



Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, Н. В. Беляева
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Лиман

«Роковая цепочка»: и в панкреатологии тоже

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

Гиппократ

Представлен обзор литературы о «роковой цепочке» в панкреатологии (переход от острого панкреатита к его рецидивам, формированию хронического панкреатита, прогрессированию фиброза поджелудочной железы и повышению риска аденокарциномы поджелудочной железы (по аналогии с «роковой цепочкой» в гепатологии: от острого гепатита к хроническому, циррозу и раку печени)). Логические связи подтверждены данными литературы и результатами доказательных исследований. Обсуждены профилактические и лечебные действия для прерывания «роковой цепочки».

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

Что такое «роковая цепочка»? Напомним, что под этим термином академик Е. М. Тареев понимал «цирроз и весь комплекс его развития: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и рак печени» [58]. Но применим ли этот термин в панкреатологии? На современном этапе развития панкреатологии мы можем уверенно утверждать: «Да, в панкреатологии тоже разворачивается «роковая цепочка»: от острого панкреатита (ОП) к его рецидивам и хроническому панкреатиту (ХП), прогрессированию ХП с развитием цирроза поджелудочной железы (ПЖ) и аденокарциномы». Цирроз ПЖ — патоморфологический термин и нозологической единицей не является. Однако не слишком ли смелое утверждение о «роковой цепочке» в панкреатологии? Если оно верно, то возможно ли и как остановить этот роковой ход событий?

Начнем с ОП. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 случаев на 100 тыс. населения [84]. У пациентов, лечившихся в стационарах США в 2009 г., ОП был наиболее частым основным диагнозом из заболеваний желудочно-ки-

шечного тракта и печени [66]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30 % выше, чем в 2000 г. ОП был второй по частоте причиной госпитализации, на которую приходилась наибольшая доля в общих затратах, и пятой по частоте причиной смерти в стационаре [36].

Основными факторами риска развития ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомной ЖКБ риск билиарного панкреатита не превышает 2 % [45], а для алкогольного панкреатита — 2–3 % при выраженном злоупотреблении [39]. Вероятно, определенную роль играют другие факторы, возможно, генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [62].

Курение может увеличить риск ОП [42, 69, 77]. Связь между курением и билиарным панкреатитом отсутствует, но риск небилиарного ОП более чем в 2 раза выше (относительный риск — 2,29, 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,60–3,22) у тех, кто в настоящее время курит от 20 или более пачко-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у злостных курильщиков с по-

треблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск ОП увеличивается более чем в 4 раза (4–12, 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Важно бросить курить, но только через два десятилетия риск ОП станет таким же, как у некурящих [69]. На основании этих выводов [69] можно было бы утверждать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие факторы и недостающие данные о потреблении алкоголя являются ограничениями исследования [36].

В более позднем ретроспективном исследовании S. Munigala и соавторов (2015), которое включало 484 624 курящих и некурящих лиц, получены более четкие результаты. Пациентов наблюдали до развития ОП или до окончания исследования (тех, у кого ОП не развился). Исследование, продолжавшееся с 2000 г. до ноября 2007 г. [59], показало, что курение является независимым фактором риска ОП, а также увеличивает риск ОП, связанный с алкоголем. Самостоятельно и в сочетании с алкоголем курение повышает риск ОП, снижает средний возраст начала ОП и повышает риск рецидива.

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

В четырех крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что диабет 2 типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [26, 35, 63, 79]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с диабетом (показатель заболеваемости 5,26 у лиц моложе 45 лет (95 % ДИ – 4,31–6,42), 2,44 у лиц старше 45 лет (95 % ДИ – 2,23–2,66)) [63]. Риск можно снизить при помощи противо-диабетических препаратов [35].

Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [13, 60].

Неизвестно, имеет ли значение *pancreas divisum* в развитии ОП. В группе больных с ОП и ХП распространенность *pancreas divisum* была сходной среди пациентов с и без идиопатического (7,5%) и алкогольного (7,0%) панкреатита. Это указывает на то, что *pancreas divisum* сама по себе не вызывает заболевание [10]. Тем не менее наблюдались ассоциации между *pancreas divisum* и мутациями регулятора кистозного фиброза (CFTR) в 47 %, серинового ингибитора протеаз Казала типа 1 (SPINK1) в 16 %, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод не является определенным, ассоциация не обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с *pancreas divisum* и мутациями CFTR должны быть направлены на генетическое консультирование, при необходимости – на эндоскопическое или хирургическое лечение [18].

ОП – наиболее частое осложнение после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [20].

Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, из-за повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связок. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% – с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [2, 3]. Необходимы крупные проспективные исследования для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами [36].

Итак, ОП – первое звено «роковой цепочки», и мы должны постараться повлиять на указанные

