

УДК 616.37

ГУБЕРГРИЦ Н.Б.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ

(ПО МАТЕРИАЛАМ 44-Й ВСТРЕЧИ ЕВРОПЕЙСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ)

Резюме. В статье изложены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2011–2012 гг. Представлены достижения ведущих панкреатологов Европы в изучении этиологии, патогенеза, диагностики, лечения панкреатитов, опухолей поджелудочной железы.

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

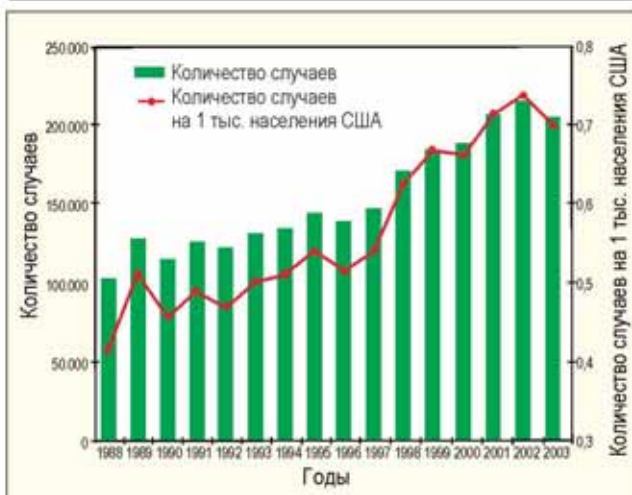


Рисунок 1 — Рост частоты госпитализаций по поводу острого панкреатита в США (1988–2003 гг.)

20–23 июня в Праге состоялась очередная, 44-я встреча Европейского клуба панкреатологов. На встрече были представлены более 300 устных и постерных докладов [1]. Во встрече приняли участие 616 делегатов из 41 страны.

Одна из первых сессий встречи была посвящена эпидемиологии заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). С основным докладом по этой проблеме выступил P. Maisonneuve (Италия). По данным Cystic Fibrosis Foundation, в мире постепенно увеличивается количество больных муковисцидозом, причем несколько возрастает и число вновь выявленных случаев заболевания. Это объясняется увеличением продолжительности жизни больных, с одной стороны, и улучшением качества диагностики — с другой.

Во всем мире возрастает заболеваемость панкреатитами. Так, в США с 1988 г. увеличилось

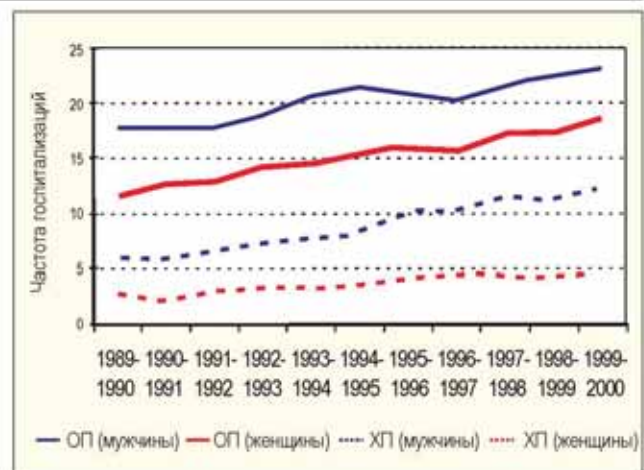


Рисунок 2 — Рост частоты госпитализаций по поводу острого и хронического панкреатита в Великобритании (1989–2000 гг.)

количество случаев острого панкреатита (рис. 1). Причем отмечено, что у афроамериканцев заболевание развивается чаще. В Великобритании также зарегистрирована тенденция к росту частоты госпитализаций по поводу не только острого, но и хронического панкреатита (рис. 2). В 1999–2000 гг. частота острого панкреатита в Великобритании составила 20,7 на 100 тыс. (у мужчин — 22,9; у женщин — 18,4); хронического панкреатита — 8,6 на 100 тыс. (у мужчин — 12,4; у женщин — 4,8). К сожалению, возрастает заболеваемость панкреатитами не только среди взрослых, но и среди детей. В частности, это видно по результатам эпидемиологических исследований в США.

© Губергриц Н.Б., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

Неблагоприятные показатели распространенности и заболеваемости панкреатитами связаны с увеличением потребления алкоголя, ростом частоты курения, развитием неинфекционной пандемии ожирения.

