм, при остром панкреатите инфильтрация парапанкреатической клетчатки неравномерная, более выраженная нечеткость контуров железы. В более позднюю фазу течения острого панкреатита при формировании жидкостных скоплений в структуре обнаруживаются секвестры, состоящие из ткани железы и участков жировой клетчатки, а при присоединении инфекции, в структуре инфильтрата видны пузырьки воздуха.

Локальные поражения при АИП представлены гиподенсной или изоденсной зоной, локализующейся преимущественно в головке ПЖ. Они могут имитировать опухоль. Диагноз в этих случаях устанавливается на основании выявляемого гиподенсного ободка («хало» по периферии ткани ПЖ, повышения уровня иммуноглобулинов плазмы (IgG4), а так же по данным гистологического исследования: выраженная диффузная или очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация вокруг панкреатических протоков, перидуктальный фиброз, протоковая деструкция и облитерирующий флебит.

Диагностика очаговой формы АИП на основании данных только КТ трудна, поскольку при контрастировании участки поражения медленно повышают плотность и мало отличаются от КТ признаков рака. Отсутствие визуализации главного панкреатического протока (ГПП) так же создает диагностические трудности при этой форме АИП и требует

проведения дифференциального диагноза с формирующейся постнекротической кистой и кистозной опухолью.

В одном из наблюдений у больного АИП при КТ было обнаружено опухолевидное образование в теле железы, и в предоперационном диагнозе был указан рак ПЖ. Образование было признано нерезектабельным из-за массивных сращений и вовлечения магистральных сосудов, в связи с чем выполнена декомпрессия желчных путей с помощью гепатикоюноанастомоза. При последующей динамической КТ после курса гормональной терапии было отмечено уменьшение образования в теле ПЖ. В 2 случаях наблюдалось уменьшение с последующим исчезновением признаков воспаления на фоне консервативной стероидной терапии.

По данным ЭУС при АИП так же отмечается либо диффузное увеличение ПЖ (диффузная форма), либо очаговое образование, имитирующее опухоль (очаговая форма). Эхоструктура ПЖ гипоехогенная, с гиперэхогенными очагами фиброза и перидуктально расположенными гипоехогенными участками паренхимы, соответствующими лимфоплазмочитарной инфильтрации. Стенки ГПП утолщены, просвет неравномерно сужен перидуктальными очагами фиброза и лимфоплазмочитарной инфильтрации. Во всех наблюдаемых нами случаях выявлялось утолщение стенки общего желчного протока и увеличение размеров регионарных лимфатических узлов (рис. 1 а, б, в, г).

Тонко-игольная пункция с аспирационной биопсией и последующим цитологическим исследованием нередко малоинформативна в связи со случайным характером распределения очагов инфильтрации. Поэтому результат биопсии при получении образца ткани ПЖ без операции, может быть ложноотрицательным. Следовательно, при подозрении на АИП роль цитологического исследования ткани ПЖ в большей степени заключается в исключении опухолевого процесса, чем в доказательстве АИП.

Диагностика рака (аденокарциномы) головки ПЖ и дифференциальная диагностика с ХП по данным КТ так же имеет определенные сложности.

Главным и основным признаком аденокарциномы головки является наличие объемного образования в ее структуре. Из 146 обследованных больных, образование определялось у 119 (81,5%) больных. Размеры опухоли варьировали от 1,7 см до 15 см (в среднем $4,3 \pm 1,8$ см). В группе нерезектабельных опухолей размеры образования в среднем составляли $4,9 \pm 1,0$ см. У 27 (18,4%) больных диагностика основывалась на косвенных признаках опухоли. Таковым может служить округлая форма головки в сочетании с увеличением ее размера. При нативном исследовании не было обнаружено больших различий показателей плотности в ткани железы и опухоли, размеры которой не превышали 3 см. В артериальную фазу исследования накопление контрастного вещества в опухоли было слабое. Средние значения плотности образования составляли 55 ± 9 ед.Н. У 17 (11,6%) пациентов в эту фазу исследования по периферии образования определялся гиперконтрастный ободок. Снижение плотности в центральных отделах опухоли, соответствующее зоне вторичных фиброзных изменений (десмопластическая реакция), наблюдалось у 67 (45,8%) больных.

Таблица 2

Степень накопления контрастного препарата паренхимой ПЖ в различных возрастных категориях контрольной группы

Возраст	Фазы исследования (ед.Н)			
	нативная	артериальная	венозная	отсроченная
20–29 лет	$42 \pm 1,8$	$120 \pm 4,3$	$88 \pm 2,2$	$70 \pm 2,4$
30–39 лет	$42 \pm 2,5$	$117 \pm 5,4$	$83 \pm 3,6$	$68 \pm 1,7$
40–49 лет	$40 \pm 1,9$	$113 \pm 3,7$	$80 \pm 5,1$	$68 \pm 2,1$
50–59 лет	$36 \pm 5,1$	$100 \pm 6,2$	86 ± 7	$76 \pm 6,3$
60–75 лет	$33 \pm 4,3$	$96 \pm 8,3$	$85 \pm 7,2$	$80 \pm 9,5$

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей плотности опухоли и ткани железы в зависимости от расширения главного панкреатического протока в различные фазы контрастного усиления (n=41)

Структурные элементы	Фазы исследования, плотность (ед.Н)			
	нативная	артериальная	венозная	отсроченная
Опухоль	35±5	46±6	64±6	72±9
Неизменная ткань железы при наличии опухоли без расширения ГПП (n=10)	38±3	94±9	87±8	78±6
Неизменная ткань железы при наличии опухоли и расширения ГПП (n=31)	34±8	62±8	72±7	76±4

Была отмечена зависимость КТ картины рака головки ПЖ от степени расширения ГПП, вызванной прорастанием опухоли. Прорастание ГПП различной степени выраженности отмечено у 102 (69,8%) пациентов с протоковой аденокарциномой. В артериальную фазу исследования отмечалось пропорциональное снижение накопления контрастного вещества железой при увеличении диаметра панкреатического протока. Поступление контрастного вещества в отечную ткань замедленное и слабое. Средние значения плотности ткани железы в артериальную фазу составляли 69±8 ед.Н. На фоне «канцерогенного» панкреатита опухоль в артериальную фазу видна значительно хуже. Ее косвенные признаки являются билиарная и панкреатическая гипертензия с блоком на уровне образования. При небольшом расширении ГПП (до 4 мм), выявленном у 15 (10,2%) пациентов, атрофические изменения в дистальных отделах железы были минимальными. При расширении главного панкреатического протока до 4-7 мм, наблюдавшемся в 54 (36,9%) случаях, атрофические изменения в ткани были умеренными и выражались в ее уменьшении. Средние значения плотности ткани железы составили 92±7 ед.Н, что ниже такового в группе контроля (115 ед.Н). У 32 (21,9%) больных диаметр протока составлял 7-21 мм, показатели плотности железы и опухоли не отличались друг от друга и изменялись синхронно во все фазы контрастирования.

В группе больных с признаками «канцерогенного панкреатита» без прорастания панкреатического протока после максимального повышения в артериальную фазу исследования плотность ткани железы в венозную фазу снижалась до 85±5 ед.Н. При этом концентрация контрастного препарата в опухолевой ткани повышалась, опухоль становилась практически изоденсной относительно ткани железы. В отсроченную фазу исследования при отсутствии панкреатической гипертензии наблюдалось дальнейшее повышение накопления контрастного вещества опухолью, которая была лучше видна на фоне снижения его плотности в железе. Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что при расширении ГПП и повышении отечности ткани ухудшается визуализация образования.

Наличие сопутствующего кистозного образования в головке при аденокарциноме наблюдалось у 7 (4,7%) больных. Ее формирование было обусловлено блокированием опухолью бокового панкреатического протока и его расширением с образованием ретенционной кисты. Все кисты были расположены по периферии опухоли и головки железы.

При размерах опухоли 2-3 см в 11 (57,8%) случаях отмечалось расширение желчных протоков. У 7 больных билиарная гипертензия являлась единственным признаком наличия опухоли. У 10 (13,1%) больных косвенным признаком злокачественного поражения являлись метастазы в печень. У 3 (2,9%) пациентов с генерализацией опухолевого процесса локализованного в головке ПЖ был выявлен асцит.

Дифференциальная диагностика ХП и рака головки ПЖ

У 16 (8,9%) больных с гистологическим верифицированным ХП при КТ был ошибочно диагностирован рак головки ПЖ. Варианты локальной формы ХП, имитирующие КТ-признаки опухоли представлены в табл. 4. Таким образом, при всех вариантах ХП могут быть выявлены образования в головке ПЖ, имитирующие опухоль. При этом косвенные признаки (билиарная и панкреатическая гипертензия) имеют неспецифический характер и наблюдаются не при всех вариантах.

В раннюю фазу формирования постнекротической кисты ее содержимое имеет полужидкую консистенцию и более высокую плотность (20-25ед.Н) по сравнению с уже сформированной кистой (5-15ед.Н). Относительно высокая плотность содержимого и неомогенность структуры формирующейся постнекротической кисты могут имитировать опухоль. При динамическом наблюдении отмечается либо ее регресс, либо, вследствие аутолитических процессов и осадения взвеси в крови и гное, появляются характерные признаки кисты с последующим формированием ложной капсулы. Критерием дифференциальной диагностики формирующейся кисты и рака является отсутствие уменьшения зоны сниженной плотности в отсроченную фазу исследования в кисте (детрит).

Воспалительный процесс сегмента ткани железы

Таблица 4

Сочетание КТ признаков при различных вариантах локальной формы хронического панкреатита

Варианты хронического панкреатита n=16	КТ-признаки			
	Псевдообразование в головке	Билиарная гипертензия	Панкреатическая гипертензия	Увеличенные лимфатические узлы
Несформированные кисты (n=7)	+	-	+	+
Аутоиммунный панкреатит (n=4)	+	+	+-	-
Сегментарный панкреатит (n=2)	+	+-	-	-
Дуоденальная дистрофия (n=1)	+	-	+-	-
Парапанкреатический инфильтрат (n=2)	+	-	-	+

(сегментарный панкреатит) также может приниматься за опухоль головки. Измененная часть железы при КТ лучше видна в артериальную фазу исследования, когда градиент плотности наиболее выражен. В венозную и отсроченную фазу плотность измененной части повышается, а неизменной ткани снижается. При ретроспективной оценке КТ изображения, обращает на себя внимание треугольная форма участка воспаления с достаточно четкими контурами, не выходящая за пределы головки железы, что в последующем помогает в постановке правильного диагноза.

На наличие парапанкреатического инфильтрата указывает отсутствие панкреатической гипертензии при больших размерах образования, наличие сформированной постнекротической кисты в дистальных отделах железы и отек жировой клетчатки вокруг образования.

При гистоморфологическом исследовании 12 (14,1%) микропрепаратов была выявлена резко выраженная дисплазия протокового эпителия. В 15 (8,7%) случаях отмечены атипичные изменения на фоне выраженной клеточной деструкции, которые были расценены как микроскопическая картина протоковой аденокарциномы (*in situ*). При динамическом КТ исследовании может быть наблюдаться появление мягкотканного компонента при развивающейся билиарной гипертензии. Мягкотканная структура на фоне наличия конкрементов в ткани железы, деформирующая головку ПЖ расценивалась, как опухоль, которая впоследствии подтвердилась при гистологическом исследовании.

В табл. 5 приведены наиболее часто встречаемые признаки, выявленные при ХП и аденокарциноме головки ПЖ. Наличие градиента плотности между измененной и неизменной тканью железы при отсутствии панкреатической гипертензии более характерно для аденокарциномы головки ПЖ ($p < 0,05$), в то время как при ХП он менее выражен или отсутствует. Расширение главного панкреатического протока в равной степени может наблюдаться при аденокарциноме и ХП, однако наличие кальцинатов и стриктур, проявляющихся изменением диаметра ГПП, скорее указывает на воспалительный характер заболевания.

ЭУС дает дополнительные возможности дифференциальной диагностики опухолей головки ПЖ и псевдотуморозного панкреатита. Чувствительность, специфичность и точность ЭУС в диагностике ХП составляют 80%, 86% и 84% соответственно [19]. Диагноз ХП по данным ЭУС базируется на количественной оценке эхографических критериев патологических изменений ГПП и паренхимы ПЖ [8, 9].

Признаками ХП являются следующие патологические изменения (рис. 2 а, б, в):

- неомогенная эхоструктура паренхимы железы,

повышенная лобулярность (усиление дольчатости структуры — дольки до 2-5мм);

- кисты (округлые анэхогенные структуры более 2мм);
- расширение ГПП;
- извитой ход и нерегулярный контур ГПП;
- гиперэхогенная стенка протока;
- утолщение и повышение эхогенности стенки ГПП;
- внутрипротоковые эхогенные образования с акустическими тенями и без них;

- наличие кальцификатов с акустическими тенями.

Для псевдотуморозного панкреатита более характерен однородный очаг пониженной эхогенности округлой формы с четкими границами. Паренхима ПЖ значимо чаще имеет лобулярное или дольчатое строение с повышенной эхогенности септами с четкими контурами.

ЭУС позволяет визуализировать опухоли небольших размеров (менее 3 см). Обычно они являются гипоехогенными однородными с округлой формой, четкими контурами, отличимыми от окружающей паренхимы (рис. 3) [21]. Информативность исследования многократно повышается возможностью проведения тонкоигольной биопсии под УЗ контролем с последующим гистологическим, цитологическим исследованием аспирационного материала (рис. 4, 5). По данным литературы, чувствительность ЭУС-ТИП достигает 80-90%, специфичность 95-100%, диагностическая точность — 90-95%. При этом отрицательное предсказательное значение составляет 55%, что не позволяет исключить наличие ракового поражения при отрицательных данных биопсии [13, 15, 22, 25].

В заключение необходимо отметить, что дифференциально-диагностические критерии рака и ХП основаны на наличии прямых и косвенных признаков. Прямым КТ признаком опухоли является наличие гиподенсного образования в структуре головки железы, к косвенным признакам относятся расширение общего желчного протока с резким сужением его на уровне образования, равномерное расширение главного панкреатического протока, сочетанное расширение обоих протоков, прорастание опухолью магистральных сосудов, метастатическое поражение печени. Прямым КТ признаком ХП является наличие кальцинатов в структуре ткани железы и в панкреатическом протоке. Косвенными признаками ХП при отсутствии кальцинатов являются неравномерное расширение главного панкреатического протока и портальная гипертензия, умеренно выраженная билиарная гипертензия. КТ исследование является высокочувствительным методом в диагностике аденокарциномы и хронического панкреатита с преимущественным

Таблица 5

Основные дифференциально-диагностические КТ признаки аденокарциномы и хронического панкреатита головки поджелудочной железы

Признаки	Аденокарцинома n=146	Хронический панкреатит n=171
Прямые	образование в структуре	кальцинаты
Косвенные		
Расширение панкреатического протока - равномерное - неравномерное	115 (87,7%) 3 (2,2%)	13 (7,6%) 135 (78,9%)
Градиент плотности между измененной и неизменной тканью железы в артериальную фазу исследования (плотность, ед.Н) -при расширении ГПП -без расширения ГПП	62±8 94±9	64±12 74±7
Портальная гипертензия	27 (20,6%)	93 (57%)
Билиарная гипертензия -резкое сужение диаметра -постепенное сужение диаметра	117 (89,3%) 103 (78,6%) 15 (11,4%)	34 (19,8%) 5 (2,9%) 29 (16,9%)

поражением головки поджелудочной железы. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо проводить комплексный анализ всех лабораторных и инструментальных методов, в т. ч. ЭУС с тонкоигольной биопсией, в сочетании с оценкой клинической картины. ЭУС является малоинвазивным, эффективным и безопасным методом

диагностики и дифференциальной диагностики патологии ПЖ. Метод позволяет провести тонкоигольную биопсию образования, гистологическое и иммуногистохимическое исследование, что повышает точность диагностики до 94%, и позволяет определиться в выборе дальнейшей тактики лечения.