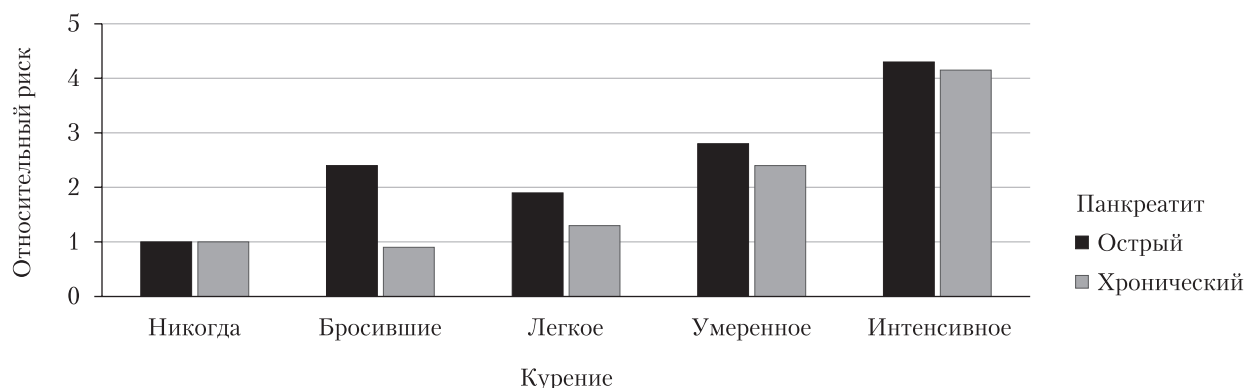


Рис. 1. Относительный риск острого и хронического панкреатита в зависимости от курения (по O. Sadr-Azodi и соавт. [69])

этиологические факторы, чтобы снизить риск его развития. Для предотвращения панкреатита после ЭРХПГ рекомендуют профилактические стентирование и сфинктеротомию [20]. Выводы двух метаанализов [14, 55] свидетельствуют о том, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после ЭРХПГ. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы A_2 при ОП. Более трех десятилетий назад было показано, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызывал заметное снижение смертности у крыс [38]. Позднее было продемонстрировано, что применение суппозиторий индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у больных с ОП [21]. Этот благоприятный эффект индометацина был забыт до получения рекомендации о ректальном введении 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после ЭРХПГ [20] на основе выводов трех метаанализов [17, 22, 85]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазидима, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина-10, пентоксифиллина, семапимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [20]. Результаты серии метаанализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в отношении предупреждения панкреатита после ЭРХПГ [1, 36].

ЭРХПГ — только одна из многих причин ОП. Но профилактика других этиологических вари-

антов ОП в настоящее время сводится к размытым утверждениям о необходимости борьбы со злоупотреблением алкоголем и курением.

Перейдем к рецидивам ОП, которые во многих случаях по существу являются проявлением ХП. P. G. Lankisch и соавторы (2009) в рамках многоцентрового исследования в течение 20 лет наблюдали 532 больных, перенесших ОП. В течение этого периода рецидив ОП развился у 88 (16,5%) пациентов. Частота рецидивов составила 5,3; 1,5; 0,6 и 1,9/100 в год у больных ОП вследствие злоупотребления алкоголем, ЖКБ, других выявленных причин и после идиопатического ОП соответственно. ХП развился только у алкоголиков независимо от тяжести ОП и длительности злоупотребления алкоголем и курения. Общая частота развития ХП составила 13% за 10 лет и 16% за 20 лет. В случае развития второй атаки ОП в течение двух лет после первого эпизода панкреатита частота ХП возрастала до 38%. Курение значительно повышало риск прогрессирования от ОП до ХП при алкогольном панкреатите (рис. 2) [37].

Опубликованы и другие данные о частоте рецидивов ОП и его трансформации в ХП. F. Нао и соавторы (2016) ретроспективно проанализировали состояние здоровья 159 детей в течение 12 лет после перенесенного ОП. У 45 (28,3%) больных развился по крайней мере один рецидив ОП, в том числе у 19 (12,0%) — 2 эпизода ОП (не учитывая первый ОП). У 9 (5,7%) пациентов сформировался ХП. Рецидивы ОП чаще развивались в случае идиопатического панкреатита. Предикторами рецидивирующего ОП были панкреонекроз, асцит, системные осложнения (со стороны других органов и систем) при первом ОП. Развитие более двух рецидивов ОП было предиктором ХП, причем с увеличением количества рецидивов риск ХП повышался [31].

P. K. Garg и соавторы (2007) наблюдали 75 больных с рецидивирующим ОП. В течение наблюдения ХП сформировался у 47% пациентов (рис. 3) [25].

Свои данные о частоте функциональной недостаточности ПЖ после перенесенного ОП, которая уже однозначно свидетельствует о ХП, на встрече Европейского клуба панкреатологов в 2013 г. в Цюрихе привели M. Vujasinovic и соавторы. Были обследованы 55 больных, перенесших ОП. Наблюдение длилось 3 года. За этот период содержание фекальной эластазы снизилось в 23,6% случаев, преимущественно после алкогольного ОП; сахарный диабет развился в 12,7% случаев (этиология панкреатита значения не имела). Не выявлена связь между тяже-

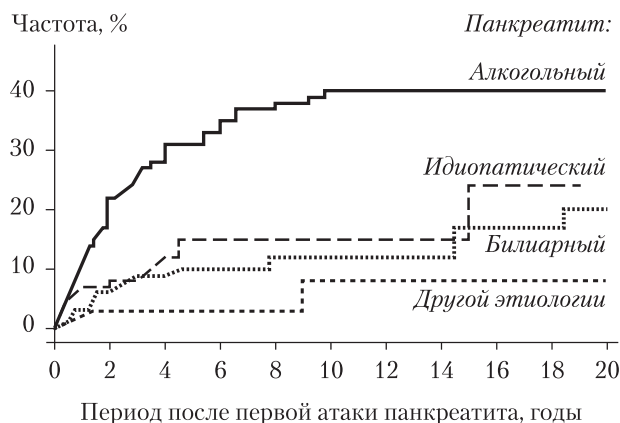


Рис. 2. Частота рецидивов после первого эпизода острого панкреатита в зависимости от его этиологии (по P. G. Lankisch и соавт. [37])

стью ОП и вероятностью развития функциональной недостаточности ПЖ. Был сделан вывод о том, что необходимо наблюдение за больными, перенесшими ОП [82].

