

Мировые тенденции в панкреатологии глазами украинских ученых

По материалам научно-практической конференции «V Украинская гастроэнтерологическая неделя», 19-20 сентября, г. Днепрпетровск

В рамках секционного заседания «Заболелания поджелудочной железы» отечественные ученые-клиницисты рассмотрели практические аспекты ведения пациентов с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) в свете новых данных, полученных на международных научных форумах.

Профессор кафедры терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Михайлович Ткач представил новости Американской гастроэнтерологической недели в области панкреатологии.

19-22 мая 2012 года в г. Сан-Диего (США) состоялась очередная ежегодная гастроэнтерологическая неделя Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА) – Digestive Diseases Week, собравшая около 17 тыс. участников со всего мира. Это самый масштабный и авторитетный научный форум в области гастроэнтерологии. В секции панкреатологии много внимания было уделено факторам риска и этиологии хронического панкреатита (ХП). Обсуждалась роль алкоголя, курения, особенностей питания, расовой принадлежности и генетических факторов в развитии данного заболевания. Курение признано независимым этиологическим фактором развития ХП и особенно его прогрессирования в рак ПЖ. В то же время широко распространенное мнение о том, что хроническое злоупотребление алкоголем обязательно приводит к развитию панкреатита, не совсем верно, поскольку поражения ПЖ выявляются лишь у 10-15% лиц, страдающих алкоголизмом. Очевидно, помимо алкоголя в развитии панкреатита важную роль играют другие факторы риска.

Предметом отдельного обсуждения стали методы ранней диагностики заболеваний ПЖ. По возрастанию информативности их можно выстроить в следующей последовательности: ультрасонография (как самый доступный метод первичного скрининга), КТ, МРТ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), эндоскопическая ультрасонография (эндосонография) и эластография ПЖ. Магнитно-резонансная эластография – количественное определение жесткости ткани ПЖ путем специфической обработки МР-сигнала – перспективный метод неинвазивной диагностики, наиболее активно он развивается в европейских странах. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) считается высокоинформативным методом, но для диагностики неосложненного панкреатита категорически не рекомендуется, поскольку может вызывать тяжелые осложнения. Тонкоигольная аспирационная биопсия ПЖ под контролем эндосонографии может быть методом выбора в некоторых клинических ситуациях, но также характеризуется высоким риском осложнений и вероятностью получения ложноотрицательных результатов.

Кроме инструментального подтверждения наличия хронического панкреатита у всех больных, необходимо оценивать функцию ПЖ. Для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) применяются как прямые, так и непрямые методы. Классическое зондирование для забора дуоденального содержимого на практике уже практически не используется, ему на смену пришел эндоскопический секретинный тест. Под наркозом во время эндоскопии производится забор пяти порций дуоденального содержимого после стимуляции секретинном. В полученных образцах определяется содержание бикарбонатов и панкреатических ферментов. К сожалению, этот тест проводится только в специализированных центрах и в основном при проведении клинических исследований. В США предложен новый прямой метод диагностики ВНПЖ – МРХПГ со стимуляцией секретинном, при этом оценивается объем выделенного секрета ПЖ в двенадцатиперстную кишку каждые 15 минут после инъекции секретина. К сожалению, в широкой

практике применение этого теста также ограничено его высокой стоимостью.

Из непрямых методов оценки ВНПЖ были отмечены тесты на сывороточный трипсин и фекальную эластазу (которые, однако, имеют недостаточную чувствительность и специфичность), а также триглицеридный дыхательный тест, который технически достаточно сложен, но активно используется в европейских странах. В украинских клиниках в настоящее время есть девять анализаторов, которые позволяют использовать этот тест для диагностики ВНПЖ и контроля эффективности заместительной ферментной терапии. Наиболее широко из лабораторных количественных методов применяется тест на фекальную эластазу-1. Многолетний опыт говорит о том, что этот тест обладает высокой чувствительностью при выраженной ВНПЖ, но недостаточно надежен при легком дефиците панкреатических ферментов.