Рис. 1а



Рис. 1б

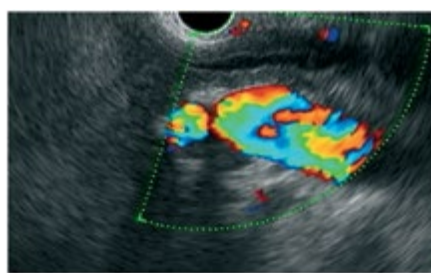


Рис. 1в



Рис. 1. Эхографическая картина аутоиммунного панкреатита (ЭУС)

а) Очаговое образование ПЖ, имитирующее опухоль (очаговая форма). Эхоструктура ПЖ гипоехогенная, с гиперэхогенными очагами фиброза и перидуктально расположенными гипоехогенными участками паренхимы. Перидуктально расположенные гипоехогенные участки паренхимы ПЖ
б) Неравномерное сужение ГПП с утолщением стенки
в) Утолщение стенки ОЖП
г) Увеличение размеров регионарных лимфатических узлов



Рис. 2а

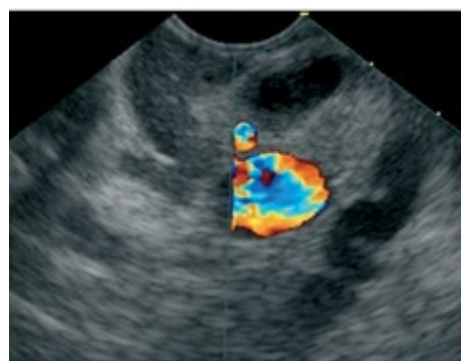


Рис. 2б



Рис. 2в

Рис. 2. Эхографическая картина хронического панкреатита (ЭУС)

а) Неомогенная эхоструктура паренхимы железы, повышенная лобулярность (усиление дольчатости структуры — дольки до 2-5 мм)
б) Расширение ГПП более 3 мм в области головки ПЖ, извитой ход и нерегулярный контур
в) Внутрипротоковые эхогенные образования с акустическими тенями и без них



Рис. 3. Эхографическая картина хронического панкреатита (ЭУС)

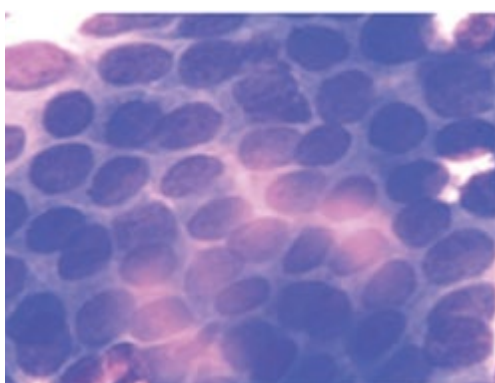


Рис. 4. Цитологическая картина хронического панкреатита

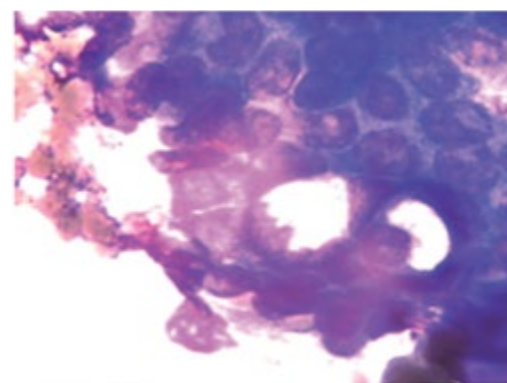


Рис. 5. Цитологическая картина хронического панкреатита

Литература

1. Диагностика и хирургическое лечение рака поджелудочной железы. / N. Hüser, V. Assfalg, D. Hartman [et al.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 102–111.
2. Путов Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьев, Н. Ю. Коханенко. — М.: Питер, 2005. — 396 с.
3. Рак поджелудочной железы: некоторые вопросы диагностики и лечения (сообщение 1) / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Е. Б. Миронова, Н. В. Севастьянова // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 5. — С. 19–22.
4. Рак поджелудочной железы: некоторые вопросы диагностики и лечения (сообщение 2) / Г. К. Жерлов, А. П. Кошель, С. С. Клоков [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. — 2010. — № 9. — С. 45–48.
5. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11 съездом НОГР 2 марта 2011 г. на заседании Российского панкреатического клуба) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 122–129.
6. Хронический псевдотуморозный панкреатит. Возможности дифференциальной лучевой диагностики / Г. Г. Кармазановский, В. А. Кубышкин, В. А. Вишневецкий [и др.] // Материалы I Конгресса Московских хирургов «Неотложная и специали-

зированной помощи». Москва, 19–21 мая 2005 г. — М., 2005. — С. 300.

7. Bartosch-Härlid A. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease / A. Bartosch-Härlid, R. Andersson // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10, No 4. — P. 423–428.

8. Catalano M. F. Diagnosis of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasonography / M. F. Catalano, J. E. Geenen // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30, Suppl. 1. — P. A111–115.

9. Chang K. J. State of the art lecture: endoscopic ultrasound (EUS) and FNA in pancreatico-biliary tumors / K. J. Chang // *Endoscopy.* — 2006. Vol. 38, Suppl. 1. — P. S56–60.

10. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT / Y. L. Bronstein, E. M. Loyer, H. Kaur [et al.] // *AJR.* — 2004. — Vol. 182, No 3. — P. 619–623.

11. EUS-FNA mutation analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer / A. Khalid, J. Dewitt, N. P. Ohori [et al.] // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 482–486.

12. Frazee R. C. Endoscopic ultrasound for peripancreatic masses / R. C. Frazee, H. Singh, R. A. Erickson // *Am. J. Surg.* — 1997. — Vol. 174, No 6. — P. 596–598.

13. Hawes R. H. Indication for EUS-directed FNA / R. H. Hawes // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30, Suppl. 1. — P. A155–157.

14. Krejs G. J. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors / G. J. Krejs // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28, No 2. — P. 355–358.

15. Levy M. J. Chronic pancreatitis focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? / M. J. Levy, M. J. Wiersema, S. T. Chari // *Autoimmune pancreatitis.* — *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. S3–35.

16. Lilley M. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience / M. Lilley, D. Gilchrist // *Can. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18, No 1. — P. 17–21.

17. McKay C. J. Chronic inflammation and pancreatic cancer / C. J. McKay, P. Glen, D. C. McMillan // *Clinical Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 22, No 1. — P. 65–73.

18. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate [et al.] // *Clinical Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 24, No 3. — P. 349–358.

19. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin / M. J. Wiersema, R. N. Hawes, G. A. Lehman [et al.] // *Endoscopy.* — 1993. — Vol. 25. — P. 555–564.

20. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus / Y. Ogawa, M. Tanaka, K. Inoue [et al.] // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94, No 9. — P. 2344–2349.

21. Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? / H. Maguchi, K. Takahachi, M. Osanai [et al.] // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. S148–152.

22. Small pancreatic lesions: is there need for EUS-FNA preoperatively? What to do with the incidental lesions? / H. Maguchi, K. Takahachi, M. Osanai [et al.] // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. S148–152.

23. Suits J. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses / J. Suits, R. Frazee, R. A. Erickson // *Arch. Surg.* — 1999. — Vol. 134, No 6. — P. 639–642.

24. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis / S. Bipat, S. S. Phoa, O. M. van Delden [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2005. — Vol. 29, No 4. — P. 438–445.

25. Use of samples from endoscopic ultrasound-guided 19-gauge fine-needle aspiration in diagnosis of autoimmune pancreatitis / T. Iwashita, I. Yasuda, S. Doi [et al.] // *Linical Gastroenterology and Hepatology.* — 2012. — Vol. 3. — P. 316–322.

УДК 616.37-002.2+616.37-006

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. Б. Лазебник¹, Л. В. Винокурова¹,
Н. И. Яшина², Е. В. Быстровская¹,
Д. С. Бордин¹, Е. А. Дубцова¹, Ю. Н. Орлова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии,

²Институт хирургии им. А. В. Вишневского
Министерства здравоохранения и
социального развития, Москва, Россия

УДК 616.37-002.2+616.37-006

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ І РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Л. Б. Лазебник¹, Л. В. Винокурова¹,
Н. І. Яшина², Є. В. Бистровська¹, Д. С. Бордин¹,
Є. А. Дубцова¹, Ю. Н. Орлова¹

¹Центральний науково-дослідний інститут гастроентерології,

²Інститут хірургії ім. О. В. Вишневського
Міністерства охорони здоров'я і
соціального розвитку, Москва, Росія

CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER

L. B. Lazebnik¹, L. V. Vinokurova¹, N. I. Yashina²,
E. V. Bystrovskaya¹, D. S. Bordin¹,
E. A. Dubtsova¹, Y. N. Orlova¹

¹Central Research Institute of
Gastroenterology,

²Institute of Surgery n. a. A. V. Vishnevsky
of the Ministry of Health and Social
Development, Moscow, Russia

Ключевые слова: хронический панкреатит, предрак, рак поджелудочной железы, компьютерная томография, эндоскопическая ультрасонография

Рак поджелудочной железы занимает одно из ведущих мест в заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний органов пищеварения. В статье проводится анализ возможностей современных методов диагностики рака поджелудочной железы и дифференциальной диагностики рака и хронического панкреатита: компьютерной томографии и эндоскопической ультрасонографии. Отмечено, что компьютерная томография является высокочувствительным методом диагностики аденокарциномы и хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. Показано, что для верификации диагноза необходим комплексный анализ всех лабораторных и инструментальных методов, в т. ч. эндоскопической ультрасонографии с тонко-игольной пункцией и последующим цитологическим исследованием.

Ключові слова: хронічний панкреатит, передрак, рак підшлункової залози, комп'ютерна томографія, ендоскопічна ультрасонографія

Рак підшлункової залози займає одне з провідних місць у захворюваності і смертності серед онкологічних захворювань органів травлення. У статті проводиться аналіз можливостей сучасних методів діагностики раку підшлункової залози і диференціальної діагностики раку і хронічного панкреатиту: комп'ютерної томографії та ендоскопічної ультрасонографії. Відзначено, що комп'ютерна томографія є високочутливим методом діагностики аденокарциноми і хронічного панкреатиту з переважним ураженням головки підшлункової залози. Показано, що для верифікації діагнозу необхідний комплексний аналіз усіх лабораторних та інструментальних методів, у тому числі ендоскопічної ультрасонографії з тонко-голкової пункциєю і наступним цитологічним дослідженням.

Key words: chronic pancreatitis, precancer, pancreatic cancer, computed tomography, endoscopic ultrasonography

Pancreatic cancer takes one of the leading places in the morbidity and mortality among the cancer of the digestive system. Article analyzes the possibilities of modern methods of diagnosis of pancreatic cancer and differential diagnostics of cancer and chronic pancreatitis: computed tomography and endoscopic ultrasonography. It is noted that computed tomography is a highly sensitive method of diagnosis of pancreatic cancer and chronic pancreatitis with a primary lesion of the pancreatic head. It is shown that verification of the diagnosis requires a comprehensive analysis of all laboratory and instrumental techniques, including endoscopic ultrasonography with fine-needle puncture and further cytological research.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МОКСИФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ КИСТАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Овсянкин¹, А. А. Мартинович², С. А. Герасимов¹, П. В. Резник¹

¹Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

²НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Статья опубликована в журнале Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. —

2011. — № 3. — С. 255-260.

Ключевые слова

моксифлоксацин, киста, концентрация, панкреатит, фармакокинетика

Введение

Кисты поджелудочной железы (КПЖ) являются поздними осложнениями острого или хронического панкреатита, влияющими на тяжесть состояния пациентов, увеличивающими продолжительность госпитализации больных в связи с возможным развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения. В результате хронического панкреатита КПЖ развиваются у 20–40% больных [4, 5], а при остром панкреатите — в 5,1% случаев [14, 27].

Инфицированные КПЖ, абсцессы поджелудочной железы и инфицированный панкреонекроз — разные по тяжести, течению, исходу и тактике лечения поздние инфекционные осложнения панкреатита, развивающиеся со 2–3-й недели заболевания [17, 22, 29, 34].

От 15 до 50% всех КПЖ, развившихся в результате острого и хронического панкреатита, являются инфицированными [2, 3, 10, 18, 19, 25, 33, 35]. Пациенты с инфицированными КПЖ обычно не предъявляют жалоб, указывающих на септический характер заболевания, в то время как больные с инфицированными некрозами и панкреатогенными абсцессами находятся в тяжелом состоянии, требующим немедленной коррекции. Летальность у больных с инфицированными КПЖ составляет 6–9%, при панкреатогенных абсцессах — 18–25%, а у пациентов с инфицированными панкреонекрозами достигает 48% [18, 19].

Инфекционные осложнения КПЖ в структуре всех осложнений, связанных с КПЖ, являются наиболее частыми, инфицирование может произойти спонтанно или в результате диагностических манипуляций. К факторам инфицирования КПЖ относятся инвазивные методы диагностики и лечения, среди которых такие распространенные манипуляции, как ретроградная холангиопанкреатография [6, 9, 11, 24] и пункция под ультразвуковым контролем с аспирацией содержимого или последующим дренированием, причем в ряде случаев происходит суперинфицирование КПЖ [11, 13, 20, 22, 24, 29].

По данным литературы, микробиологическая картина всех видов инфекционных осложнений острого и хронического панкреатита достаточно сходна и представлена преимущественно грамотрицательной кишечной микрофлорой, наиболее часто

— *Escherichia coli* [6, 16, 17, 19, 29, 30, 36]. Однако из инфицированных КПЖ достаточно часто могут выделяться и другие представители семейства, такие как *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* и др., а также грам(–) и грам(+) анаэробы, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* [19, 36]. Более 50% КПЖ инфицированы смешанной флорой [24]. В литературе встречаются единичные сообщения о выделении MRSA из панкреатических абсцессов [7], микобактерий туберкулеза [28] и ассоциации *Haemophilus influenzae* и *Eikenella corrodens* [12, 15].