Другие авторы, напротив, выявили связь между тяжестью ОП и развитием после него функциональной недостаточности ПЖ, то есть ХП (рис. 4) [54]. Те же авторы сформулировали гипотезу динамики внешней секреции ПЖ у больных до, во время и после ОП (рис. 5).

Что можно сделать для предотвращения рецидивов ОП и его трансформации в ХП, то есть для предотвращения «разворачивания» «роковой цепочки» на этом этапе? Исследование I. Nordback и соавторов (2009) [64] показало, что структурированные беседы с пациентами специально подготовленных медицинских сестер о необходимости отказа от алкоголя (интервал между беседами — 6 мес) значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. У пациентов с легким билиарным ОП перед выпиской следует выполнять холецистэктомию. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомию следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации, чтобы предотвратить инфекцию [76]. У больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которую выполняют для свободного прохождения любых камней, содержащихся в желчном пузыре [9]. Конечно, необходимо объяснять пациентам роль курения в развитии и рецидивировании ОП.

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

Связь между ХП и раком ПЖ изучалась во многих исследованиях. Полученные результаты оказались противоречивыми. В одних исследованиях эта связь подтверждалась: у пациентов с ХП развивался рак ПЖ. В других наблюдениях хронология была обратной: рак ПЖ выявлялся раньше, чем развивался сам панкреатит [30, 72].

В большинстве исследований типа «случай–контроль» показана высокая частота предшествующего панкреатита у пациентов с раком ПЖ [12, 23, 28, 49]. В 1993 г. были опубликованы результаты мультицентрового ретроспективного выборочного исследования связи ХП с раком ПЖ. В шести странах обследовали 1552 пациентов с ХП с продолжительностью заболевания не менее 2 лет, у 29 из них развился рак ПЖ. Риск его развития составил 16,5%, что достоверно

Вероятность хронического панкреатита, %

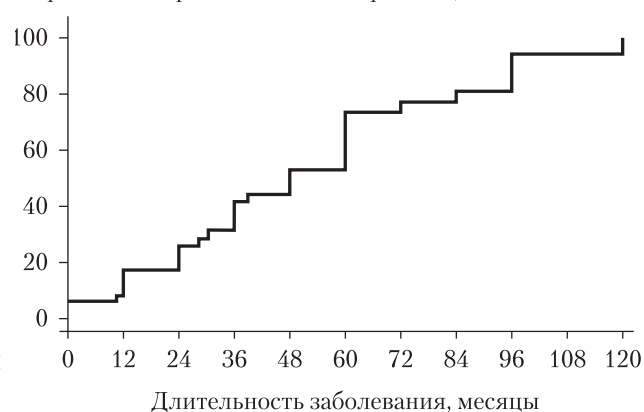


Рис. 3. Вероятность развития хронического панкреатита у больных с рецидивирующим острым панкреатитом (по P.K. Garg и соавт. [25])

Панкреатическая недостаточность, %

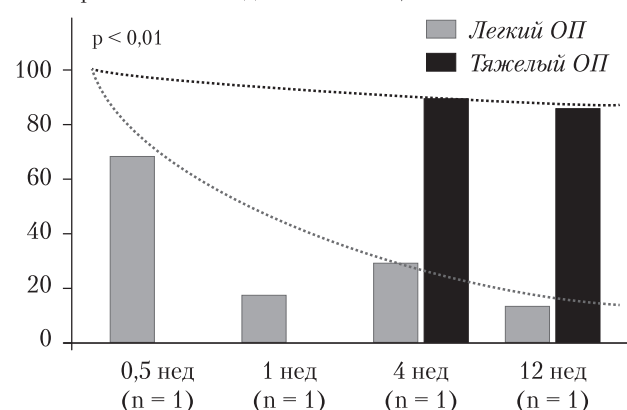


Рис. 4. Частота снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы в период реконвалесценции после острого панкреатита в зависимости от тяжести острого панкреатита (по А. М. Masclee и соавт. [54])

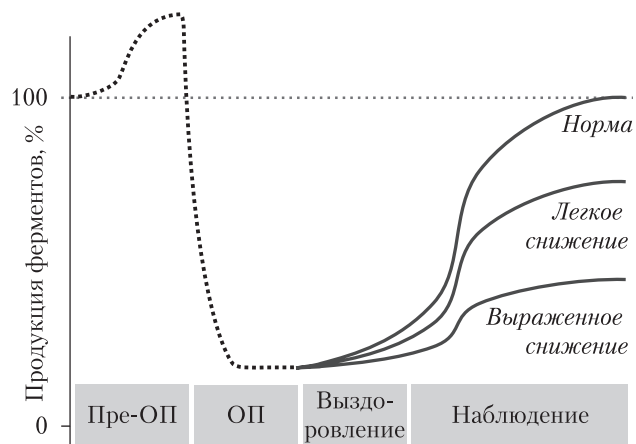


Рис. 5. Концепция состояния экзокринной функции поджелудочной железы непосредственно перед острым панкреатитом в начальной фазе заболевания, в период реконвалесценции и при последующем длительном наблюдении (по А. М. Masclee и соавт. [54])

выше, чем в общей популяции. У пациентов с длительностью заболевания до 5 лет соответствующий риск был сходным (14,4%). Не выявлено отличий в частоте рака ПЖ у пациентов с алкогольным и неалкогольным (главным образом идиопатическим) панкреатитом. В этом исследовании риск развития рака ПЖ в течение 10 лет у пациентов с продолжительностью панкреатита 2 года или более составил 2%, в течение 20 лет — 4% [46].