Продолжается тенденция к росту частоты рака ПЖ. Причем прижизненно диагноз устанавливается значительно реже, чем на аутопсии (рис. 3). Это свидетельствует о низкой эффективности существующих в настоящее время методов диагностики.

На встрече рассматривался вопрос о пересмотре Международной классификации острого панкреатита, которая была принята в 1992 г. в Атланте. С докладом по этой проблеме выступил S. Vege (США).

Программная лекция проф. J. E. Dominguez-Muñoz (Испания) по диагностике недостаточности ПЖ. Приводим основные положения этой лекции. Первичные или вторичные нарушения экзокринной функции ПЖ приводят к мальдигестии. Мальдигестия ассоциируется с мальабсорбцией нутриентов и мальнутрицией. Экзокринная панкреатическая недостаточность всегда требует лечения. Оценка тяжести этой недостаточности проводится по резуль-

татам функциональных тестов. Так, если по данным секретин-панкреозиминового теста секреция ферментов и бикарбонатов составляет более 75 % от должной, но все же ниже нормы, то панкреатическая недостаточность легкая, 30–75 % — умеренная, менее 30 % — тяжелая. По результатам фекального эластазного теста панкреатическая недостаточность считается легкой при показателе 100–200 мкг/г, умеренной — при данных 50–100 мкг/г, тяжелой — при результате ниже 50 мкг/г. Однако все эти данные, по мнению проф. J. E. Dominguez-Muñoz, свидетельствуют о дисфункции ПЖ, а не о ее внешнесекреторной недостаточности, т.к. даже самые низкие показатели могут быть ложными (на них влияет целый ряд факторов). Компенсаторные возможности ПЖ очень велики, поэтому при отсутствии мальдигестии и мальнутриции следует считать снижение панкреатической секреции компенсированным. Первичная внешнесекреторная недостаточность ПЖ развивается при патологии паренхимы органа: при остром, хроническом панкреатите, муковисцидозе, раке ПЖ, сахарном диабете, после панкреатэктомии и т.д. Вторичная панкреатическая недостаточ-



Рисунок 3 — Эпидемиология рака различной локализации в США в 2012 г.

ность развивается при невозможности реализации гидролитической активности ферментов ПЖ, при снижении стимуляции внешней секреции железы, например при целиакии, синдроме Золлингера — Эллисона, после панкреатодуоденэктомии, гастрэктомии. Панкреатическая недостаточность может быть причиной хронической диареи, принятой за синдром раздраженной кишки (СРК) (см. ниже). Вероятность развития панкреатической недостаточности при остром панкреатите зависит от его этиологии, объема и локализации некроза, осложнений (есть ли повреждение протоковой системы, особенно главного протока), объема некрэктомии. Вероятность формирования панкреатической недостаточности при раке ПЖ во многом определяется локализацией опухоли. Например, при раке головки ПЖ, по данным триглицеридного дыхательного теста, внешнесекреторная недостаточность развивается в 76 % случаев, а при локализации опухоли в теле и хвосте ПЖ — в 33 % случаев.

Патофизиологические изменения после панкреатодуоденэктомии:

- изменения функции желудка (адаптация к новым условиям и изменение скорости эвакуации);
- изменения функции двенадцатиперстной кишки (уменьшение продукции холецистокинина и секретина);
- изменения функции ПЖ (связанные с изменениями функции желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с заболеванием и резекцией ПЖ);
- нарушения пищеварения (асинхронизм между эвакуацией из желудка, секрецией желчи и панкреатического секрета).

Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ:

- стеаторея;
- снижение индекса массы тела;
- симптомы мальдигестии;
- мальнутриция (низкие уровни циркулирующих незаменимых аминокислот, жирных кислот, микронутриентов, жирорастворимых витаминов, липопротеина С высокой плотности, аполипопротеина А1, липопротеина А).

В результате панкреатической недостаточности развиваются трофологическая недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, иммунодефицит, увеличивается интенсивность боли, повышается частота госпитализаций.