Инфекционные осложнения, связанные с КПЖ, представляют серьезную проблему из-за отсутствия единых стандартов антибактериальной терапии и профилактики с учетом фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков. Для проведения адекватной, комбинированной с хирургическим вмешательством, антибактериальной терапии инфицированных КПЖ и профилактики инфицирования КПЖ при хирургических вмешательствах недостаточно руководствоваться чувствительностью выделенного или предполагаемого микроорганизма к антибиотикам. И естественно, при этом назначаемый антибактериальный препарат должен создавать в ткани, секрете и содержимом КПЖ эффективные подавляющие концентрации [8]. Имипенем, меропенем и фторхинолоны (ФХ) II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин), наиболее часто используемые для профилактики инфекционных осложнений в лечении острого панкреатита, имеют одни из самых высоких показателей проникновения в ткань поджелудочной железы [8, 31]. В целом, карбапенемы потенциально перекрывают весь спектр наиболее вероятных возбудителей инфекций КПЖ, но ФХ имеют перед ними такие преимущества, как более низкая стоимость и возможность перорального приема. Однако ранние ФХ значительно уступают по широте спектра активности в отношении ряда потенциальных возбудителей (грамположительной флоры и анаэробов) фторхинолонам IV поколения (моксифлоксацин) [1, 21]. Кроме того, моксифлоксацин (МОКС) имеет более удобную кратность дозирования; кроме того, есть данные о хорошем проникновении препарата в ткань поджелудочной железы животных и человека [23,

26, 32]. Что касается фармакокинетики МОКС в КПЖ, то в литературе подобные данные отсутствуют.

Целью данного исследования явилась оценка концентрации МОКС после однократного внутривенного введения в плазме крови и содержимом КПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), полученных при операционном вмешательстве или инвазивных диагностических процедурах.

Материалы и методы

В исследование было включено 27 пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным КПЖ, от которых получено 28 образцов содержимого кист и 27 образцов плазмы крови. Клинический материал получали через три часа после однократного внутривенного введения 400 мг оригинального препарата МОКС. Взятие крови проводилось из вены. Аспират содержимого КПЖ получали путем чрезкожной пункции под контролем УЗИ (10 пациентов), во время операции внутреннего дренирования (11 пациентов) и операции цистэктомии плазменным скальпелем (6 пациентов).

Концентрации МОКС устанавливались методом обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для разделения анализируемых компонентов применялась хроматографическая колонка Symmetry C18 (3,9×150 мм) и подвижная фаза, состоящая из 15% ацетонитрила, 85% 50 мМ хлорида аммония, 7 мМ тетрабутиламмония гидроксида (рН 3,0 с помощью лимонной кислоты). Использовался изократический режим со скоростью потока 1 мл/мин. Флуоресцентная детекция проводилась с активизацией при 287 нм и эмиссией при 465 нм, в качестве внутреннего стандарта использовался гемифлоксацин. Клинические образцы приготавливались путем разведения плазмы крови или жидкости КПЖ равным количеством ацетонитрила, полученный после центрифугирования супернатант разводился двойным объемом воды.

Достоверность метода была подтверждена добавлением контролей качества, анализ которых выявил аккуратность и точность приготовления образцов с погрешностью не более 3%. Для каждого сета независимо готовились два контроля качества с концентрацией моксифлоксацина 4 мкг/мл (SQC1) и 0,125 мкг/мл (SQC2). Они включались в анализ в произвольном порядке наряду с калибраторами и опытными образцами. Для получения SQC1 30 мкл исходного раствора моксифлоксацина добавляли в 970 мкл воды, 10 мкл полученного раствора добавляли к 110 мкл «чистой» плазмы. Для получения SQC2 1 мкл исходного раствора моксифлоксацина добавляли в 1000 мкл воды, 10 мкл полученного раствора добавляли к 110 мкл «чистой» плазмы. Далее 89 мкл исходного раствора гемифлоксацина добавляли в 910 мкл воды, по 10 мкл данного раствора добавляли к каждому контролю качества (итоговая концентрация гемифлоксацина — 11 мкг/мл). Полученные образцы подвергались пробоподготовке. Выявленные значения концентраций сравнивались с теоретическими (табл. 1).

Для определения концентрации моксифлоксацина в образцах использовались серии из 6 калибровочных уровней, полученных методом двойных

разведений. Для их приготовления 55 мкл исходного раствора аналитического стандарта разводили в 945 мкл воды. 10 мкл данного раствора добавляли в пробирку с 210 мкл плазмы крови и перемешивали (калибровочный уровень 1). 110 мкл полученного калибровочного уровня переносили в следующую пробирку со 110 мкл плазмы (калибровочный уровень 2) и т.д. до 6-й пробирки. Из последней пробирки 110 мкл раствора удалялись. Для учета потерь моксифлоксацина в результате связывания с белками крови и осаждения в процессе пробоподготовки в каждый калибровочный уровень был добавлен внутренний стандарт качества — гемифлоксацин. Он был получен разведением 89 мкл исходного раствора аналитического стандарта в 910 мкл воды. 10 мкл данного раствора было добавлено к каждому калибровочному уровню. Полученные образцы подвергались пробоподготовке. Расчет потерь моксифлоксацина производился пропорционально потерям внутреннего стандарта. Таким образом, были получены калибровочные уровни с известной концентрацией моксифлоксацина и гемифлоксацина (табл. 2). Калибровка была линейна в диапазоне концентраций 0,125–4 мг/л, при коэффициенте корреляции $\geq 0,9998$.

Результаты и обсуждение

Для расчета концентрации моксифлоксацина использовали невзвешенную линейную регрессию для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации моксифлоксацина в калибровочных уровнях. Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения Millennium v2.1. Анализ калибровочных стандартов проводился ежедневно для каждой группы образцов. Отклонение полученной концентрации от теоретической (в %) регистрировалось для всех калибровочных точек (табл. 3).

Концентрация МОКС в содержимом КПЖ больных ХП составила 0,04–1,98 мг/л ($\text{mean} \pm \text{SD}$ 0,57 $\pm$ 0,41) (табл. 4). Соответствующие концентрации МОКС в плазме крови составили 0,86–2,45 мг/л ($\text{mean} \pm \text{SD}$ 1,67 $\pm$ 0,39). Концентрация моксифлоксацина в содержимом КПЖ через 3 часа после внутривенного введения 400 мг препарата была, как правило, ниже таковой в плазме крови, однако выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства бактериальных патогенов, установленной Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST). При культуральном исследовании содержимого КПЖ роста патогенной микрофлоры выявлено не было. Кроме того, у всех оперированных пациентов, получавших МОКС, отсутствовали признаки инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

С учетом того, что концентрация МОКС в содержимом КПЖ превышает показатели МПК для большинства возбудителей инфекционных осложнений, связанных с КПЖ, МОКС потенциально может быть эффективен при проведении периоперационной профилактики и терапии у пациентов с хроническим панкреатитом, осложненным кистообразованием. Причем в отличие от офлоксацина и ципрофлоксацина введение МОКС не нужно сочетать с введением метронидазола, так как препарат обладает собственным выраженным антианаэробным эффектом.

Таблица 1

Измеренная концентрация МОКС в приготовленных контролях качества

День	Измеренная концентрация, мкг/мл	
	контроль 1	контроль 2
1-й	4,135	0,140
2-й	4,091	0,144
Теоретическая концентрация	4,036	0,134
Макс. отклонение, %	2,453	7,138

Таблица 2

Концентрация аналитических стандартов в калибровочных уровнях

Калибраторы	Концентрация моксифлоксацина, мкг/мл	Концентрация гемифлоксацина, мкг/мл
Уровень 1	4	11
Уровень 2	2	11
Уровень 3	1	11
Уровень 4	0,5	11
Уровень 5	0,25	11
Уровень 6	0,125	11

Таблица 3

Параметры линейной регрессии и процентные отклонения для индивидуальных калибровочных точек, использованных для оценки концентрации МОКС

День	Показатели линейной регрессии*			Реальная концентрация моксифлоксацина (в мкг/мл)/% отклонения калибровочных точек от теоретической концентрации					
	R2	Slope	Intercept	уровень 1	уровень 2	уровень 3	уровень 4	уровень 5	уровень 6
1-й	0,999637	1,959287	-0,021912	3,990	2,011	1,004	0,488	0,255	0,124
2-й	0,998796	1,946248	-0,015045	4,011	2,067	0,996	0,493	0,239	0,128
Теоретическая концентрация				4,036	2,018	1,009	0,505	0,252	0,126
Макс. отклонение, %				1,145	2,423	1,288	3,366	5,159	1,587

Примечание. * Уравнение линейной регрессии: отклик детектора Slope × конц. (мкг/мл) + Intercept; R2 — коэффициент детерминации.

Таблица 4

Концентрации моксифлоксацина в биологических образцах

Моксифлоксацин		Моксифлоксацин	
№ образца	мкг/мл	№ образца	мкг/мл
Moxi_1a	0,618	Moxi_14b	2,019
Moxi_1b	1,478	Moxi_15a	0,299
Moxi_2a	0,625	Moxi_15b	1,718
Moxi_2b	1,985	Moxi_16a	0,286
Moxi_3a	0,594	Moxi_16b	1,297
Moxi_3b	1,491	Moxi_17a	0,417
Moxi_4a	0,718	Moxi_17b	1,704
Moxi_4a	1,3	Moxi_18a	0,548
Moxi_4b	0,339	Moxi_18b	0,864
Moxi_5a	0,17	Moxi_19a	0,489
Moxi_5b	1,488	Moxi_19b	2,448
Moxi_6a	0,265	Moxi_20a	1,981
Moxi_6b	1,536	Moxi_20b	1,783
Moxi_7a	0,339	Moxi_21a	0,517
Moxi_7b	0,86	Moxi_21b	1,799
Moxi_8a	0,483	Moxi_22a	0,692
Moxi_8b	1,508	Moxi_22b	1,102
Moxi_9a	0,163	Moxi_23a	0,036
Moxi_9b	0,878	Moxi_23b	2,025
Moxi_10a	0,381	Moxi_24a	0,979
Moxi_10b	1,831	Moxi_24b	2,189
Moxi_11a	0,714	Moxi_25a	1,146
Moxi_11b	1,583	Moxi_25b	1,417
Moxi_12a	0,549	Moxi_26a	1,086
Moxi_12b	2,444	Moxi_26b	1,67
Moxi_13a	0,127	Moxi_27a	0,082
Moxi_13b	1,634	Moxi_27b	1,807
Moxi_14a	0,726		

Литература

1. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / H. G. Berger, B. Rau, R. Isenmann [et al.] // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 10–19.
2. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2379–2400.
3. Baron T. H. Acute necrotizing pancreatitis / T. H. Baron, D. E. Morgan // *N. Eng. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1412–1417.
4. Borman P. C. Chronic pancreatitis / P. C. Borman, I. J. Beckingham // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 322. — P. 660–663.
5. Dunkin B. J. Ultrasound-direct percutaneous endoscopic cyst-gastrostomy for the treatment of a pancreatic pseudocyst / B. J. Dunkin, J. L. Ponsky, J. C. Hale // *Surg. Endosc.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1426–1429.
6. Frommeyer L. Iatrogenic Candida infection in pancreatic pseudocyst / L. Frommeyer, P. Bih, H. A. Schmidt-Wilke // *Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 29. — P. 392–394.
7. Gopal Rao G. Linesolid levels in pancreatic abscess / G. Gopal Rao, A. Steiger // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2001. — Vol. 7. — P. 269.
8. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics / M. Büchler, P. Malfertheiner, H. Friess [et al.] // *Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 103. — P. 1902–1908.
9. Internal drainage of infected pancreatic pseudocysts: safe or sorry? / D. Boerman, T. M. Van Gulic, H. Obertop, D. J. Gouma // *Dig. Surg.* — 1999. — Vol. 16. — P. 501–505.
10. Isenmann R. Natural history of acute pancreatitis and the role of infection / R. Isenmann, H. G. Berger // *Bailliere's best practice & research.* — 1999. — Vol. 13. — P. 291–301.
11. Kolvenbach H. Infected pancreatic necrosis possibly due to combined percutaneous aspiration, cystogastric pseudocyst drainage and injection of a sclerosant / H. Kolvenbach, A. Hirner // *Endosc.* — 1991. — Vol. 2. — P. 102–105.
12. Ljubicic N. Inflamed pancreatic pseudocysts: optimization of pseudocysts fluid culture technique / N. Ljubicic, A. Bilic // *Zeitschrift für Gastroenterologie.* — 1993. — Vol. 3. — P. 198–200.
13. Long term results of percutaneous catheter drainage of pancreatic pseudocysts / E. Criano, A. A. De Stefano, T. M. Weiner, P. F. Jaques // *Surg. Gynecol. Obstetrics.* — 1992. — Vol. 4. — P. 293–298.
14. Lumsden A. Secondary pancreatic infection / A. Lumsden, E. L. Bradley // *Surg. Gynecol. Obstetrics.* — 1990. — Vol. 170. — P. 459–467.
15. Lutwick L. I. Pancreatic abscess with *Haemophilus influenzae* and *Eikenella corrodens* // *J. Am. Medical Association.* — 1976. — Vol. 236. — P. 2091–2092.
16. Mandell G. L. Principles and practice of infectious diseases / G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin. — 7th ed. — Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone, 2010.
17. Natural course of acute pancreatitis / H. G. Berger, B. Rau, J. Mayer, U. Pralle // *World J. Surg.* — 1997. — Vol. 21. — P. 130–135.
18. O'Malley V. P. Pancreatic pseudocysts: cause, therapy, and results / V. P. O'Malley, J. P. Cannon, R. G. Postier // *Am. J. Surg.* — 1985. — Vol. 150. — P. 680–682.
19. Pancreatic concentration of cefepime / R. Delcenserie, M. P. Dellion-Loziquez, T. Yzet [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — Vol. 47. — P. 711–713.
20. Pancreatic fluid collections: diagnostic and therapeutic implications of percutaneous drainage guided by ultrasound / E. Malecka-Panas, A. Juszynski, J. Chrzastek [et al.] // *Hepato-Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 45. — P. 873–878.
21. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms / B. Gloor, C. A. Müller, M. Worni [et al.] // *Arch. Surg.* — 2001. — Vol. 136. — P. 592–596.
22. Pancreatic abscesses / P. Kothaj, P. Melus, L. Marco, A. Pelikan // *Bratislavske Lekarske Listy.* — 1995. — Vol. 96. — P. 250–253.
23. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose / R. Wacke, S. Forster, U. Adam [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006. — Vol. 58. — P. 994–999.
24. Percutaneous drainage of infected pancreatic pseudocysts / S. G. Gerzof, W. C. Johnson, A. H. Robbins [et al.] // *Arch. Surg.* — 1984. — Vol. 119. — P. 888–893.
25. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases / E. VanSonnenberg, G. R. Wittich, G. Casola [et al.] // *Radiol.* — 1989. — Vol. 170. — P. 757–761.
26. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: tissue distribution in male rats / H. M. Siefert, C. Kohlsdorfer, W. Steinke [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 61–67.
27. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis — incidence and natural history / A. Maringhini, R. Uomo, R. Patti [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1669–1673.
28. Radiology of pancreatic tuberculosis: a report of three cases / D. Takhtani, S. Gupta, K. Suman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 9. — P. 1832–1834.
29. Secondary pancreatic infections: are they distinct clinical entities? / I. J. Fedorac, T. C. Ko, G. Djuricin [et al.] // *Surg.* — 1992. — Vol. 112. — P. 824–830.
30. Singer M. V. Non-surgical therapy of pancreatitis complications (pseudocyst, abscesses, stenoses) / M. V. Singer, K. Forssmann // *Schweizerische Rundschau Fur Medizin Praxis.* — 1994. — Vol. 83. — P. 865–869.
31. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis / U. Adam, S. Herms, U. Werner [et al.] // *Infection.* — 2001. — Vol. 29. — P. 326–331.
32. The penetration of moxifloxacin into the pancreas of male rats in experimental acute necrotizing pancreatitis / R. Wacke, S. Park, R. G. Mundkowski [et al.] // *Chemother.* — 2003. — Vol. 49. — P. 167–171.
33. The therapy of acute pancreatitis. General guidelines / M. Runzi, P. Layer, M. W. Buchler [et al.] // *Zeitschrift für Gastroenterologie.* — 2000. — Vol. 38. — P. 571–581.
34. Trinidad E. E. Pancreatic abscess and infected pseudocyst / E. E. Trinidad, C. H. Ramirez-Ronda // *Boletin de la Asociación Médica de Puerto Rico.* — 1994. — Vol. 86. — P. 68–70.
35. Uhl W. Infections complicating pancreatitis: diagnosing, treating, preventing / W. Uhl, R. Isenmann, M. W. Buchler // *New horizons (Baltimore, Md).* — 1998. — Vol. 6. — P. 72–79.
36. Yung-Fang C. Abdominal fluid collection secondary to acute pancreatitis: treated with percutaneous catheter drainage / C. Yung-Fang, C. Hsein-Jar, C. Jeng-Her // *Chin. Med. J.* — 1997. — Vol. 60. — P. 265–272.