Во Франции в Центре по изучению панкреатита было обследовано 567 пациентов. Продолжительность наблюдения за ними составила в среднем 7,8 года. Через 2,5 года исследования у 3 из включенных в исследование развился рак ПЖ (риск составил 13,7%) [53].

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

Принимая во внимание связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные этих двух заболеваний (табл. 1). Для трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, в раковые клет-

ки необходим определенный «инкубационный» период. Срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет.

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

Какие же варианты ХП особенно предрасполагают к раку ПЖ? Прежде всего это наследственный панкреатит. Он протекает длительно, к 70 годам риск развития рака ПЖ у пациентов с этим заболеванием достигает 40%. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ, — 55–60 лет. Сходные данные получены в двух других крупных международных исследованиях [32, 48]. Очень высокий риск развития рака ПЖ при

Таблица 1. Сравнение хронического панкреатита и рака поджелудочной железы: эпидемиологические особенности

| Показатель | Панкреатит | Рак поджелудочной железы |
|-------------------------------------|---|---|
| Встречаемость в развитых странах | От 5–10 до 68 на 100 тыс. населения | Мужчины — 5–10, женщины — 3–7 на 100 тыс. населения |
| Этиологический вариант | Алкогольный: чаще у мужчин Идиопатический: чаще у женщин | Частота у мужчин на 30–40% выше, чем у женщин |
| Раса | Темнокожие люди имеют повышенный риск | У темнокожих людей риск выше на 40–50% |
| Начало болезни (возраст) | 40–49 лет | 60 лет и более |
| Доля пациентов в возрасте до 50 лет | 80–90% | 5–10% |
| Курение | Кофактор | Риск повышен в 2 раза по сравнению с некурящими |
| Алкоголь | Сильный фактор риска | Данные отсутствуют |
| Сахарный диабет | У 50% пациентов | У 10–15% пациентов |
| Генетические факторы | Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями 7q35; идиопатический панкреатит ассоциируется с мутациями SPINK1 и CFTR; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию SPINK1 | BRCA2 является частым генетическим дефектом |
| Частота мутаций K-ras гена | Около 5–10% | Около 80% |

этом варианте панкреатита, вероятно, связан с его большей продолжительностью по сравнению с другими (более частыми) вариантами ХП.

В Индии проведено исследование с участием 266 пациентов с тропическим панкреатитом. У 22 (8,3 %) из них развился рак ПЖ при продолжительности заболевания более 8 лет. Средний возраст, в котором развивался рак ПЖ, — 47,5 года. Это на 15 лет раньше, чем у пациентов с раком ПЖ без предшествующего тропического панкреатита в том же регионе. При анализе локализации опухолей обнаружено, что только небольшая их часть была локализована в головке ПЖ, а большинство — в теле и хвосте [6].

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в том числе ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск увеличен в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеет место почти у всех больных с кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, — 37 лет, что почти на 30 лет раньше, чем развивается рак ПЖ без предшествующего кистозного фиброза. Большинство пациентов с кистозным фиброзом не доживают до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта увеличивается [50, 61].

В исследовании N. Malats и соавторов (2001) [52] изучали одну из разновидностей мутации гена CFTR — F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования обнаружено, что частота мутации F508 у пациентов с раком ПЖ составляла 2,4 %, что сходно с частотой в общей популяции [52]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена CFTR была выявлена у 14 (8,4 %) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1 %) из 5349 пациентов с раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [56].

Риск рака ПЖ повышен также при билиарном ХП, хотя меньше, чем при наследственном и тропическом панкреатите и кистозном фиброзе. Так, риск рака ПЖ повышается через 5 лет и более после холецистэктомии, что связывают с ростом уровня холецистокинина в крови. В свою очередь холецистокинин стимулирует онкогенез ПЖ [15, 73].

Метаанализ всех известных исследований, проведенных в период с 1966 по 2000 г., доказал, что в целом алкоголь не повышает риск рака ПЖ, а вызывает только ХП (связь с раком косвенная).

В подгруппе некурящих лиц прием алкоголя (особенно пива) повышал риск развития рака ПЖ в 3 раза (относительный риск — 3,15). Напротив, употребление вина достоверно не повышало риск рака ПЖ. Пиво — источник нитрозаминов, тогда как вино, особенно красное, имеет антиоксидантные свойства и может уменьшить риск рака, предотвращая свободнорадикальное повреждение [8]. В более позднем исследовании PanScan также не выявлено связи между приемом алкоголя и развитием рака ПЖ, но при употреблении более 60 г этанола в сутки риск возрастал до 1,38, а у мужчин, употреблявших крепкие алкогольные напитки, — до 2,23 [57].

Что касается курения, то в исследовании PanC4 показано, что риск рака ПЖ у курильщиков — 2,20, у злобных курильщиков (больше 35 сигарет в сутки) — 3,39, у бывших курильщиков — 1,17 [67].

Ассоциация аутоиммунного панкреатита с раком ПЖ не описана. Нам удалось найти в доступной литературе только клиническое наблюдение цистаденокарциномы ПЖ у женщины 74 лет, страдающей ХП, который расценили как внекишечное проявление болезни Крона [27].

Может ли у пациентов с ХП фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация гена KRAS? По данным литературы, общая частота этой мутации у больных с ХП составляет приблизительно 13 %, у пациентов с раком ПЖ — 80–90 % (значительно чаще, чем при каких либо других формах рака) [44].

