

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

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

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

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

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

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

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

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

Вопрос 1: причины боли при ХП

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

Уровень доказательности: 2b.

Надежность рекомендации: В.

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

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

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

Уровень доказательности: 1b.

Надежность рекомендации: В.

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

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

Прекращение приема алкоголя и курения может уменьшить выраженность боли.

Уровень доказательности: 2b.

Надежность рекомендации: С.

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

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

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

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

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

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

Уровень 1А, сильное согласие.

• Вопрос 4.2-2: каковы ферментные препараты выбора?

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

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

Уровень 1В, сильное согласие.

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

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

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

Уровень 1А, сильное согласие.

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

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

Уровень 1А, сильное согласие.

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

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

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

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

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

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

Изложим результаты заинтересовавших нас исследований.

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

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

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

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

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

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

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

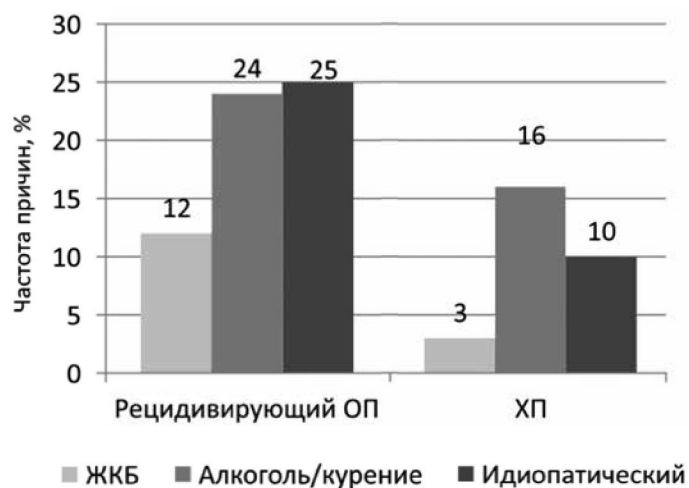


Рис. 1. Частота причин рецидивирующего ОП и ХП после первой атаки ОП (по A. U. Ahmed et al., 2016 [12]).

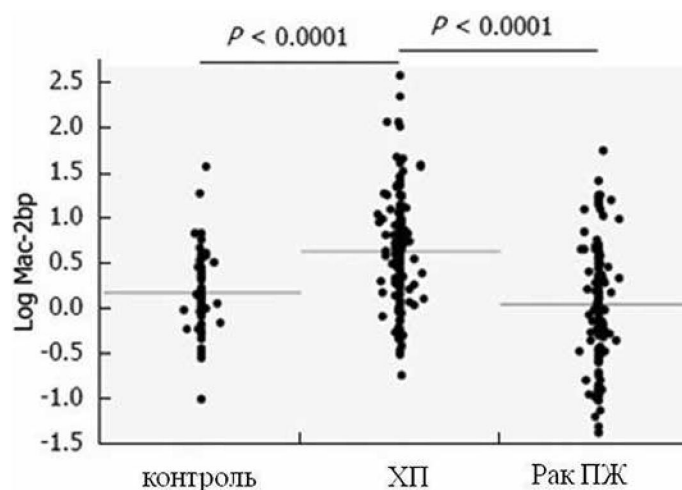


Рис. 2. Уровни Mac-2bp у обследованных больных и здоровых (по T. Maekawa et al., 2016 [14]).