УДК 616.37-002.2-06:616.37-006.2]-085.28.015

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
МОКСИФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ,
ОСЛОЖНЕННЫМ КИСТАМИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**А. В. Овсянкин¹, А. А. Мартинович²,
С. А. Герасимов¹, П. В. Резник¹¹Смоленская государственная медицинская
академия, Смоленск, Россия²НИИ антимикробной химиотерапии,
Смоленск, РоссияСтатья опубликована в журнале Клиническая
микробиология и антимикробная
химиотерапия. — 2011. — № 3. — С. 255-260.

УДК 616.37-002.2-06:616.37-006.2]-085.28.015

**ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
МОКСИФЛОКСАЦИНУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ,
УСКЛАДНЕНИЙ КИСТАМИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**А. В. Овсянкін¹, А. А. Мартінович²,
С. А. Герасимов¹, П. В. Резник¹¹Смоленська державна медична академія,
Смоленськ, Росія²НДІ антимікробної хіміотерапії,
Смоленськ, РосіяСтаття опублікована в журналі Клінічна
мікробіологія і антимікробна хіміотерапія. —
2011. — № 3. — С. 255-260.**PHARMACOKINETIC STUDY
OF MOXIFLOXACIN IN
CHRONIC PANCREATITIS
COMPLICATED WITH
PANCREATIC CYSTS**A. V. Ovsyankin¹, A. A. Martinovitch²,
S. A. Gerasimov¹, P. V. Reznik¹¹Smolensk State Medical Academy,
Smolensk, Russia²Research Institute of Antimicrobial
Chemotherapy, Smolensk, RussiaArticle was published in journal Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy. — 2011. — Vol. 3. — P. 255-260.**Ключевые слова:** моксифлоксацин, киста, концентрация, панкреатит, фармакокинетика. Инфекционные осложнения, связанные с кистами поджелудочной железы, представляют серьезную проблему из-за отсутствия единых стандартов антибактериальной терапии и профилактики с учетом фармакокинетических особенностей применяемых антибиотиков. Одним из потенциально перспективных препаратов для терапии инфекции кист поджелудочной железы (КПЖ) является моксифлоксацин. В то же время в литературе отсутствуют данные о его фармакокинетике в КПЖ.

В исследование было включено 27 пациентов с КПЖ, от которых получено 28 образцов содержимого кист и 27 образцов плазмы крови. Клинический материал получали через три часа после однократного внутривенного введения 400 мг оригинального препарата моксифлоксацина. Концентрации препарата устанавливались методом обращенофазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для расчета концентрации использовали невзвешенную линейную регрессию для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации моксифлоксацина в калибровочных уровнях. Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения Millennium v2.1. Концентрация моксифлоксацина в содержимом КПЖ составила 0,04–1,98 мг/л (mean±SD 0,57±0,41). Соответствующие концентрации в плазме крови составили 0,86–2,45 мг/л (mean±SD 1,67±0,39). Концентрация в содержимом КПЖ через 3 часа после внутривенного введения 400 мг препарата была, как правило, ниже таковой в плазме крови, однако выше минимальной подавляющей концентрации большинства бактериальных патогенов. При культуральном исследовании содержимого КПЖ, роста патогенной микрофлоры выявлено не было. Кроме того, у всех оперированных пациентов, получавших МОКС, отсутствовали признаки инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. С учетом того, что концентрация препарата в содержимом КПЖ превышает показатели минимальной подавляющей концентрации большинства потенциальных возбудителей, моксифлоксацин может быть эффективен при проведении периоперационной профилактики и терапии у пациентов с кистами поджелудочной железы.

Ключові слова: моксифлоксацин, киста, концентрація, панкреатит, фармакокінетика. Інфекційні ускладнення, пов'язані з кистами підшлункової залози, становлять серйозну проблему через відсутність єдиних стандартів антибактеріальної терапії та профілактики з урахуванням фармакокінетичних особливостей застосовуваних антибіотиків. Одним із потенційно перспективних препаратів для терапії інфекції кіст підшлункової залози (КПЖ) є моксифлоксацин. У той же час в літературі відсутні дані про його фармакокінетику в КПЖ.

У дослідження було включено 27 пацієнтів із КПЖ, від яких отримано 28 зразків вмісту кіст і 27 зразків плазми крові. Клінічний матеріал отримували через три години після одноразового внутрішньовенного введення 400 мг оригінального препарату моксифлоксацину. Концентрації препарату встановлювалися методом повернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії. Для розрахунку концентрації використовували невизважену лінійну регресію для площі хроматографічних піків відносно теоретичної концентрації моксифлоксацину у калібрувальних рівнях. Усі розрахунки проводилися з використанням програмного забезпечення Millennium v2.1. Концентрація моксифлоксацину у вмісті КПЖ склала 0,04–1,98 мг/л (mean±SD 0,57±0,41). Відповідні концентрації в плазмі крові склали 0,86–2,45 мг/л (mean±SD 1,67±0,39). Концентрація у вмісті КПЖ через 3 години після внутрішньовенного введення 400 мг препарату була, як правило, нижче такої у плазмі крові, однак вище мінімальної переважної концентрації більшості бактеріальних патогенів. При культуральному дослідженні вмісту КПЖ, зростання патогенної мікрофлори виявлено не було. Крім того, у всіх оперованих пацієнтів, які отримували моксифлоксацин, були відсутні ознаки інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді. З урахуванням того, що концентрація препарату у вмісті КПЖ перевищує показники мінімальної переважної концентрації більшості потенційних збудників, моксифлоксацин може бути ефективний при проведенні періопераційної профілактики та терапії у пацієнтів із кистами підшлункової залози.

Key words: moxifloxacin, cyst, concentration, pancreatitis, pharmacokinetic. Infectious complications of pancreatic cysts (PC) is one of the problem of modern medicine due to insufficient data on pharmacokinetic of majority of antimicrobials resulting to the lack of standards for antimicrobial therapy and prophylaxis of this disorder. One of the promising options for the treatment and prophylaxis of PC-associated infections is moxifloxacin, but there is no data available on its pharmacokinetic in PC. Twenty eight PK samples and 27 serum samples from 27 patients with PK cysts were included in the study. Samples were obtained 3 hours after 400 mg IV dose of moxifloxacin. Drug concentrations were measured using reversed-phase high performance liquid chromatography. All calculations were done using Millennium v2.1 software. Moxifloxacin concentrations in PCs were 0.04–1.98 mg/l (mean±SD 0.57±0.41). Corresponding serum concentrations were 0.86–2.45 mg/l (mean±SD 1.67±0.39). In general, PC concentrations of moxifloxacin were lower than serum concentrations, but still higher than indexes of minimal inhibiting concentration for majority of bacterial pathogens. Moreover, no bacterial growth was detected in all PC samples and no clinical signs of infections were registered. Thus, it can be concluded that moxifloxacin may be an interesting option for the therapy and prophylaxis of PC-associated infections.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МАКРОАМИЛАЗЕМИИ НА ФОНЕ СПЛЕНОЗА ВСЛЕДСТВИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ СПЛЕНЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹Н. Б. Губергриц, ²А. Д. Зубов, ¹О. А. Голубова, ¹П. Г. Фоменко, ¹Лув Дугад,
¹Куш Дугад

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

²Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, Украина

Ключевые слова

макроамилаземия, спленоз, посттравматическая спленэктомия,
хронический панкреатит, гиперферментемия

Макроамилаза (МА) — это крупные молекулы, молекулярный вес которых варьирует в пределах от 150000 до 2000000 (молекулярный вес обычной молекулы амилазы человека составляет 50000–55000) [34].

МАЕ возникает вследствие присутствия в кровотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу; эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Это подтверждается высокой активностью амилазы крови и низкой активностью этого фермента в моче [9].

Опубликованы несколько обзоров по проблеме МАЕ, в которых были уточнены патогенез, диагностика этого состояния и выделены его формы [30, 54].

Формы (степени) МАЕ [9]:

тип 1 — классическая форма, которая была описана первой. Характеризуется устойчивой гиперамилаземией, сниженным уровнем амилазы в моче и относительно высокой концентрацией макроамилазного комплекса (т. е. комплекса амилазы с белком) в сыворотке;

тип 2 — также характеризуется гиперамилаземией, но концентрация амилазы в моче может быть снижена незначительно, а соотношение МА и обычной амилазы в сыворотке крови гораздо меньше, чем при МАЕ 1-го типа;

тип 3 — характеризуется нормальной активностью амилазы в сыворотке, нормальными показателями содержания амилазы в моче, а также обычно низким соотношением МА к обычной амилазе в сыворотке.

Молекула МА может теоретически представлять собой:

- 1) полимер нормальной амилазы;
- 2) аномальную амилазу;
- 3) комплекс нормальной сывороточной амилазы с белком;
- 4) комплекс нормальной сывороточной амилазы с небелковым веществом, например, с углеводами.

Результаты научных исследований подтверждают возможность существования при МАЕ комплекса нормальной амилазы с белками или углеводами. Подтверждений существования полимеров нормальной амилазы и аномальных вариантов амилазы не найдено [9].

Обычно веществами, с которыми связана амилаза в крови при МАЕ, являются белки с высоким молекулярным весом — чаще это иммуноглобулины А, реже иммуноглобулины G [9].

Подтверждением того, что МА обычно представляет собой амилазо-иммуноглобулиновый комплекс, сфор-

мировавшийся в результате реакции «антиген-антитело», служит тот факт, что этот комплекс обнаруживают при различных аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией: целиакии [15, 35], системной красной волчанке [47], ревматоидном артрите [13], а также при СПИДе [17], при других инфекциях [13]. Описаны случаи МАЕ у беременных [27], у здоровых детей и детей, часто болеющих простудными заболеваниями [39, 45]. МАЕ может развиваться при различной патологии, в основе которой лежит выраженный воспалительный процесс, например, при остром аппендиците [36].

Макроамилазные комплексы могут формироваться при наличии в крови аномальных белков, соединяющихся с амилазой, например, при миеломной болезни, миелолейкозе [29, 37]. МАЕ может сочетаться с наличием других макроэнзимов в крови [8, 24, 43].

Если в норме амилаза крови представлена двумя вариантами изоамилазы (панкреатической — Р-тип, слюнной — S-тип), то в состав МА входит преимущественно S-изоамилаза. При патологии ПЖ в крови повышается преимущественно активность амилазы Р-типа, а при патологии слюнных желез — S-типа.

В состав МА могут входить не только иммуноглобулины, но и другие белки, например, α-антитрипсин [38]. Молекулы МА могут также образоваться в результате связывания амилазы с полисахаридами или гликопротеинами [11, 52].

МАЕ диагностируют в соответствии с трехступенчатым алгоритмом J. E. Berk (1995) [9]. На первом этапе исследуют активность липазы сыворотки крови и определяют соотношение клиренсов амилазы (клиренсА) и креатинина (клиренсК), на втором проводят осаждение полиэтиленгликолем, на третьем — хроматографию.

Алгоритм дифференциальной диагностики (по J. E. Berk (1995) [9])

I шаг

Исследовать активность липазы сыворотки крови и определить соотношение клиренсА/клиренсК.

а) Повышенная липазная активность сыворотки крови, а также нормальное (1–4%) или повышенное (>4%) соотношение клиренсА/клиренсК скорее указывают на заболевание ПЖ, при этом МАЕ маловероятна.

б) Нормальная активность липазы крови [31] и низкое отношение клиренсА/клиренсК при отсутствии нарушения функции почек свидетельствуют в пользу МАЕ - переход к шагу II.

II шаг

Провести осаждение полиэтиленгликолем.

а) Осаждение более чем 73% амилазной активности сыворотки крови вполне надежно подтверждает присутствие МА. Однако, если клиника и результаты методов визуализации ПЖ указывают на ее заболевание, то следует перейти к шагу III.

б) Если происходит осаждение менее чем 73% амилазной активности крови, но при этом нет клинических данных за панкреатит, то необходимо провести электрофорез в агаре образца сыворотки для подтверждения или отрицания МАЕ, но лучше перейти к шагу III.

III шаг

К сожалению, исследования на этом этапе являются сложными и, вероятно, могут осуществляться только в научно-исследовательских лабораториях.

а) Одним из методов с высокой надежностью диагностики МАЕ является хроматография, которая проводится с помощью стандартной методики или с использованием ускоренной жидкостной хроматографии. Кроме того, этот метод позволяет обнаружить повышенную активность в крови панкреатической изоамилазы, что будет свидетельствовать о заболевании ПЖ (панкреатите).

б) Другой метод основан на комбинированной иммунохимической технологии [41, 42].

Частота МАЕ достоверно не изучена, т. к. специальные исследования для выявления МАЕ не проводились. Имеющиеся в литературе фрагментарные сведения представлены в табл. 1. Эти данные подтверждают, что МАЕ не является экзотическим состоянием; они свидетельствуют о значительной частоте распространения этого нарушения, заслуживающего серьезных клинических исследований [22]. Кроме того, диагностика МАЕ очень важна для исключения органического заболевания ПЖ.