Мутации гена KRAS изучали во многих исследованиях. Однако были получены противоречивые результаты. По данным более раннего исследования, рак ПЖ отсутствовал у 20 пациентов с мутацией гена KRAS после наблюдения в течение 78 мес [24]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП в течение 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 пациентов, имеющих мутацию гена KRAS, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [5]. Сочетание мутации гена KRAS и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ у пациентов с ХП [16]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией гена KRAS подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

Некоторые типы опухолей проявляются специфическими предраковыми изменениями, предшествующими малигнизации: в органах-мишенях определенные гистологические изменения всегда приводят к озлокачествлению. В ПЖ такие предраковые изменения обозначают термином «PanIN» (панкреатическая интраэпители-

альная неоплазия). Есть убедительные доказательства повышенного риска их последующей малигнизации. Существуют несколько типов PanIN: от PanIN-I (интраэпителиальная протоковая гиперплазия) до PanIN-III (дисплазия или карцинома). У пациентов с раком ПЖ чаще определяют PanIN-III. При обнаружении этих клеток в материале ПЖ при тонкоигольной биопсии у пациентов с семейным раком ПЖ в анамнезе возможно проведение своевременного лечения. Эта стратегия также может быть применена у пациентов с ХП, у которых обнаружены предопухольные изменения в паренхиме ПЖ [11, 68].

Хотя многие исследования пациентов с ХП были направлены на изучение риска развития рака ПЖ, риск рака другой локализации также оказался значительно повышенным. В Италии наблюдали 715 пациентов с ХП в течение 10 лет. У 61 из них развился рак, но только у 14 пациентов — рак ПЖ. В течение 20–25 лет после дебюта панкреатита более чем у 20% пациентов развивается злокачественная неоплазма [75]. В другом исследовании показано, что в течение 20 лет

более половины больных ХП умерли (показатель смертности у них был в 3,6 раза выше, чем в общей популяции). Частым фактором риска смерти у этих пациентов было курение, особенно при алкогольной этиологии панкреатита. Развитие рака ПЖ и других органов у этих больных было наиболее частой причиной смерти. Большинство случаев смерти от рака также было связано с фактором курения [47]. Сходные результаты получены в Японии при обследовании пациентов с ХП: рак был причиной 50% смертей [65]. Во всех этих работах подчеркивается, что у курящих пациентов чаще встречается рак другой локализации, чем рак ПЖ.

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

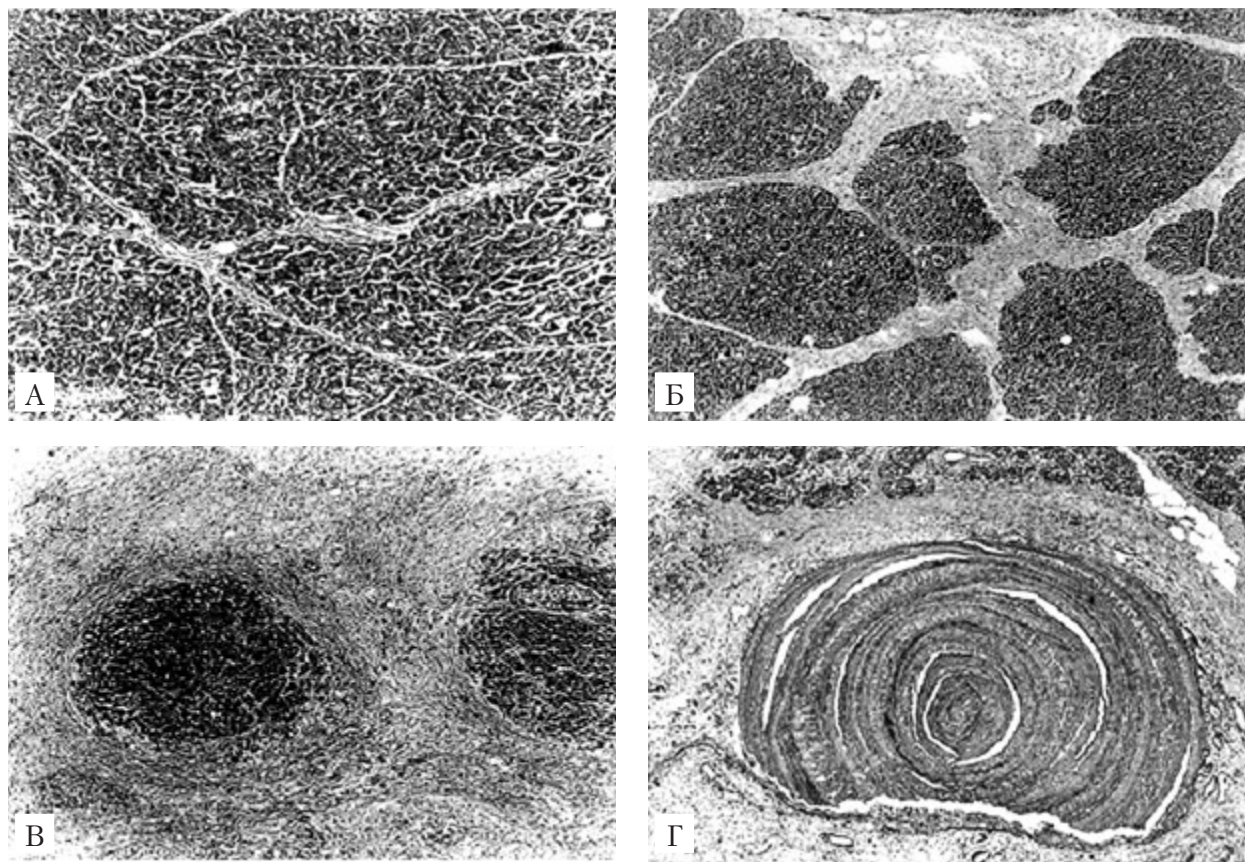


Рис. 6. Прогрессирование фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите от тонких слоев соединительной ткани между дольками (А) до цирроза поджелудочной железы (Б) с участками атрофичной паренхимы, которые изолированы друг от друга мощными слоями соединительной ткани (В), и замещением паренхимы концентрическими слоями соединительной ткани (Г) (по К. Suda [74]). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$