Все функциональные тесты делят на прямые (количественная оценка продукции ферментов и бикарбонатов после стимуляции), непрямые (например, дыхательные тесты), фекальные тесты (эластаза-1, определение коэффициента абсорбции жира). Чувствительность фекального эластазного теста при легкой и умеренной панкреатической недостаточности низкая. С помощью этого метода можно уверенно диагностировать только тяжелую недостаточность. Следует учитывать также возможность ложных результатов при диарее любой этио-



Рисунок 4 — Снижение коэффицента абсорбции жира с течением времени по мере прогрессирования хронического панкреатита или другого заболевания ПЖ

логии, т.к. при этом происходит «разведение» кала, и концентрация эластазы снижается. Следовательно, для получения достоверных данных необходима лиофилизация исследуемых образцов.

Что же делать практическому врачу, если функциональные тесты недоступны? Следует анализировать симптомы больного (наличие или отсутствие стеатореи), проводить оценку морфологических изменений ПЖ при хроническом панкреатите, оценку трофологического статуса. Наконец, возможно назначение заместительной ферментной терапии *ex juvantibus* при подозрении на панкреатическую недостаточность. Однако известно, что стеаторея появляется, когда остается не более 10 % паренхимы ПЖ, т.е. стеаторея — поздний симптом (рис. 4).

Безусловно, по мере прогрессирования хронического панкреатита нарастают структурные изменения ПЖ и вероятность ее функциональной недостаточности. В связи с этим при обнаружении грубых структурных изменений железы можно с большой вероятностью предполагать наличие панкреатической недостаточности. В частности, при увеличении количества критериев хронического панкреатита по данным эндоУЗИ возрастает вероятность того, что у пациента снижена функция ПЖ (рис. 5). При наличии расширения главного панкреатического протока в сочетании с кальцификацией ПЖ вероятность функциональной недостаточности ПЖ составляет 83 %.

Для диагностики панкреатической недостаточности можно использовать оценку нутритивного статуса. В клинике проф. J.E. Dominguez-Muñoz обследованы 114 больных хроническим панкреатитом. У них определяли гемоглобин, средний объем эритроцитов, лимфоциты, протромбиновое время, общий белок, альбумин, преальбумин, ретинолсвязывающий белок, холестерин, триглицериды, амилазу, фолиевую кислоту, витамин В₁₂, гликозилированный гемоглобин, трансферрин, ферритин, магний и цинк. У 38 (33 %) больных выявлена панкреатическая недостаточность с помощью триглицеридного дыхательного теста. С панкреатической недостаточностью ассоциировались низкие показате-

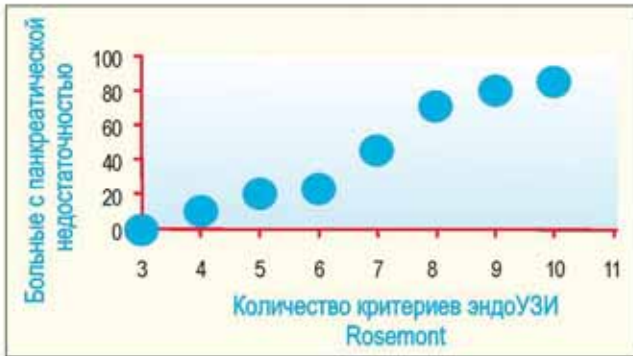


Рисунок 5 — Связь между вероятностью внешне-секреторной недостаточности ПЖ и количеством критериев Rosemont хронического панкреатита при эндоУЗИ

тели магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина. Чем больше измененных трофологических показателей, тем выше вероятность панкреатической недостаточности.

При снижении индекса массы тела и наличии у больного клинических проявлений заболевания ПЖ также можно думать о панкреатической недостаточности. Но этот критерий не является независимым, т.к. экзокринная недостаточность ПЖ может иметь место и у больных с избыточной массой тела. И наоборот, больной с заболеванием ПЖ может иметь другую причину похудения, связанную с сопутствующей патологией.

Выше уже шла речь о том, что хроническая диарея, вызванная панкреатической недостаточностью, может маскироваться под СРК с диареей. Так, при обследовании 403 больных, клинические проявления у которых соответствовали Римским критериям СРК с диареей, в 6 % случаев истинной причиной диареи оказалась внешнесекреторная недостаточность ПЖ, диагностированная *ex juvantibus* (рис. 6). У этих больных была эффективна ферментная заместительная терапия. Этот пример иллюстрирует целесообразность диагностики панкреатической недостаточности при назначении ферментных препаратов *ex juvantibus*.