Поскольку МАЕ не имеет клинических проявлений, то она, по-видимому, не требует никакого специального лечения. Лечение должно быть направлено на заболевание, которое, возможно, спровоцировало развитие МАЕ (см. выше).

В настоящее время не существует никаких способов эффективного разделения *in vivo* макроамилазного комплекса. Если даже в перспективе это станет возможным, то неясно, что это даст с клинической точки зрения. Ведь в настоящее время не доказано, что разделение макроамилазного комплекса избавляет от боли в брюшной полости.

Совершенно очевидно, что МАЕ может быть временной и преходящей. Какое значение имеет исчезновение МАЕ? На этот важный с клинической точки зрения вопрос в настоящее время ответить нельзя из-за недостатка информации. У пациентов с МАЕ типа 3 доказана временная связь между исчезновением из крови МА и выздоровлением от заболевания, которое, возможно, спровоцировало МАЕ [33].

Аналогичная связь была отмечена у некоторых больных с МАЕ 1-го и 2-го типов [28, 40], в частности, у пациентов с синдромом мальабсорбции при целиакии после назначения аглутеновой диеты [15].

А что же происходит с больными с персистирующей МАЕ? Данные об этих случаях слишком ограничены и разноречивы, что не позволяет дать аргументированный ответ. Описано одно клиническое наблюдение сочетания МАЕ с крайне высоким уровнем карбогидратного антигена СА 19-9 [21]. Однако это не дает права делать серьезное заключение.

Что касается панкреатита, то МАЕ может сочетаться с ним [43]. В этих случаях, вероятно, нельзя считать МАЕ проявлением или осложнением панкреатита. Такие ситуации

значительно усложняют дифференциальную диагностику, особенно в тех случаях, когда обострения ХП нет.

Мы не нашли в литературе описания клинических наблюдений сочетания МАЕ со спленозом. В связи с этим приведенный ниже клинический случай, на наш взгляд, представляет интерес.

В современной литературе описания эктопии селезенки и спленоза встречаются крайне редко. В настоящее время недостаточно изучена роль этих состояний с клинических и морфофункциональных позиций. Изучая этот вопрос, становится понятно, что нет единой классификации эктопии ткани селезенки и что существующее разнотечение определений «эктопическая селезенка», «дополнительная селезенка», «добавочная селезенка» и «спленоз» приводит к некоторой путанице.

Согласно Большой медицинской энциклопедии, добавочная селезенка (*alien accessories*) — это разрастание селезеночной ткани вне селезенки, что может быть врожденной аномалией развития или же возникать в результате посттравматической имплантации клеток паренхимы селезенки в другие органы и ткани. В случае, если добавочная селезенка присутствует с самого рождения, такой вариант у конкретного индивидуума является вариантом нормы. Встречаемость врожденной добавочной селезенки составляет 14–30%, с наиболее частой ее локализацией в воротах и связках селезенки и в большом сальнике [2, 14, 20]. Как правило, она небольших размеров, с идентичной нормальной селезенке ультразвуковой структурой [3, 7].

Сплениоз — это посттравматическая очаговая («узловая») имплантация ткани селезенки [10], встречающаяся чаще в брюшной полости — на париетальной и висцеральной брюшине, как фрагмент селезеночной ткани в ложе удаленного органа, а также в забрюшинном пространстве и в экстраабдоминально — в плевральной полости, перикарде, послеоперационном рубце и даже в мозговых оболочках [2, 16, 18, 23, 25, 26, 44, 49, 50, 51]. Частота развития посттравматического спленоза составляет до 67% после открытой спленэктомии [48] и до 80% после лапароскопической [19, 32]. Вариантом спленоза является и целенаправленная аутотрансплантация ткани селезенки для профилактики постспленэктомического синдрома, эффективность которой до настоящего времени является предметом дискуссии [6, 46].

В отличие от добавочной селезенки спленоз развивается вследствие повреждения пульпы селезенки с ее диссеминацией. В ряде случаев это может приводить к гнойно-септическим осложнениям в виде некроза и абсцедирования, кровотечению при травматическом повреждении. И при добавочной селезенке, и при спленозе возникает необходимость дифференцировать их от новообразований брюшной полости высокотехнологичными методами исследования, но публикации клинических наблюдений этих состояний в литературе единичны. Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет недостаточно высокую чувствительность — до 68% [53]. Большей чувствительностью обладает скintиграфия с мечеными эритроцитами (рис. 1). С помощью этого метода также можно оценить и функциональную активность резидуальных очагов селезеночной ткани после спленэктомии [4].

Учитывая малодоступность радионуклидного метода диагностики, основными методами выявления спленоза остаются УЗИ и лапароскопия, которые для дифференциальной диагностики с опухолями брюшной полости могут быть дополнены компьютерной и магнитно-резонансной томографией. Исследование морфофункционального состояния добавочной селезенки подтверждает, что она имеет все структурные элементы основной селезенки и проявляет все ее функции.

В. М. Тимербулатов и соавт. (2007) считают, что спленоз является нормальным и необходимым организму состоянием, и определяют его как разрастание ткани селезенки вне зоны естественной ее локализации, которое может быть врожденным (в виде добавочной селезенки и эктопии в ткани других органов), или же приобретенным (в результате травмы селезенки и имплантации ее клеток в соседние органы) и предназначенным для компенсации функции утраченной селезенки (рис. 2). При случайном выявлении врожденного спленоза в клинической практике и при отсутствии патологических изменений необходимо ограничиться констатацией факта и информировать об этом больного. Приобретенный спленоз требует органосохраняющей тактики с целью профилактики и коррекции гипоспленизма [5].

Клиническое наблюдение.

Больная У., 21 год, студентка Донецкого национального медицинского университета, направлена в клинику внутренней медицины им. А. Я. Губергрица ДОННМУ для уточнения диагноза и коррекции лечения. На момент обращения жалоб не предъявляла. Аппетит сохранен. Температура тела нормальная. Стул и диурез в норме. Вес стабильный.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 2–3 лет, когда появились ноющие боли в правом подреберье, возникающие после приема жирной, жареной пищи. К врачу не обращалась, лечение не получала. В 2011 г. отмечает усиление болевого синдрома. При обследовании выявлено легкое снижение уровня гемоглобина до 11,7 g/dL (норма 12,0–16,0 g/dL), повышение уровня тромбоцитов до $366 \times 10^3/\text{mm}^3$ (норма $180\text{--}320 \times 10^3/\text{mm}^3$), повышение активности амилазы крови до 147,1 U/L (норма 3,6–100,0 U/L). Другие биохимические показатели (общий белок, общий и прямой билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза, липаза, панкреатическая изоамилаза, холестерин, триглицериды, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, мочевины, креатинин, мочевая кислота и железо крови) в норме. Онкомаркеры (а-фетопротеин, СЕА, СА 19-9) отрицательные. При УЗИ органов брюшной полости в мае 2011 г. обнаружены эхопризнаки увеличенных лимфатических узлов брюшной полости, умеренные диффузные изменения печени и поджелудочной железы, эхопризнаки холецистита, солевого диатеза. При фиброгастродуоденоскопии определялась нормальная эндоскопическая картина пищевода, эритематозная гастро- и дуоденопатия. Лечение у гастроэнтеролога (Праймер, Квамател, Дуспаталин, Цинарикс, Эрмиталь 25000, а затем Эрмиталь 10000, Бифи-форм Комплекс, Момордика композирум, Мукоза композирум) с незначительным эффектом. В дальнейшем в динамике отмечалась нормализация уровня гемоглобина, а тромбоциты и амилаза крови оставались повышенными.

При повторном обследовании через 3 месяца обнаружены антитела класса IgG к CMV и EBV-NA. При УЗИ в июле 2011 г. в проекции ложа удаленной селезенки обнаружено изоэхогенное образование размером 1,96×1,72 см с ровными четкими контурами, по структуре близкое к паренхиме селезенки. Со стороны других органов изменения прежние.

При спиральной компьютерной томографии (КТ) брюшной полости, забрюшинного пространства с предварительным per os контрастированием в июле 2011 г. (рис. 3) выявлено увеличение головки поджелудочной железы до 3,5×3,2 см, наличие в ней мелких участков пониженной плотности; в проекции ложа удаленной селезенки определяется мягкотканное образование, с четкими, неровными контурами размерами 3,6×2,0 см; в брюшной полости, парасаги-

тально под передней брюшной стенкой на уровне L2–L4 позвонков определяются округлые мягкотканые образования, с четкими, ровными контурами, размерами до 0,9–1,3 см. Заключение: Изменения в головке поджелудочной железы могут быть обусловлены воспалительным процессом. Образования брюшной полости вышеописанной локализации могут быть обусловлены увеличенными лимфатическими узлами? оставшимися дольками удаленной селезенки? Для исключения неопластического генеза рекомендовано КТ с внутривенным болюсным усилением.

Осмотрена хирургом. Диагноз: добавочная долька селезенки. В лечении не нуждается.

При неоднократном динамическом осмотре гастроэнтерологом обращали на себя внимание болевой синдром и стойкое повышение амилазы крови до 1,5–3,0 норм при нормальных показателях амилазы мочи. Назначаемое лечение (Квамател, Урсофальк, Креон 10000, Лактовит-форте, отвары полевого хвоща, пол-полы, спорыша) без эффекта. В связи с этим направлена на консультацию в клинику внутренней медицины.

Анамнез жизни. С 4-летнего возраста отмечается лимфаденопатия. В 7-летнем возрасте выполнена лапаротомия, спленэктомия по поводу тупой травмы живота (падение с высоты), травматического разрыва селезенки, внутрибрюшного кровотечения.

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, дизентерию, вирусные гепатиты, ВИЧ отрицает.

Аллергологический анамнез неотягощен.

Наследственный анамнез: у матери двукратное дренирование кисты верхнего полюса левой почки (?) в апреле и мае 1995 г., инвалидность III группы по поводу хронического непрерывно-рецидивирующего панкреатита на фоне оперированной поджелудочной железы в мае 1995 г. (резекция хвоста поджелудочной железы, спленэктомия). Гистологическое заключение: киста хвоста поджелудочной железы, интимно спаянная с паренхимой селезенки, внутренняя поверхность очагово выстлана высоким призматическим эпителием, покрыта грануляциями, в других участках — некротическим и гнойно-некротическим детритом, с очаговой гиганто-клеточной реакцией типа «инородных тел». Стенка — грубоволокнистая соединительная ткань. Также у матери отмечается двусторонняя лимфаденопатия: подмышечная с 2001 г., надключичная и подчелюстная с 2011 г.

Объективные данные. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение по женскому типу, достаточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Язык влажный, чистый. Щитовидная железа не увеличена в размерах, при пальпации безболезненна. Периферические лимфоузлы — увеличенные подчелюстные с обеих сторон до 2×1 см, в остальных группах — мелкие. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной тупости сердца не расширены. Деятельность сердца ритмичная, тоны достаточной громкости. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Пульс 74 в 1 минуту. Живот в объеме не увеличен. При осмотре отмечается послеоперационный рубец по срединной линии; в области левого подреберья несколько пигментных пятен. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации чувствительность в проекции головки и тела поджелудочной железы. Отрезки кишечника обычных пальпаторных свойств, безболезненны. Печень на 0,5 см выступает из подреберья, эластичной консистенции, безболезненна. Селезенка не пальпируется (удалена). Почки не пальпируются. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментального обследования.

Общий анализ крови: лейкоциты — $5,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^3/\text{mm}^3$), эритроциты — $3,88 \times 10^6/\text{mm}^3$ (норма $3,70\text{--}5,00 \times 10^6/\text{mm}^3$), гемоглобин — 12,8 g/dL, гематокрит — 36,6% (норма 36,0–48,0%), тромбоциты — $348 \times 10^3/\text{mm}^3$, п/я — 2% (норма 1–6%), с/я — 52% (норма 47–72%), эозинофилы — 3% (норма 0,5–5,0%), базофилы — 0 (норма 0–1%), лимфоциты — 38% (норма 19–37%), моноциты — 5% (норма 3–11%), СОЭ — 4 мм/ч (норма 2–15 мм/ч).

Биохимический анализ крови: амилаза — 144,6 U/L, γ -глутамилтранспептидаза — 13,8 U/L (норма 5,0–55,0 U/L), щелочная фосфатаза — 53,1 U/L (норма 34,8–129,0 U/L), общий билирубин — 11,3 мкмоль/л (норма 5,0–21,0 мкмоль/л), прямой билирубин — 2,11 мкмоль/л (норма 0,0–3,4 мкмоль/л), креатинин — 63,7 мкмоль/л (норма 58,0–127,0 мкмоль/л), мочевины — 3,01 ммоль/л (норма 0,10–8,30 ммоль/л), липаза — 28,60 U/L (норма 0,0–60,0 U/L), панкреатическая амилаза — 21,30 U/L (норма 13,0–53,0 U/L), холестерин общий — 4,25 ммоль/л (норма <5,16 ммоль/л), триглицериды — 0,69 ммоль/л (норма 0,40–1,53 ммоль/л), глюкоза — 5,24 ммоль/л (норма 4,10–5,90 ммоль/л), гликозилированный гемоглобин — 5,1% (норма <6,0%), кальций — 2,54 ммоль/л (норма 2,20–2,65 ммоль/л), железо — 14,7 мкмоль/л (норма 10,7–32,2 мкмоль/л), ферритин — 26,6 нг/мл (норма 10,0–250,0 нг/мл).

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачная, отн. пл. — 1021 (норма 1018–1026), pH — 6,0 (норма 5,0–7,0), белок, глюкоза, кетоны, билирубин — не обнаружены, уробилиноген — следы, эпителий плоский — покрывает все поля зрения, эпителий переходный — единичный, лейкоциты — 2–3 в поле зрения, эритроциты неизмененные — единичные, бактерии не обнаружены.

α -амилаза мочи — 60,10 U/L (0,0–460,0 U/L).

Вирусные маркеры: HBsAg, анти-HBcore IgG+M, анти-HCV IgG+M, ДНК-HSV-1/2, анти-CMV класса IgM, ДНК CMV в крови, антитела класса IgM к нуклеарному АГ EBV-NA — не обнаружены; анти-CMV класса IgG — 24,2 Ед/мл (<3,0 Ед/мл), антитела класса IgG к нуклеарному АГ EBV-NA — 57,8 Ед/мл (<3,0 Ед/мл), ДНК EBV в крови — обнаружена (++).

Антитела к токсоплазме класса IgM — не обнаружены, класса IgG — 3,2 МЕ/мл (норма <10 МЕ/мл), ДНК токсоплазмы — не обнаружена. Антитела класса IgG к токсокаре, к антигенам трихинелл, к антигенам описторхисов, к антигенам эхинококков — не обнаружены.

Кровь на ВИЧ — отр.