Доказано, что прогрессирование ХП, кальцификация ПЖ увеличиваются при продолжении злоупотребления алкоголем и снижаются при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 7). При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше, чем у тех пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 8). Однако и курение имеет большое значение для дальнейшего течения патологии ПЖ (рис. 9). В эксперименте доказано, что этанол и курение стимулируют звездчатые клетки ПЖ [41]. Таким образом, мы вновь возвращаемся к рекомендациям о прекращении приема алкоголя и курения. А можем ли мы оказать более конкретное воздействие в отношении торможения фиброобразования ПЖ? В настоящее время известен ряд препаратов, способных оказывать такое воздействие (табл. 2). Однако эффект этих средств изучен преимущественно в эксперименте. Их применение в клинической практике для торможения фиброза ПЖ — в ближайшей перспективе.

Сегодня практический врач может нормализовать нутритивный статус пациентов с ХП и панкреатической недостаточностью, чтобы улучшить состояние больных и продлить им жизнь. Так, В. S. Sandhu и соавторы (2007) доказали, что чем ниже нутритивные показатели (изучали интегральный показатель — нутритивный индекс), тем выше частота рецидивов боли и частота госпитализаций (рис. 10) [71]. Безусловно, это является отражением прогрессирования ХП как причины абдоминальной боли. Кроме того, коррекция нутритивного статуса — важное направление не только в устранении дефицита нутриентов, но и в предупреждении рецидивов и прогрессирования ХП.

В связи с этим важно назначить пациенту с ХП минимикросферический ферментный препарат, который обеспечивает физиологическое действие панкреатических ферментов, эквивалентное эффекту собственных ферментов ПЖ [43].

Заместительная терапия (пожизненная) в адекватной дозе способствует достоверному снижению смертности и увеличению продолжительности жизни больных ХП. Так, N. Vallejo-Senra и соавторы (2015) при наблюдении 480 больных в течение 5 лет доказали, что у пациентов, получавших минимикросферический ферментный препарат, смертность составила 6,1% (12,3% в год) против 17,4% (34,3% в год) у больных без заместительной ферментной терапии ($p < 0,05$). Средний возраст умерших больных, не получавших указанный препарат,

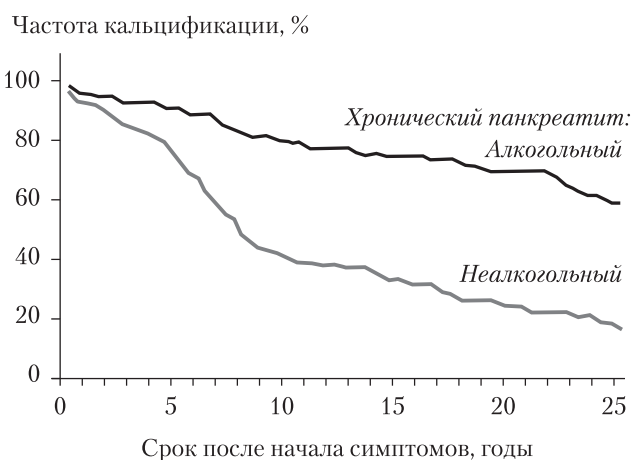


Рис. 7. Снижение риска кальцификации поджелудочной железы при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности хронического панкреатита (по P. Layer и соавт. [40])

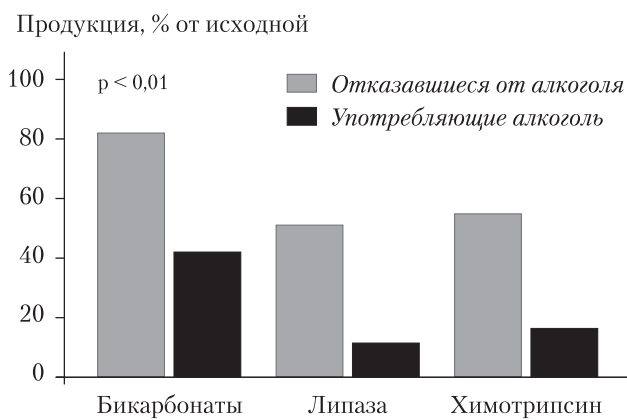


Рис. 8. Продукция бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом, продолжавших и прекративших прием алкоголя (по L. Gullo и соавт. [29])

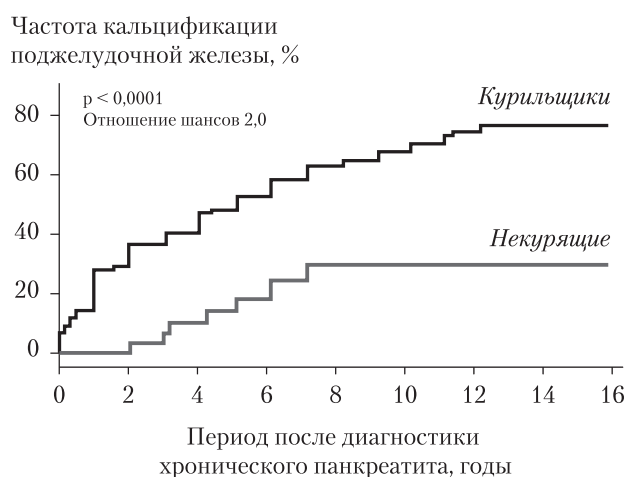


Рис. 9. Риск кальцификации поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом в зависимости от курения (по P. Maisonneuve и соавт. [51])

Таблица 2. **Препараты, способные тормозить фиброз поджелудочной железы** (по М. Apte и соавт., [11])

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

составил 57 лет, а пациентов, получавших адекватные дозы препарата — 63 года ($p < 0,05$) [81]. Таким образом, препарат продляет жизнь пациентам с ХП в среднем на 6 лет!