В докладе проф. J.-M. Lohg (Швеция) была освещена тактика современной заместительной ферментной терапии.

Проф. J.-M. Lohg основывался на рекомендациях Австрало-Азиатского клуба панкреатологов [3], Итальянского консенсуса по хроническому панкреатиту [2], а также на данных Немецкого общества по изучению патологии органов пищеварения и обмена веществ, на базе данных Cochrane.

Приводим конспективно содержание лекции проф. J.-M. Lohg.

Перед началом лечения:

— должно быть установлено наличие внешнесекреторной недостаточности ПЖ;

— определение жира в кале — уровень доказательности 2b/рекомендации В;



Рисунок 6 — Различные причины хронической диареи у больных, клинические проявления которых соответствовали Римским критериям СРК с диареей (по J.S. Leeds et al., 2010)

— целесообразно оценить эндокринную функцию ПЖ:

— определение глюкозы крови натощак — уровень доказательности 4/рекомендации С;

— должен быть достигнут комплаенс с больным в отношении диеты и приема медикаментов:

— уровень рекомендации А.

Важно учитывать при назначении лечения:

— ферментная заместительная терапия показана при хроническом панкреатите (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ:

— уровень доказательности 1a/рекомендации А;

— ферментная заместительная терапия улучшает качество жизни при ХП:

— уровень доказательности 4/рекомендации D.

Общие рекомендации:

— отказ от алкоголя;

— уровень доказательности 2b/рекомендации В;

— отказ от алкоголя рекомендуется для уменьшения боли:

— уровень доказательности 2b/рекомендации В;

— отказ от курения;

— не определен уровень доказательности и рекомендации;

— отказ от курения умеренно эффективен в отношении урежения рецидивов боли при ХП:

— уровень доказательности 4/рекомендации С.

Рекомендации по питанию:

— рекомендуется привлечение диетолога;

— уровень рекомендации 5;

— толерантность к пищевой нагрузке выше при приеме небольших объемов пищи:

— уровень рекомендации 5;

— жир:

— ограничение больше не рекомендуется — уровень рекомендации 5;

— ограничение жира рекомендуется только при выраженной стеаторее или отсутствии ответа на лечение — уровень доказательности 5/рекомендации D;

— среднепечочные триглицериды не показаны при ХП — уровень доказательности 1b/рекомендации В;

— необходима компенсация дефицита витаминов и микроэлементов:

— уровень доказательности 2b/рекомендации А;

— для уменьшения боли могут быть использованы антиоксиданты:

— уровень доказательности 1/рекомендации С.

Как обеспечить достаточную эффективность ферментных препаратов:

— достаточная активность липазы (уровень рекомендации А):

— следует начинать с дозы 20–40 тыс. ЕД на основной прием пищи и 10–20 тыс. ЕД на промежуточный прием пищи — уровень доказательности 1b/рекомендации В;

— следует начинать с дозы 20–40 тыс. ЕД на прием пищи — уровень доказательности 2b/рекомендации В;

— максимум 75–80 тыс. ЕД в день — уровень доказательности 2b;

— необходимо применять ферментные препараты в виде мини-микрогранул с энтеросолюбивой оболочкой и высокой активностью липазы — уровень доказательности 1b/рекомендации А;

— достаточно часто:

— со всеми основными и промежуточными приемами пищи (уровень рекомендации А);

— необходимо принимать панкреатин с едой! — уровень доказательности 1b/рекомендации А.

Но последние исследования показали, что 20–40 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи может быть недостаточно. Как стартовая доза может быть рекомендовано 40–50 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи.

Адаптация к особенностям конкретного больного:

— у больного снижена желудочная секреция? (терапия пептической язвы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — ингибиторы протонной помпы (ИПП)); резекция желудка):

— мини-микрогранулы;

— открывать капсулы;

— гиперацидность?

— антисекреторные препараты (ИПП);

— тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ со снижением продукции бикарбонатов?

— антисекреторные препараты (ИПП);

— недостаточный эффект?

— удвоить или утроить дозу ферментного препарата — уровень доказательности 5/рекомендации В;

— мини-микрогранулы и/или антисекреторные препараты (ИПП) — уровень доказательности 2a/рекомендации С.

Как контролировать эффективность заместительной ферментной терапии:

— клиническое улучшение, уменьшение выраженности гастроэнтерологических проявлений:

— уровень доказательности 2a/рекомендации В;

— уменьшение количества жира в кале;

— уровень доказательности 1b–2b;

— коэффициент абсорбции жира при условии стандартизации диеты!