Онкомаркеры: СА 19-9, СА 125 — в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование (проф. А. Д. Зубов, 25.06.2012 г.) (рис. 4а, б): свободной жидкости в брюшной полости и плевральных синусах нет. Печень: общий размер (левая и правая доли) — не увеличен, контур ровный, капсула не уплотнена, признаков гепатооментопексии нет, общая эхогенность — норма, очаговых изменений нет. Воротная вена — 0,9 см в диаметре, скорость кровотока 24,0–30,0 см/с, гепатопетальный волнообразный кровоток. Печеночная артерия: скорость кровотока — до 80,0 см/с, кровоток по низкорезистентному типу. Уплотнение круглой связки печени с наличием эффекта дистального затухания от нее, без признаков реканализации. Желчный пузырь — обычное анатомическое расположение, форма, контур, объем; стенка — не утолщена. Холедох — 0,3 см в диаметре. Конкрементов нет. Поджелудочная железа — жидкостных коллекторов в проекции сальниковой сумки нет, общий объем не увеличен, ровный контур, эхогенность незначительно повышена, в проекции шейки — тела визуализируется не расширенный (0,2 см в диаметре) вирсунгианов проток. Селезенка — удалена. Ближе к передней брюшной

стенке, у границы париетальной брюшины — 3 солидных округлой формы образования, расположенных в эпигастрии, поперечно, на расстоянии до 2,0 см друг от друга, гипозоногенных, с четким контуром, однородной структуры, при энергетическом картировании на границе «шума» — с единичными локусами кровотока, умеренно подвижные при инструментальной пальпации, подвижные при дыхательной экскурсии. Почки, надпочечники — без видимых патологических изменений.

Подчелюстные и околоушные слюнные железы слева и справа равномерно увеличены в объеме, включая позадиушную порцию. Капсула уплотнена, паренхима — неоднородна, несколько повышенной эхогенности, дольчатая, незначительные линейные эхопозитивные включения. Очаговых изменений в паренхиме нет. Выводные протоки визуализируются, без признаков сиалоэктазии и дилатации. Относительная дилатация отводящих вен. При ЭК — васкуляризация ближе к повышенной. Опухолевых образований не выявлено. У левого угла нижней челюсти — одиночный лимфоузел 1,6×0,8 см с четким контуром, с относительным нарушением дифференциации коры мозгового вещества (эхопризнаки лимфаденита). Остальные группы лимфоузлов — в пределах нормы.

Мультисрезовая КТ брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным болюсным усилением (15.03.2012 г.): печень диффузно увеличена, с ровными, четкими контурами, однородной структурой, дополнительные образования и очаги патологической плотности в ней не визуализируются. Размеры поджелудочной железы не изменены, структура однородная, дополнительных образований не выявлено. В ложе удаленной селезенки определяется округлое образование с однородной структурой, четкими ровными контурами 2,1 см в диаметре (вероятно добавочная долька). Надпочечники обычной формы, размеров, структуры, дополнительные образования в них не определяются. Почки обычной формы, размеров, положения, дополнительных образований в них не выявлено. Полостные системы не расширены, конкременты не визуализируются. Сосудистые ножки почек не изменены. Мочеточники не расширены. В брюшной полости непосредственно под передней брюшной стенкой на 1,0–4,0 см выше пупка определяются 4 округлых образования 1,1–1,6 см в диаметре, размеры, количество и структура которых по сравнению с предыдущим исследованием от 27.07.2011 г. существенно не изменились. В брюшной полости, под правой долей печени определяется мягкотканное образование с достаточно четкими, ровными контурами размерами 2,7×2,1 см. Вышеописанные образования умеренно равномерно накапливают контрастное вещество. Лимфатические узлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не увеличены. В параметральной клетчатке слева определяются единичные уплотненные лимфатические узлы до 0,9 см в диаметре. Деструктивных изменений в костных структурах на уровне исследования не выявлено. Заключение: узловое образования брюшной полости без четкой органной принадлежности, характер которых в настоящее время полностью не ясен. Добавочная долька селезенки. Диффузные изменения печени.

Статическая сцинтиграфия печени с Tc99m (июнь 2012 г.): печень обычной формы, с хорошей концентрацией радиофармпрепарата и относительно однородным его распределением. Селезенка не визуализируется (удалена). Заключение: Сцинтиграфических признаков органического поражения печени нет.

Консультация хирурга: образования требуют дифференциации между лимфоидным, неопластическим или иным процессом и эктопией селезеночной паренхимы.

Учитывая нормальную активность панкреатической изоамилазы крови при повышении показателя α -амилазы крови, мы пришли к выводу, что увеличение последней про-

исходит за счет слюнной изоамилазы. Это заставило нас обратиться за консультацией к стоматологу.

Консультация стоматолога: данных о наличии воспалительных и опухолевых заболеваний в челюстно-лицевой области и полости рта нет. Лимфатические узлы увеличены, безболезненные, нормальной консистенции. Лечение не требуется.

Консультация инфекциониста: с учетом анамнеза, данных лабораторного и инструментального исследования, обнаруженные в брюшной полости образования не связаны с токсокарозом или эхинококкозом. EBV-инфекция, стадия персистенции. Рекомендовано повторить КТ через 3–6 месяцев. Наблюдение за гемограммой.

Консультация гематолога: имеющие место округлые образования под передней брюшной стенкой не имеют роста на протяжении 1 года (по данным КТ). Однако определить их природу возможно только после биопсии образований (если возможно — пункционной). Необходимо обследование на вирусные инфекции, посев мочи на флору. В периферической крови — абсолютная норма (изредка эозинофилия). У пациентки выявлена ДНК EBV в крови (++), антитела класса IgG к нуклеарному антигену EBV и CMV. Показана терапия Вальтрексом 500 мг 2 раза в день 14 дней, затем 7 дней по 500 мг. Повторное исследование ДНК EBV через 2 месяца от начала терапии.

Консультация онколога: данных за то, что образования в брюшной полости носят злокачественный характер, нет. Вероятнее всего, они вообще не являются опухолями.

Соотношение клиренсов амилазы и креатинина: 0,6% (норма 1–4%)

Учитывая стойкое повышение показателей α -амилазы крови при нормальной активности α -амилазы мочи и

липазы крови, снижение соотношения клиренсов амилазы и креатинина, мы диагностировали МАЕ уже на I шаге алгоритма J. E. Berk (1995) [9].

Клинический диагноз:

Макроамилаземия. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Хронический холецистит вне обострения. EBV-инфекция, стадия персистенции. Спленоз.

Рекомендовано: наблюдение (УЗИ 1 раз в 6 месяцев).

В заключение необходимо указать, что информированность врачей о МАЕ и вариантах эктопии селезенки позволит в ряде случаев, когда они оказываются случайной находкой, предупредить ненужные обследования и оперативные вмешательства.



Рис. 3. Спиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства с предварительным per os контрастированием. В брюшной полости, парасагитально под передней брюшной стенкой на уровне L2–L4 позвонков определяются округлые мягкотканые образования (спленоз?)

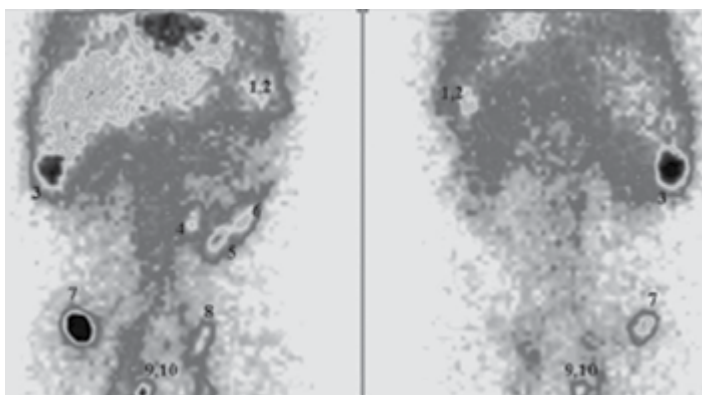


Рис. 1. Сцинтиграфия с эритроцитами, мечеными ^{99m}Tc и поврежденными нагреванием (по К. А. Апарцин с соавт., 2009 [1]). Очаги внутрибрюшинного спленоза в передней (А) и задней (Б) проекциях



Рис. 4а



Рис. 4б

Рис. 4а, б. УЗИ органов брюшной полости. Ближе к передней брюшной стенке, у границы париетальной брюшины — 3 солидных округлой формы гипэхогенных образований, расположенных в эпигастрии поперечно, с четкими контурами, однородной структурой.

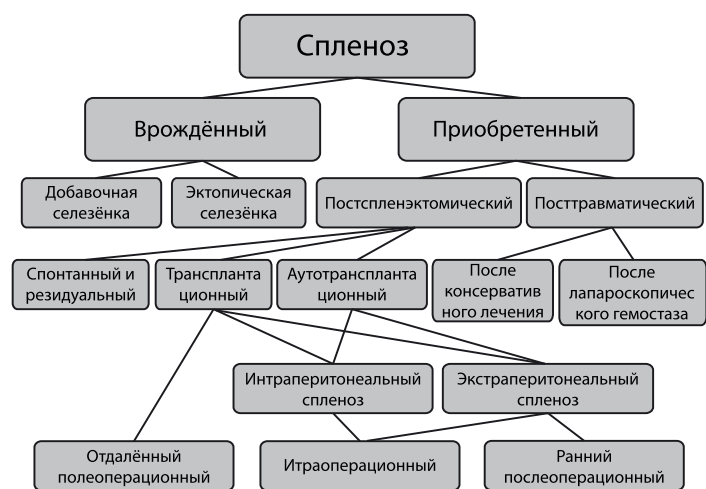


Рис. 2. Классификация спленоза (по В. М. Тимербулатову с соавт., 2007 [5])

Литература

1. Диссеминированный спленоз после спленэктомии / К. А. Апарцин, Р. Р. Гумеров, Ю. М. Галеев [и др.] // Хирургия. — 2009. — № 10. — С. 53–55.
2. Органосохраняющая хирургия селезенки / Е. Г. Григорьев, К. А. Апарцин, Н. С. Матинян [и др.]. — Новосибирск : Наука, 2001.
3. Оценка функционального состояния оперированной селезенки методом динамической гамма-сцинтиграфии / М. В. Попов, Ю. М. Галеев, Н. И. Аюшинова, К. А. Апарцин // Медицинская визуализация. — 2001. — № 3. — С. 45–51.
4. Попов М. В. Сцинтиграфия селезенки / М. В. Попов, Ю. М. Галеев // Радионуклидная диагностика для практических врачей : руководство / Под ред. Ю. Б. Лишмановой, В. И. Черновой. — Томск : STT, 2004. — С. 262–278.
5. Спленоз в хирургической практике / В. М. Тиммербулатов, Р. Р. Фаязов, А. Г. Хасанов [и др.] // Анн. хирургической гепатологии. — 2007. — Т. 12, № 1. — С. 90–95.
6. Хирургия абдоминальных повреждений / В. М. Тиммербулатов, Р. Р. Фаязов, А. Г. Хасанов [и др.]. — М. : МЕДпресс-информ, 2005.
7. Arzoumanian A. Splenosis / A. Arzoumanian, L. Rosenthal // Clin. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 20, No 8. — P. 730–733.
8. Association of macroamylasemia and type I macrocreatin kinase. A case report / F. Gallucci, E. Madrid, P. Esposito, G. Uomo // JOP. — 2007. — Vol. 8, No 5. — P. 605–608.
9. Berk J. E. Macroamylasemia / J. E. Berk // In : Bockus gastroenterology / Eds. : W. S. Haubrich, F. Schaffner, J. E. Berk. — 5th ed. — Philadelphia : WB Saunders, 1995. — P. 2851–2860.
10. Buchbinder J. H. Splenosis: multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury / J. H. Buchbinder, C. J. Lipkoff // Surgery. — 1939. — Vol. 6. — P. 927–940.
11. A case of glycoprotein containing macroamylasemia associated with acute pancreatitis at early gestation / H. Sakai, A. Funakoshi, T. Kimura [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1979. — Vol. 76. — P. 2279–2285.
12. A case of lung infection due to Mycobacterium abscessus (M. abscessus) complicated with primary macroamylasemia / K. Matsuzawa, K. Tsukaguchi, H. Okamura [et al.] // Nihon. Kokyuki. Gakkai. Zasshi. — 2004. — Vol. 42, No 6. — P. 519–522.
13. A case report of macroamylasemia with rheumatoid arthritis / A. Aoki, E. Hagiwara, Y. Atsumi [et al.] // Ryumachi. — 1989. — Vol. 29. — P. 207–212.
14. De Backer A. I. Splenosis / A. I. De Backer, A. M. De Schepper // JBR-BTR. — 2000. — Vol. 83, No 4. — P. 203–204.
15. Deprettere A. J. Disappearance of macroamylasemia in a celiac patient after treatment with a gluten-free diet / A. J. Deprettere, A. Eykens, V. Van Hoof // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2001. — Vol. 33, No 3. — P. 346–348.
16. Deutsch J. C. Splenosis presenting as an ulcerated gastric mass: endoscopic and endoscopic ultrasonographic imaging / J. C. Deutsch, I. S. Sandhu, S. P. Lawrence // J. Clin. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 28, No 3. — P. 266–267.
17. Eleccion C. B. Macroamylasemia in HIV infection / C. B. Eleccion, A. A. Hathaway // Tex. Med. — 1998. — Vol. 94, No 12. — P. 77–79.
18. Epidermoid cyst derived from accessor spleen in the pancreas. A case report with literature survey / I. Morohoshi, T. Hamamoto, T. Kuniimura [et al.] // Acta Pathol. Jpn. — 1991. — Vol. 41. — P. 916–921.
19. Evaluation of risk of splenosis during laparoscopic splenectomy in rat model / J. J. Expert, E. M. Targarona, E. Bombuy [et al.] // Wld. J. Surg. — 2001. — Vol. 25, No 7. — P. 882–885.
20. Extensive abdominal splenosis: imaging features / S. Greschus, N. Hackstein, M. F. Puille [et al.] // Abdom. Imaging. — 2003. — Vol. 28, No 6. — P. 866–867.
21. Extraordinarily high elevation of carbohydrate antigen CA 19-9 with macroamylasemia in an elderly Japanese woman / H. Nomura, H. Miura, S. Satake [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2004. — Vol. 52, No 4. — P. 644–645.
22. Fridhandler L. Macroamylasemia / L. Fridhandler, J. E. Berk // Adv. Clin. Chem. — 1978. — Vol. 20. — P. 267–286.
23. Garamella J. J. Aurotransplantation of spleen: splenosis / J. J. Garamella, L. Hay // Ann. Surg. — 1954. — Vol. 140. — P. 107–112.
24. Gullo L. Unusual association of macroamylasemia and hyperlipasemia : report of two cases / L. Gullo, R. Pezzilli, P. Tomassetti // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, No 11. — P. 2441–2442.
25. Hardin V. M. Thoracic splenosis / V. M. Hardin, M. E. Morgan // Clin. Nucl. Med. — 1994. — Vol. 19. — P. 438–440.
26. Hayward I. Intrapancreatic accessory spleen mimicking pancreatic mass on CT scan / I. Hayward, R. E. Mindelzun, R. B. Jeffrey // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1992. — Vol. 16. — P. 984–985.
27. Headley A. J. Diagnosis of macroamylasemia in a pregnant patient / A. J. Headley, A. N. Blechman // J. Natl. Med. Assoc. — 2008. — Vol. 100, No 11. — P. 1359–1361.
28. Hedger R. W. Transient macroamylasemia during an exacerbation of acute intermittent porphyria / R. W. Hedger, W. G. M. Hardison // Gastroenterology. — 1971. — Vol. 60. — P. 903–908.
29. Identification of amylase-binding monoclonal immunoglobulins in multiple myeloma associated with macroamylasemia / T. Machida, R. Shizuka, S. Yabe [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2012. — Vol. 53, No 11. — P. 2293–2295.
30. Klonoff D. C. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders / D. C. Klonoff // West. J. Med. — 1980. — Vol. 133. — P. 392–407.
31. Kolars J. C. Comparison of serum amylase pancreatic isoamylase and lipase in patients with hyperamylasemia / J. C. Kolars, C. J. Ellis, M. D. Levitt // Dig. Dis. Sci. — 1984. — Vol. 29, No 4. — P. 289–293.
32. Kumar R. J. Splenosis in a port site after laparoscopic splenectomy / R. J. Kumar, P. A. Borzi // Surg. Endosc. — 2001. — Vol. 15, No 4. — P. 413–414.
33. Leclerc P. Electrophoretic determination of isoamylases in serum with commercially available reagents / P. Leclerc, J. C. Forest // Clin. Chem. — 1982. — Vol. 28. — P. 37–40.
34. Levitt M. D. Study of macroamylase complexes / M. D. Levitt // J. Lab. Clin. Med. — 1972. — Vol. 80. — P. 414–422.
35. Macroamylasemia as the first manifestation of celiac disease / R. Depsames, Z. Fireman, E. Niv, Y. Kopelman // Case Rep. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 2, No 2. — P. 196–198.
36. Macroamylasemia in a patient with acute appendicitis: a case report / J. W. Um, K. H. Kim, M. S. Kang [et al.] // J. Korean Med. Sci. — 1999. — Vol. 14, No 6. — P. 679–681.
37. Macroamylasemia in a patient with acute myeloid leukemia / S. Nakayama, T. Yokote, K. Kobayashi [et al.] // Leuk. Res. — 2009. — Vol. 33, No 8. — P. e121–123.
38. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch: confirmation by gel filtration analysis of serum and urine / J. M. Mishler, D. P. Oxon, G. H. K. Durr // Am. J. Clin. Pathol. — 1980. — Vol. 74. — P. 387–391.
39. Macroamylasemia in paediatrics / J. D. Herrero-Morín, A. Calvo Gómez-Rodulfo, E. García López [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2008. — Vol. 69, No 1. — P. 96–98.
40. Malabsorption and macroamylasemia / H. J. F. Hodgson, K. B. Whitaker, B. T. Cooper [et al.] // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 451–457.
41. Mifflin T. E. Rapid quantitative, specific measurement of pancreatic amylase in serum with use of a monoclonal antibody / T. E. Mifflin, D. C. Benjamin, D. E. Bruns // Clin. Chem. — 1985. — Vol. 31, No 8. — P. 1283–1288.