Те же авторы в более позднем ретроспективном исследовании (период наблюдения — 15 лет), включавшем 445 пациентов, показали, что заместительная ферментная терапия в адекватных дозах достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий, в том числе критических (инфаркта миокарда, гипертонических кризов), за счет коррекции липидного спектра крови [80].

Следовательно, заместительная терапия минимикросферическим препаратом в дозе 40–50 тыс. ед. FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. ед. FIP на промежуточный прием пищи — необходимое условие для продления жизни больных ХП и, возможно, ослабления связи между звеньями «роковой цепочки».

Доказано, что правильное и своевременное лечение ХП, недопущение его прогрессирования делает возможным снижение риска рака ПЖ [33, 34]. В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое вошли 147 больных, прооперированных по поводу ХП (резекции ПЖ, панкреатэктомия), показано, что продолжительность жизни пациентов после хирургического вмешательства достоверно больше при условии назначения адекватной заместительной терапии (минимикросферический препарат в дозе 50 000 ед. FIP на основной прием пищи и 25 000 ед. FIP при перекусе) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которые после операции не получали ферментные препараты. Причем через 6 лет после хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость больных, получавших ферментные препараты, была почти вдвое больше, чем выживаемость

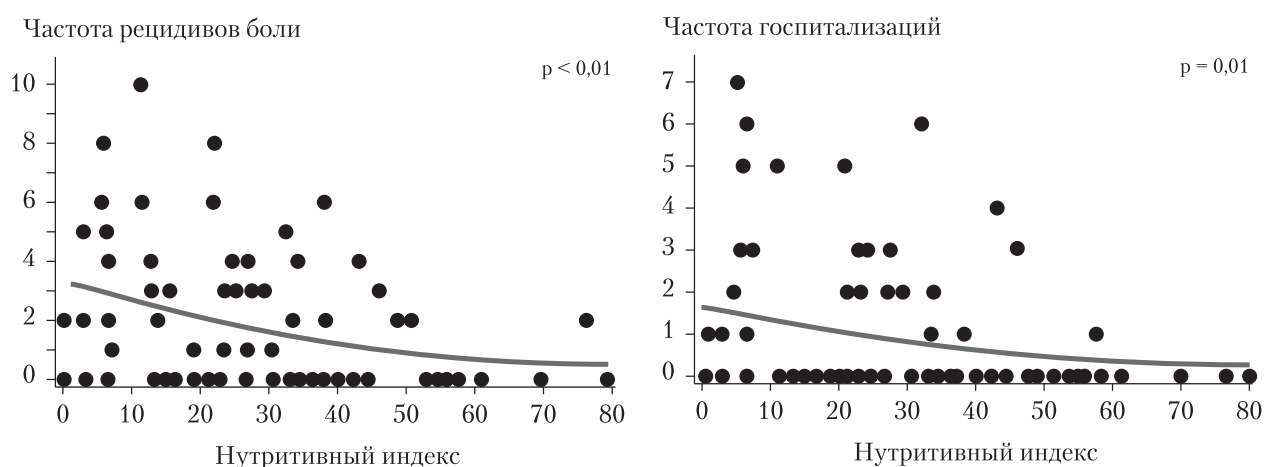


Рис. 10. **Зависимость между интегральным индексом нутритивного статуса и частотой рецидивов боли при хроническом панкреатите, а также частотой госпитализаций пациентов** (по B. S. Sandhu и соавт. [71])

мость пациентов, не принимавших заместительную терапию. Важно, что ни в одном случае рак ПЖ не развился [83] (рис. 11).

В исследовании Н. В. Корочанской и соавторов (2008) принимали участие 74 пациента, из которых были сформированы две группы: в первую группу (n = 54) вошли пациенты с осложненным ХП, перенесшие оперативное лечение (малоинвазивное, резецирующее или дренирующее), во вторую (n = 20) — пациенты с раком ПЖ. Дооперационная подготовка и послеопера-

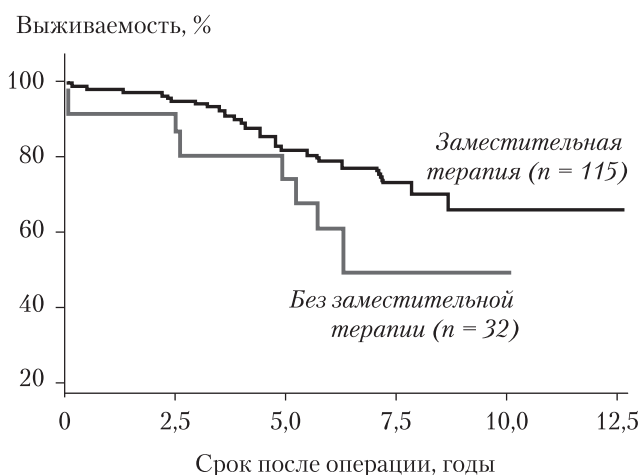


Рис. 11. Продолжительность жизни больных с хроническим панкреатитом после оперативных вмешательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по М. Winpy и соавт. [83])