— улучшение результатов триглицеридного дыхательного теста:

— уровень доказательности 1b–2b;

— коэффициент абсорбции жира, триглицеридный дыхательный тест у неответчиков:

— уровень доказательности 2b/рекомендации В.

Какие еще больные нуждаются в заместительной ферментной терапии?

— неоперабельный рак ПЖ — для увеличения массы тела:

— уровень доказательности 5;

— целиакия — резистентная к диете и при диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ, дети на фоне диеты:

— уровень доказательности 2b;

— ВИЧ-инфицированные/СПИД — 30 % имеют внешнесекреторную недостаточность ПЖ, подлежащую лечению:

— уровень доказательности 3b;

— СРК с диареей (диарея как проявление панкреатической недостаточности):

— уровень доказательности 2b;

— следует учитывать, что при любой диарее, в т.ч. при СРК, может быть ложное снижение показателей фекальной эластазы-1 → необходима лиофилизация кала;

— панкреатин не следует назначать для купирования панкреатической боли:

— уровень доказательности 1a/рекомендации А.

Ферментная заместительная терапия после оперативных вмешательств:

— ферментные препараты рекомендуются после оперативных вмешательств:

— уровень доказательности 2b/рекомендации В;

— ферментная заместительная терапия рекомендуется:

— после резекции тонкой кишки (должны назначаться с ИПП — уровень доказательности 5 — уровень доказательности 2a;

— после резекции желудка (гастрэктомии) — уровень доказательности 2a.

На проведение заместительной ферментной терапии влияют следующие факторы:

— государственная политика — компенсируются ли затраты?

— врачи — пристрастие к определенным препаратам, уровень образованности;

— пациенты — уровень доходов, образованности.

Проф. J.-M. Löhg в заключение лекции представил алгоритм заместительной ферментной терапии (рис. 7).

Большой интерес вызвал доклад С.М. Seiler et al. (Германия), посвященный результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контроли-