42. Mifflin T.E. Interaction of immobilized anti-salivary amylase antibody with human macroamylases: implications for use in a pancreatic amylase assay to distinguish macroamylasemia from acute pancreatitis / T. E. Mifflin, R. W. Forsman, D. E. Bruns // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35. — P. 1651–1654.
43. Overlapping presence of macroamylasemia and hyperamylasemia in acute pancreatitis / S. Y. Cho, A. Lee, H. J. Lee, J. T. Suh // Korean J. Lab. Med. — 2011. — Vol. 31, No 2. — P. 98–100.
44. Ovnatanian K. T. Splenosis of the pericardium / K. T. Ovnatanian // Vestn. Khir. — 1966. — Vol. 97. — P. 59–62.
45. Qin Z. Macroamylasemia: one pediatric case / Z. Qin, W. N. Mo, L. Wang // Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi. — 2007. — Vol. 45, No 9. — P. 717–718.
46. Roth H. Stadieneinteilung der Milzruptur — chirurgische Konsequenzen im Kindesalter / H. Roth, R. Daum, G. Benz // Chirurg. — 1986. — Bd. 57. — S. 194–197.
47. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission / H. Goto, H. Wakui, A. Komatsuda [et al.] // Intern. Med. — 2000. — Vol. 39, No 12. — P. 1115–1118.

48. Splenic regeneration following splenectomy for traumatic rupture / G. K. Kiroff, A. Mangos, R. Cohen [et al.] // Austr. N. Z. J. Surg. — 1983. — Vol. 53, No 5. — P. 431–434.
49. Splenosis as a cause of testicular pain: laparoscopic management / F. C. Koleski, T. M. Turk, M. Ouwenga [et al.] // J. Endourol. — 1999. — Vol. 13, No 5. — P. 373–375.
50. Splenosis of the mesoappendix: case report and review of the literature / M. Al-Ahmadi, S. Brundage, F. Brody [et al.] // J. R. Coll. Surg. Edinb. — 1998. — Vol. 43, No 3. — P. 200–202.
51. Splenosis presenting as occult gastrointestinal bleeding / W. M. Sikov, F. J. Schiffman, M. Weaver [et al.] // Am. J. Hematol. — 2000. — Vol. 65, No 1. — P. 56–61.
52. A study of the nature of macroamylasemia complex / T. Kitamura, K. Yoshioka, E. Ehara, H. Akedo // Gastroenterology. — 1977. — Vol. 73. — P. 46–51.
53. Thoracic splenosis after blunt trauma: frequency and imaging findings / J. P. Normand, M. Rioux, M. Dumont [et al.] // Amer. J. Roentgenol. — 1993. — Vol. 161, No 4. — P. 739–741.
54. Van Gossum A. Macroamylasemia: a biochemical or clinical problem? / A. Van Gossum // Dig. Dis. — 1989. — Vol. 7. — P. 19–27.

УДК 616.411-01-089.87:[616.153.1:577.152.321]]-071(047)

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
МАКРОАМИЛАЗЕМИИ НА ФОНЕ СПЛЕНОЗА
ВСЛЕДСТВИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ
СПЛЕНЭКТОМИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ)**

¹Н. Б. Губергриц, ²А. Д. Зубов, ¹О. А. Голубова,
¹П. Г. Фоменко, ¹Лув Дугад, ¹Куш Дугад
¹Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина
²Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское
объединение, Украина

Ключевые слова: макроамилаземия, спленоз, посттравматическая спленэктомия, хронический панкреатит, гиперферментемия
В статье проанализированы современные данные о макроамилаземии и спленозе: их этиологии и диагностике. Авторы привели собственное клиническое наблюдение молодой женщины, у которой диагностирована макроамилаземия на фоне спленоза после спленэктомии по поводу тупой травмы живота. Подобное сочетание в литературе описывается впервые.

УДК 616.411-01-089.87:[616.153.1:577.152.321]]-071(047)

**КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
МАКРОАМІЛАЗЕМІЇ НА ТЛІ СПЛЕНОЗУ
ВНАСЛІДОК ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ
СПЛЕНЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

¹Н. Б. Губергриц, ²О. Д. Зубов, ¹О. О. Голубова,
¹П. Г. Фоменко, ¹Лув Дугад, ¹Куш Дугад
¹Донецкий национальный
медицинский университет
им. М. Горького, Украина
²Донецкое областное клиническое
территориальное медицинское
объединение, Украина

Ключові слова: макроамілаземія, спленоз, посттравматична спленектомія, хронічний панкреатит, гіперферментемія
У статті проаналізовано сучасні дані про макроамілаземію і спленоз: їхню етіологію і діагностику. Автори привели власне клінічне спостереження молодої жінки, у якої діагностовано макроамілаземію на тлі спленозу після спленектомії з приводу тупої травми живота. Подібне сполучення в літературі описано вперше.

**CLINICAL OBSERVATION OF
MACROAMYLASEMIA ON THE BACKGROUND
OF SPLENOSIS DUE TO THE POST-TRAUMATIC
SPLENECTOMY (LITERATURE REVIEW AND
CLINICAL OBSERVATION)**

¹N. B. Gubergrits, ²A. D. Zubov, ¹O. A. Golubova,
¹P. G. Fomenko, ¹Luv Dugad, ¹Kush Dugad
¹Donetsk National Medical
University n. a. M. Gorky, Ukraine
²Donetsk Regional Clinical
Territorial Medical Union, Ukraine

Key words: macroamylasemia, splenosis, post-traumatic splenectomy, chronic pancreatitis, hyperenzymemia
Article analyzes current data on macroamylasemia and splenosis, their etiology and diagnostics in particular. Authors presented their own clinical observation of a young woman who was diagnosed to have macroamylasemia on the background of splenosis due to the splenectomy after blunt abdominal injury. This is the first time such a combination has been described in the literature.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК, ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ЗАВОРОТА СЛЕПОЙ КИШКИ I ТИПА

М. М. Хайдаров, У. А. Холматов, Д. С. Абдуворисов, Ш. У. Султонов,
Д. М. Суюнов

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова

заворот слепой кишки, прикрытая перфорация, рентген-исследование,
клинический случай, операционная находка

По данным большинства хирургов, заворот слепой кишки встречается у 1-3% всех больных с острой кишечной непроходимостью, у 6-10% всех больных с заворотами и у 30-44% всех больных с заворотами толстой кишки [1]. Отмечая, что у жителей США заворот встречается редко, нашли у 16 американских хирургов сообщения о 546 больных с заворотами толстой кишки, из них у 34,5% был заворот слепой кишки. Основным предрасполагающим фактором для развития заворота слепой кишки является общая брыжейка ее и подвздошной кишки, в результате чего весь этот отдел становится мобильным. Подвижная слепая кишка встречается у 10-12% людей, хотя еще у 25% кишка имеет также достаточную подвижность [1]. Подвижная слепая кишка может быть врожденной и приобретенной, подвижность ее увеличивается с возрастом. По мнению Д. П. Чухриенко (1955) [3], важное значение имеет угол впадения подвздошной кишки в слепую. Переход этого угла из тупого в острый, который происходит вследствие расширения и опущения слепой кишки и рубцового сморщивания общей брыжейки, способствует завороту слепой кишки. К таким же факторам относятся воспалительные изменения в области слепой кишки, перенесенные оперативные вмешательства, спайки, новообразования, беременность, усиленная перистальтика кишечника.

Различают три типа заворота слепой кишки: 1) заворот слепой и подвздошной кишки вокруг их общей брыжейки. В этих случаях в заворот вовлекается восходящая ободочная кишка, а иногда и правый ее изгиб, а также значительный участок подвздошной кишки; 2) заворот слепой кишки вокруг продольной ее оси. Место перекрута в этом случае находится ниже впадения подвздошной кишки в ободочную, вследствие чего проходимость кишки может не нарушаться; 3) заворот слепой кишки вокруг поперечной ее оси. При этом слепая кишка может находиться в различных отделах брюшной полости, под печенью, в левом подреберье [2].

По данным некоторых авторов [2], чаще встречается первый тип заворота. Д. П. Чухриенко (1955) [3] из 114 больных только у 4 наблюдал второй и третий типы заворота, а у остальных в процесс вовлеклись, кроме слепой, и подвздошная, и восходящая ободочная, а у некоторых больных — и поперечно-ободочная кишка. Клинические проявления заворота слепой кишки зависят от многих факторов и, в частности, от типа и степени заворота. При завороте слепой кишки вместе с подвздошной довольно быстро развиваются все признаки тонкокишечной непроходимости. Только при изолированном завороте слепой кишки постоянные боли в правой подвздошной области могут оставаться длительное время. Очень рано появляется рвота. С самого начала она многократная и носит рефлексорный характер, что объяс-

няется богатым рецепторным полем в илеоцекальной области. Застойная рвота наблюдается на более поздних сроках. Задержка газов и стула появляется при всех формах заворота слепой кишки и вначале также носит рефлексорный характер [2].

При завороте слепой кишки вокруг ее продольной оси она остается, как правило, на месте и прощупывается в виде резко болезненного уплотнения в правой подвздошной области. Однако такой заворот может наблюдаться в дислоцированной слепой кишке, и болезненное уплотнение в этих случаях будет прощупываться в других отделах брюшной полости, чаще всего в правом подреберье. Ранним, но также непостоянным симптомом является усиленная перистальтика кишечника, которая в более поздние сроки сменяется «тишиной» в брюшной полости, на фоне которой иногда можно услышать звук падающей капли с металлическим оттенком. Очень важные сведения можно получить при рентгенологическом обследовании брюшной полости. В типичных случаях определяется раздутая слепая кишка с широким уровнем жидкости в ней. Но поскольку слепая кишка часто бывает дислоцирована, этот уровень и раздутую кишку можно обнаружить в различных отделах брюшной полости. Для того чтобы определить, к какому органу (желудок или толстая кишка) относятся эти признаки, ряд авторов рекомендует применять контрастное исследование [1].

Важно отметить, что в некоторых случаях заворот слепой кишки сочетается с другими заболеваниями. Первичный острый аппендицит может способствовать завороту слепой кишки, но более частым вариантом является развитие острого аппендицита после заворота слепой кишки, т. е. при этом нарушается кровоснабжение червеобразного отростка и отток секрета из его просвета.

В литературе указан ряд симптомов (Данса, Шимана, Чухриенко), характерных для заворота слепой кишки, но перемещение желудка вправо от позвоночного столба при рентгенологическом исследовании, характерное для заворота слепой кишки I типа, в литературе нам найти не удалось, поэтому мы решили поделиться своим наблюдением.

Больная X 1978 г.

ИБ №7217-840

Поступила в 01:15 02.09.2012 г.

Жалобы при поступлении на: сильнейшие опоясывающие боли в подложечной области, рвоту. Считает себя больной в течение двух дней. Причины своей болезни связывает с приемом горького перца. Заболевание началось остро, сильнейшими болями в подложечной области, тош-

нотой и рвотой, в связи с этим госпитализирована в хирургическое отделение Шахриханской районной больницы. Эффекта от лечения не последовало, была переведена в Андижан. Состояние при поступлении средней тяжести. Положение вынужденное, сидячее. Из-за усиления болей не может лечь. Пульс 80 ударов в минуту. АД 110/70 мм рт. ст., в легких везикулярное дыхание. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, определяется резкая болезненность в подложечной области. Перистальтика кишечника выслушивается, газы не отходят. Мочеиспускание свободное. Анализы: лейкоциты — $5,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 10 мм/ч. Амилаза в моче — 166,6 мг/(ч·л), амилаза в крови — 160 мг/(ч·л). Общий белок — 57 г/л, билирубин — 3,4 ммоль/л, прямой — 0 ммоль/л, непрямой — 3,4 ммоль/л. Обзорная рентгеноскопия грудной и брюшной полости: легочные поля чистые. В брюшной полости наличие свободного газа и чаши Клойбера не обнаружены. УЗИ: явление застойного холецистита. Наличие свободной жидкости в брюшной полости не определяется. На основании изложенных выше клинических, лабораторных, инструментальных исследований предварительно был поставлен диагноз: острый панкреатит, отечно-инфильтративная форма. Сделана инъекция баралгина, анальгина, но-шпы, атропина и двухсторонняя паранефральная новокаиновая блокада, очистительная клизма. Установлен назогастральный зонд. В/в введены 5% глюкоза, 0,9% натрия хлор, контрикал 30000 Ед, Цефтриаксон 1,0х2 р. в/в, квамател 5,0х2 р. в/в, после чего состояние несколько улучшилось. Из назогастрального зонда стала выделяться желчь. Вышеуказанное лечение повторялось ежедневно. 06.09.2012 г. на фоне приступообразных болей в подложечной области стали определяться тимпанит и асимметрия живота в сочетании с контурируемым образованием выше пупка слева.