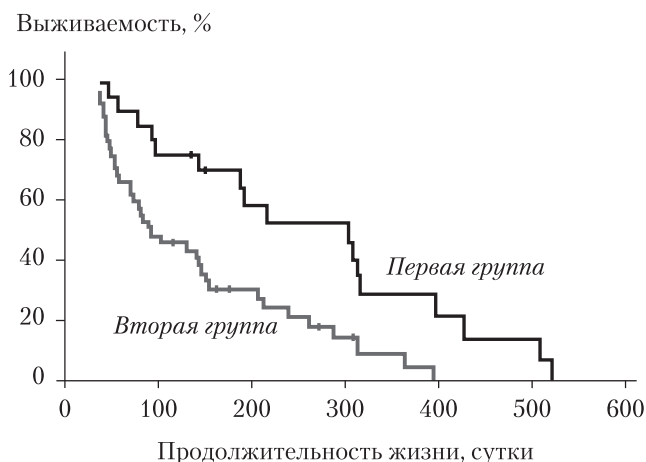


Рис. 12. Ретроспективный анализ — влияние лечения панкреатической недостаточности на выживаемость больных с неоперабельным раком ПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz и соавт. [19]): первая группа — лечение недостаточности поджелудочной железы (50 000 ед. FIP на основной прием пищи и 25 000 ед. FIP при перекусе) и паллиативная химиотерапия; вторая — паллиативная химиотерапия

ционная реабилитация заключались в назначении щадящего режима питания, антисекреторной терапии, ферментных препаратов, анальгетиков. Для коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ больным назначали минимикросферический ферментный препарат, который пациенты получали длительно. Все больные с осложненным ХП после оперативного лечения находились на диспансерном наблюдении от 5 до 8 лет. Совокупность органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволила предотвратить раковую трансформацию у больных. За весь период наблюдения после разных типов оперативного лечения не выявлено ни одного случая раковой трансформации. У 40% пациентов с раком ПЖ в анамнезе имел место неосложненный ХП. Таким образом, вторичная профилактика рака ПЖ заключается в скрининговом наблюдении пациентов с предраковыми состояниями (ХП) и предраковыми изменениями протокового эпителия (дисплазия, метаплазия) по данным морфологического исследования ПЖ и в длительной комплексной ферментозаместительной и ферментокорректирующей терапии.

При обследовании пациентов, не получавших заместительную терапию в адекватных дозах, после оперативного лечения панкреатита было обнаружено, что у 14 из 484 прооперированных больных впоследствии развился рак ПЖ в течение 7,7 года [70]. У 4 пациентов рак ПЖ развился в течение 1 года после операции. Это наводит на мысль о том, что рак ПЖ может развиваться до панкреатита или параллельно с ним.

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

Обратимся к исследованию проф. J. E. Dominguez-Munoz и соавторов (2013). Были обследованы 66 пациентов с неоперабельным раком ПЖ. У пациентов с помощью триглицеридного дыхательного теста диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая является одной из причин похудения у таких больных (наряду с активацией каскада острофазовых реакций, приводящей к уменьшению объема мышечной и жировой ткани; увеличением расхода энергии; уменьшением объема пищи из-за анорексии; тошнотой и рвотой). В то же время известно, что кахексия негативно влияет на выживаемость пациентов и даже достоверно увеличивает вероятность метастазирования [7].

Проф. J. E. Dominguez-Munoz и соавторы разделили больных на две группы, первой назначали прием минимикросферического ферментного препарата в указанных дозах в сочетании с паллиативной химиотерапией, а больные второй группы заместительную ферментную терапию не получали. В первой группе продолжительность жизни составила в среднем 301 день, во второй – 89 дней ($p < 0,05$) (рис. 12) [19].

Таким образом, на современном этапе развития медицины, и в частности панкреатологии, правильно используя имеющиеся у нас в арсенале

лекарственные средства, мы способны разорвать или, по крайней мере, ослабить практически все звенья «роковой цепочки» от ОП к его рецидивам и ХП, прогрессированию ХП с развитием цирроза и аденокарциномы ПЖ.

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта М. Я. Мудрова: «Взять на свои руки людей здоровых, предохранить их от болезней... угрожающих, есть честно и для врача покойно, ибо легче предохранить от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность» [78].

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала – Н. Г.; обработка материала – П. Ф.; написание текста – Н. Г., Н. Б.; редактирование – П. Ф., Н. Б.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте журнала.

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

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, Лиман

«Фатальный ланцюжок»: і в панкреатології також

Представлено огляд літератури про «фатальний ланцюжок» у панкреатології (перехід від гострого панкреатиту до його рецидивів, формування хронічного панкреатиту, прогресування фіброзу підшлункової залози і збільшення ризику аденокарциноми підшлункової залози (за аналогією з «фатальним ланцюжком» у гепатології: від гострого гепатиту до хронічного, цирозу і раку печінки)). Логічні зв'язки підтверджено даними літератури і результатами доказових досліджень. Обговорено профілактичні та лікувальні дії для переривання «фатального ланцюжка».

Ключові слова: захворювання підшлункової залози, етапи прогресування, чинники ризику, патогенез, лікування.

N. B. Gubergrits, P. G. Fomenko, N. V. Byelyayeva

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman

«Fatal chain»: in pancreatology, too

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

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

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 2
E-mail: profnbg@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2016 р.