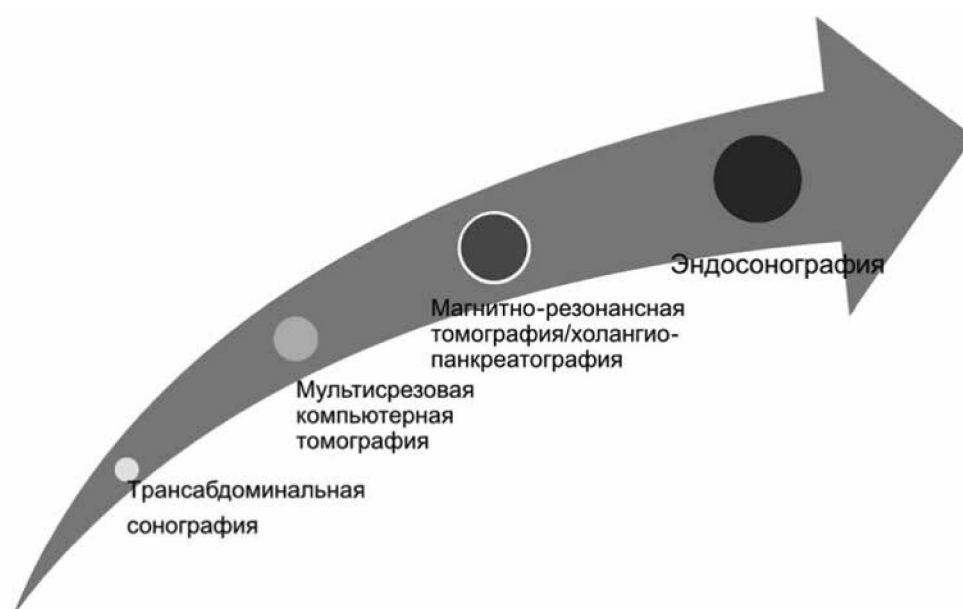


Рис. 3. Диагностическая информативность различных методов визуализации ПЖ (по С. W. Teshima et al., 2014 [16]).

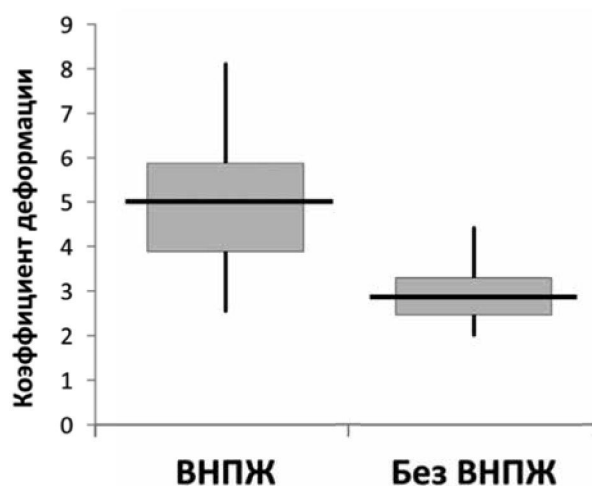


Рис. 4. Коэффициент деформации ткани ПЖ при эластографии у больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz et al., 2015 [5]).

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

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

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

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

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

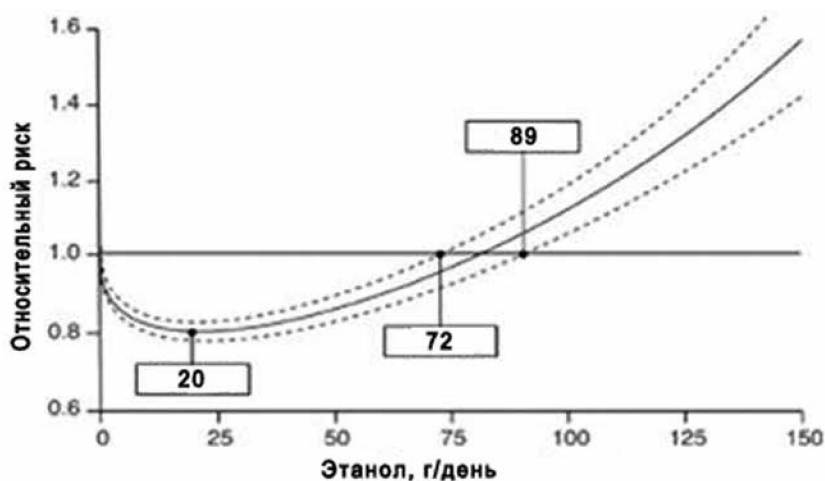


Рис. 5. Риск развития ХП в зависимости от дозы принимаемого этанола (по A. V. Samokhvalov et al., 2015 [13]).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература:

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

- K. M. Albers [et al.] // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16, No 1. — P. 83–94.
9. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glycomarkers / Y. Kamada, M. Ono, H. Hyogo [et al.] // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 62, No 5. — P. 1433–1443.
10. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2011 patients / J. Pan, L. Xin, D. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95, No 14. — e3251.
11. Risk factors for steatorrhea in chronic pancreatitis: a cohort of 2,153 patients / B. R. Li, J. Pan, T. T. Du [et al.] // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 21381.
12. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / A. U. Ahmed, Y. Issa, J. C. Hagenaars [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14, No 5. — P. 738–746.
13. Samokhvalov A. V. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses / A. V. Samokhvalov, J. Rehm, M. Roerecke // *EBioMedicine*. — 2015. — Vol. 2, No 12. — P. 1996–2002.
14. Serum Mac-2 binding protein is a novel biomarker for chronic pancreatitis / T. Maekawa, Y. Kamada, Y. Ebisutani [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, No 17. — P. 4403–4410.
15. Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Z. A. Jawad, C. Kyriakides, M. Pai [et al.] // *Asian J. Surg.* — 2016. — [Epub ahead of print].
16. Teshima C. W. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease // C. W. Teshima, G. S. Sandha // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, No 29. — P. 9976–9989.
17. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 153–199.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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