Обзорная рентгеноскопия брюшной полости и контрастного исследования желудка: определяются чаши Клойбера в подложечной области, дистальный отдел желудка перемещен вправо от позвоночного столба (рис. 1). При контрольном УЗИ в брюшной полости прослеживается свободная жидкость, которая наиболее утолщена в нижних отделах живота, до 31 мм. 06.09.2012 г. с диагнозом острая кишечная непроходимость под общим обезболиванием произведена срединная лапаротомия. При этом к ране прилежит, с синюшным оттенком, расширенная в диаметре до 15 см (рис. 2) толстая кишка по ходу операционной раны. Петли кишки выведены наружу, они представлены закрученными на 360° по часовой стрелке слепой, восходящей и правой половиной ободочной кишки со странгуляционной бороздой. Правая половина толстой и подвздошной кишки имели длинную общую брыжейку (рис. 3).

В животе около 700 мл геморрагической жидкости. После разворота кишечника по ходу странгуляционной борозды, против часовой стрелки, по верхней стенке на уровне среднего отдела ободочной кишки определяется в продольном направлении в диаметре до 7 мм отверстие с ровными краями, откуда выделяется воздух (рис. 4).

Участок разрыва ушит двухрядными узловыми швами. После чего воздух стал перемещаться на левый фланг толстой кишки. Уменьшился диаметр слепой кишки. Произведена аппендэктомия, с целью страховки ушитой стенки толстой кишки, для декомпрессии при необходимости стенка слепой кишки выведена наружу с разрезом Дьяконова-Вольковича и подшита по краям раны кожи (рис. 5).

После санации брюшной полости — дренирование

левой поддиафрагмальной области и малого таза через отдельные разрезы брюшной стенки. На 3 сутки после операции начали отходить газы, на 4 сутки был стул. На 6 сутки удалена дренажная трубка из левой поддиафрагмальной области. На 8 сутки — контрольное УЗИ, в правой подвздошной области по ходу дренажа определяется в небольшом количестве жидкость. В связи с отсутствием показаний к декомпрессии толстой кишки, на 12 сутки после операции под общим обезболиванием стенка слепой кишки отделена от париетальной брюшины по краям кожной раны и вправлена в брюшную полость. В связи с отеком стенки слепой кишки, в правый боковой канал установлен микроирригатор для введения антибиотиков в послеоперационном периоде. Послойные швы на операционную рану (рис. 6). Через установленный микроирригатор 2 раза в день вводился канамицин 1,0.

На 6 сутки после вправления в брюшную полость стенки слепой кишки удален микроирригатор. В динамике: гемоглобин — 67,8-80 г/л, лейкоциты — $6,3-7,8 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 38-24 мм/с. При контрольной контрастной рентгеноскопии ЖКТ от 21.09.2012 г. на 15 сутки после операции по развороту слепой кишки желудок занимает исходное положение, т. е. слева от позвоночного столба. Эвакуация своевременная (рис. 7). Через сутки толстая кишка освобождена от контраста (рис. 8). 22.09.2012 г. путем интубации заменена дренажная трубка в малом тазу.

22.09.12 г. на 16 сутки после операции больная выписана домой в удовлетворительном состоянии. С целью профилактики раневой инфекции правой подвздошной области вокруг шва в течение 7 дней амбулаторно получала медоцеф 1,0 лимфотропно.

Контрольный осмотр через 1-2 месяца после выписки из стационара: жалоб нет, общее состояние удовлетворительное.

Таким образом, можно отметить, что, наряду с имеющимися характерными симптомами заворота слепой кишки Данса, Шимана и пальпируемого болезненного раздутного уплотнения в брюшной стенке в виде «волейбольного мяча» по Д. П. Чухриенко [3], перемещение дистального отдела желудка вправо от позвоночного столба на фоне определяемой раздутой петли слепой кишки с горизонтальным уровнем в левом подреберье, отмеченное при контрастном исследовании желудка, в наблюдаемом случае является характерным рентгенологическим признаком заворота слепой кишки I типа. Перемещение дистального отдела желудка вправо от позвоночного столба можно объяснить вовлечением в процесс заворота слепой кишки правой половины толстой кишки в результате тракции желудочно-ободочной связки вправо.

Наши наблюдения указывают на то, что, хотя заворот слепой кишки встречается редко, при установлении диагноза больному «кишечная непроходимость» необходимо учесть возможность заворота слепой кишки.

На основании вышеуказанного наблюдаемого нами случая больной с заворотом слепой кишки I типа можно отметить возможность перемещения дистального отдела желудка вправо от позвоночного столба в связи с тракцией желудочно-ободочной связки в результате вовлечения заворота правой половины толстой кишки. Последний можно определить при контрастном исследовании желудка в предоперационном периоде, и перемещение желудка вправо является характерным рентгенологическим признаком заворота слепой кишки I типа.

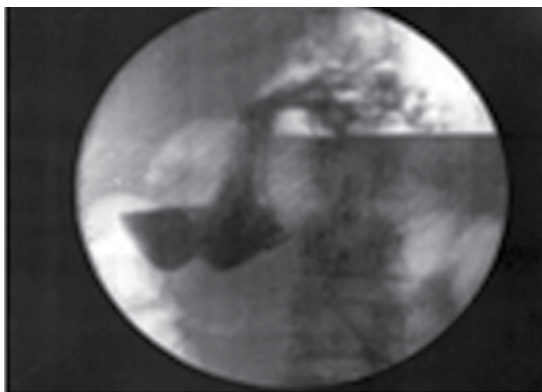


Рис. 1. Контрастное исследование желудка перед операцией



Рис. 5. Подшивание слепой кишки к брюшной стенке с целью страховки

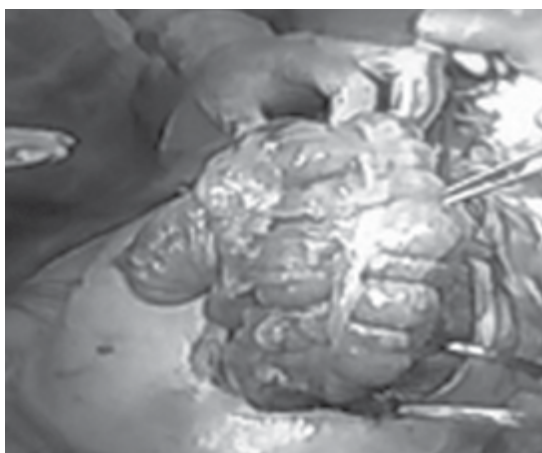


Рис. 2. Вид слепой кишки после выведения ее наружу

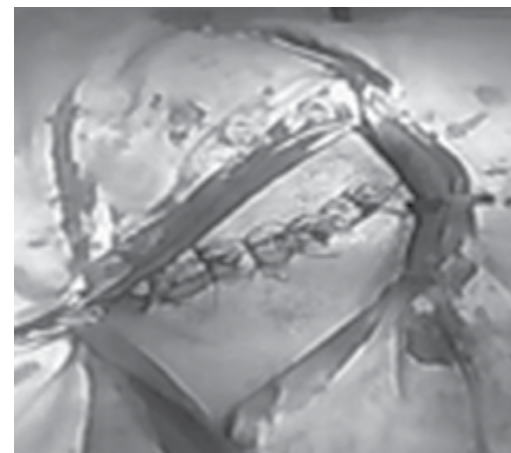


Рис. 6. После вправления слепой кишки в брюшную полость

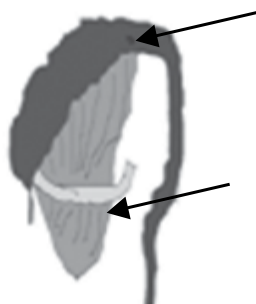


Рис. 3. Схематическое изображение правой половины толстой и подвздошной кишки (после деторсии), которые имеют общую брыжейку. Верхней стрелкой указано прободное отверстие поперечно-ободочной кишки, нижней стрелкой указана подвздошная кишка

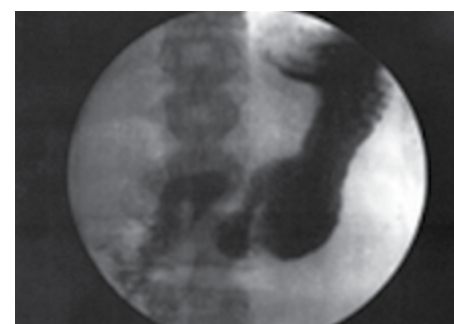


Рис. 7. Контрастное исследование желудка. 15 сутки после операции. Желудок принял исходное положение. Моторно-эвакуаторная функция не нарушена

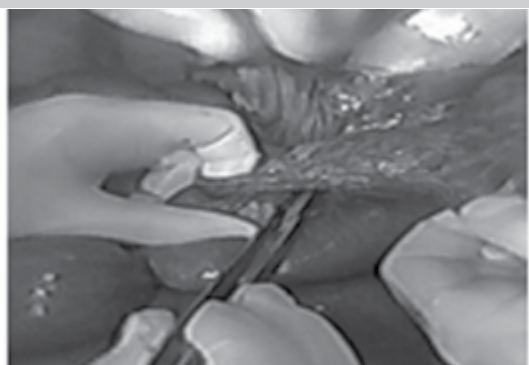


Рис. 4. Пинцетом указано прободное отверстие поперечно-ободочной кишки

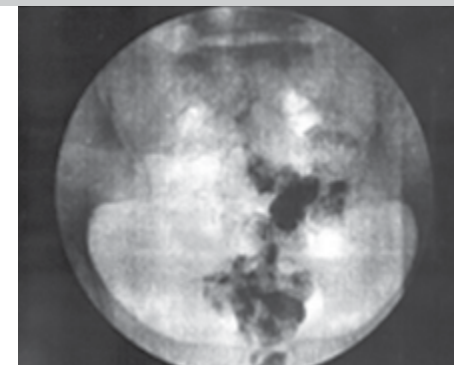


Рис. 8. Контрастное исследование желудка. 16 сутки после операции. Пройодимость не нарушена, эвакуация своевременная. Толстый кишечник освобожден от контраста. Следы контраста в прямой кишке

Литература

1. Заворот слепой кишки // Medn.ru : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.medn.ru/statyi/Zavorotslepojkishki.html>
2. Норенберг-Чарквиани А. Е. Острая непроходимость

кишечника / А. Е. Норенберг-Чарквиани. — М. : Медицина, 1969. — 373 с.

3. Чухриенко Д. П. Непроходимость кишечника : автореф. дис. д-ра мед. наук / Д. П. Чухриенко. — Днепропетровск ; Одесса, 1955. — 37 с.

**РЕНТЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК,
ХАРАКТЕРНЫЙ ДЛЯ ЗАВОРОТА СЛЕПОЙ
КИШКИ I ТИПА**

М. М. Хайдаров, У. А. Холматов,
Д. С. Абдуворисов, Ш. У. Султонов,
Д. М. Суюнов
Андижанский государственный
медицинский институт, Андижан,
Узбекистан

Ключевые слова: заворот слепой кишки, прикрытая перфорация, рентген-исследование, клинический случай, операционная находка

Описан практический случай заворота слепой кишки, сочетанный с прикрытой перфорацией среднего отдела поперечно-ободочной кишки, имеющих общую длинную брыжейку. После их разворота удалось обнаружить отверстие в передней стенке среднего отдела ободочной кишки, прикрытой во время заворота стенкой подвздошной кишки. При контрастном исследовании желудка перед операцией было отмечено перемещение дистального отдела желудка вправо от позвоночного столба, причина которого подробно описана авторами. В послеоперационном периоде при контрастном рентгенологическом исследовании желудка на 15 сутки после операции желудок занимает исходное положение. Авторам удалось установить перемещение желудка вправо как характерный рентгенологический признак заворота слепой, правой половины ободочной и подвздошной кишки. Операционная находка и ход операции последовательно описаны и иллюстрированы соответствующими фотоматериалами. Подобный материал найти в литературе не удалось.

**РЕНТЕНОЛОГІЧНА ОЗНАКА,
ХАРАКТЕРНА ДЛЯ ЗАВОРОТУ
СЛІПОЇ КИШКИ I ТИПУ**

М. М. Хайдаров, У. А. Холматов,
Д. С. Абдуворисов, Ш. У. Султонов,
Д. М. Суюнов
Андижанський державний медичний
інститут, Андижан, Узбекистан

Ключові слова: заворот сліпої кишки, прикрита перфорація, рентген-дослідження, клінічний випадок, операційна знахідка

Описано практичний випадок завороту сліпої кишки у сполученні із прикритою перфорацією середнього відділу поперечно-ободової кишки, що мають загальну довгу брижу. Після їх розвороту вдалося виявити отвір у передній стінці середнього відділу ободової кишки, прикритої під час завороту стінкою клубової кишки. При контрастному дослідженні шлунка перед операцією було відзначено переміщення дистального відділу шлунка вправо від хребетного стовпа, причина якого докладно описана авторами. У післяопераційному періоді при контрастному рентгенологічному дослідженні шлунку на 15 добу після операції шлунок займає вихідне положення. Авторам вдалося встановити переміщення шлунка вправо як характерну рентгенологічну ознаку завороту сліпої, правої половини ободової і клубової кишки. Операційна знахідка і хід операції послідовно описані і ілюстровані відповідними фотоматеріалами. Подібний матеріал знайти в літературі не вдалося.

**RADIOGRAPHIC SIGN
CHARACTERISTIC FOR THE
CECAL VOLVULUS OF I TYPE**

M. M. Hajdarov, U. A. Holmatov,
D. S. Abduvorisov, S. U. Sultonov,
D. M. Suyunov
Andijan State Medical Institute,
Andijan, Uzbekistan

Key words: cecal volvulus, covered perforation, X-ray examination, clinical case, operative finding

Article describes a practical case of cecal volvulus combined with a covered perforation of the middle part of the transverse colon with long common mesentery. After their turn we managed to find a hole in the front wall of the middle part of colon, veiled during volvulus by the wall of ileum. Upon contrast examination of the stomach before the operation, we marked displacement of the distal part of stomach to the right of the spinal column, the cause of which is described in details by the authors. In the postoperative period upon contrast X-ray examination of the stomach on the 15th day after surgery, the stomach was in its starting position. Authors were able to establish the displacement of stomach to the right as a characteristic radiographic sign of the volvulus of cecum, the right part of colon and ileum. Operative finding and course of operation are consistently described and illustrated with appropriate photographs. Attempt to find out such a material in the literature failed.