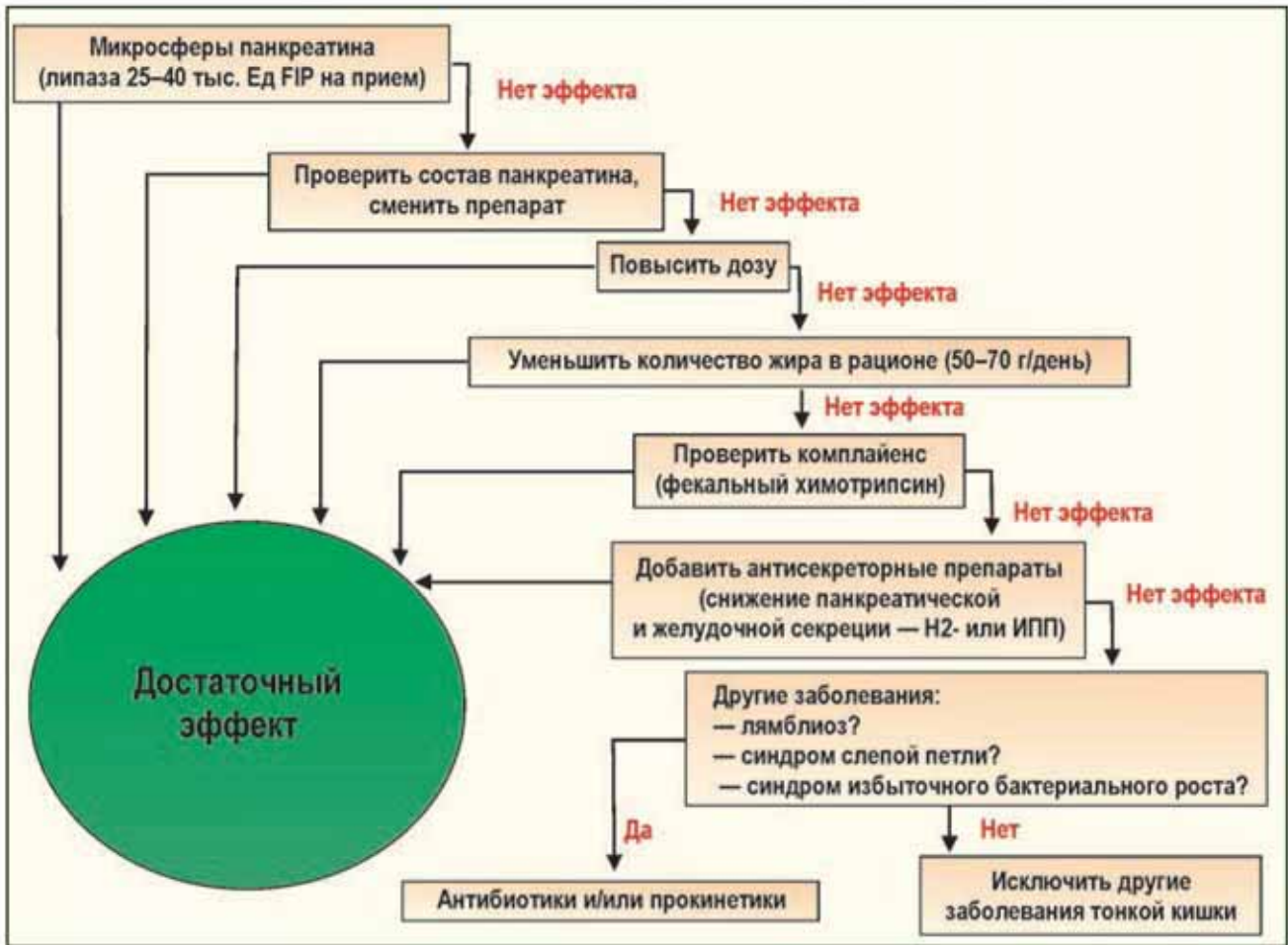


Рисунок 7 — Алгоритм заместительной ферментной терапии (по J.-M. Löhr, 2010)

руемого исследования эффективности и безопасности мини-микрогранул панкреатина 25 000 при внешнесекреторной недостаточности после резекции ПЖ. В обследование 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 проводилось с апреля 2008 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. Оба коэффициента оставались стабильными в течение открытой фазы. В открытой фазе достигнуто достоверное уменьшение частоты стула. Лечение хорошо переносилось больными, а частота побочных эффектов была низкой и сравнимой в обеих группах.

Встреча в Праге была для нас знаковой. Наш многолетний упорный труд по продвижению знаний по панкреатологии в странах СНГ и развитию

Украинского клуба панкреатологов увенчался успехом. Признанием успешности этого труда стало предоставленное нам право проведения 48-й встречи Европейского клуба панкреатологов в Киеве в 2016 году. Это и радость, и огромная работа. Очень надеюсь, что и встреча Европейского клуба панкреатологов, и обучающий курс, который планируется провести после этой встречи, будут способствовать развитию панкреатологии не только в Украине, но и в других странах СНГ. Мы не собираемся останавливаться на достигнутом. Впереди у нас новые вершины!

Список литературы

1. 44th European Pancreatic Club (EPC) meeting (abstracts) // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12, № 6. — P. 503-590.
2. 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.
3. Management of pancreatic exocrine insufficiency. Australian Pancreatic Club recommendations / J. Tooli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Austral.* — 2010. — Vol. 192, № 8. — P. 461-467.

Получено 15.03.13 □

Губергіц Н.Б.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ

(ЗА МАТЕРІАЛАМИ 44-Т ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ)

Резюме. У статті викладені результати основних наукових досліджень в галузі панкреатології, які були проведені в 2011–2012 роках. Представлено досягнення провідних панкреатологів Європи у вивченні етіології, патогенезу, діагностики, лікування панкреатитів, пухлин підшлункової залози.

Ключові слова: Європейський клуб панкреатологів, Український клуб панкреатологів, діагностика та лікування гострого та хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність, креон.

Gubergits N.B.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

MODERN ACHIEVEMENTS OF EUROPEAN PANCREATOLOGY

(FOLLOWING 44TH MEETING OF EUROPEAN PANCREATIC CLUB)

Summary. The article represents results of main scientific researches in pancreatology carried out in 2011–2012. There were stated achievements of leading pancreatologists of Europe regarding study of etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment of pancreatitis, tumors of the pancreas.

Key words: European Pancreatic Club, Ukrainian Pancreatic Club, diagnostics and treatment of acute and chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, creon.