Золотым стандартом заместительной ферментной терапии при ВНПЖ со стеатореей остается назначение высоких доз панкреатических ферментов в кишечнорастворимых минимикросферах. В Украине это препарат Креон, содержащий 40 тыс. ЕД липазы в одной капсуле. Для адекватного восполнения дефицита пищеварительных ферментов препарат следует принимать в дозе не менее 40 тыс. ЕД на каждый основной прием пищи. Тест с высокими дозами панкреатина также используется в качестве альтернативной диагностики ВНПЖ ex juvantibus. При неэффективности ферментного препарата (не происходит нормализация стула и нутритивного статуса) следует думать о других причинах клинической симптоматики, исключить целиакию и болезнь Крона.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос купирования болевого синдрома при заболеваниях ПЖ. Причины боли при ХП многообразны и могут быть связаны с механической обтурацией протоков, тканевой гипертензией, ишемией ткани ПЖ, гиперсекрецией холецистокинина, гиперчувствительностью висцеральных нервов и сенситизацией болевых центров в ЦНС. Единого мнения об алгоритме купирования панкреатической боли нет. Предложено большое количество средств и методов лечения болевого синдрома при ХП: модификация образа жизни, применение НПВП, ненаркотических и наркотических анальгетиков, ферментных препаратов, антиоксидантов, трициклических антидепрессантов, антидепрессантов класса СИОЗС, антиконвульсантов (габапентин); невральные блокады, транскраниальная магнитная стимуляция, эндоскопическое или хирургическое лечение. В разных странах отдают предпочтение тем или иным методам и препаратам. Так, метод обезболевания транскраниальной стимуляцией магнитным полем хорошо развит в Великобритании. В США около 70% пациентов с болевым синдромом, связанным с ХП, получают легкие опиатные анальгетики. Вопрос о противоболевой эффективности ферментных препаратов остается открытым. Из семи рандомизированных контролируемых исследований, проведенных к настоящему времени, положительные результаты были получены только в двух. Тем не менее считается, что препараты панкреатина четвертого поколения (в минимикросферах), содержащие высокую дозу липазы (40 тыс. ЕД) и протеазы (более 1200 ЕД трипсина) в одной капсуле, оказывают противоболевой эффект примерно у 30% больных.

Таким образом, диагностика ХП по-прежнему остается проблематичной, особенно на ранних стадиях. Кроме непосредственного диагноза ХП, во всех случаях крайне желательно устанавливать его этио-

логию, поскольку это влияет на выбор лечения, его исходы и прогноз. Во всех случаях для подтверждения ХП следует определять функцию ПЖ. Своевременная диагностика и коррекция ВНПЖ при ХП крайне необходимы в связи с тем, что даже на ранних стадиях ХП, когда еще не проявляются диарейный синдром и стеаторея, дефицит панкреатических ферментов приводит к существенным нарушениям всасывания и многочисленным неблагоприятным последствиям мальнутриции.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии послеподипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко рассмотрела основные положения нового клинического руководства по ведению пациентов с ХП и ВНПЖ, изданного в 2012 г. польскими коллегами.

В мире существует несколько консенсусных документов по лечению пациентов с ХП и ВНПЖ. Несмотря на то что они изданы в разных странах (Италия, 2010; Германия, 2010; ЮАР, 2010; Австралия, 2010), их основные положения схожи и рекомендации не противоречат друг другу. Последним является руководство по ведению пациентов с ХП, принятое в 2012 г. польской рабочей группой в области гастроэнтерологии. Большинство положений данного консенсуса составлено в соответствии с критериями доказательной медицины; некоторые положения, касающиеся дискуссионных клинических аспектов, приняты путем голосования экспертов. Польское клиническое руководство может стать хорошим ориентиром и для украинских гастроэнтерологов, поскольку предложенные в нем методы диагностики и лечения применимы в нашей стране. Документ отличается четкостью и простотой формулировок и ориентирован на практических специалистов. В первом разделе детально рассмотрены вопросы терминологии и факторы риска ХП: алкоголь, курение, заболевания ПЖ в семейном анамнезе, сопутствующие аутоиммунные заболевания и др. Польские гастроэнтерологи рекомендуют применять для ранней диагностики ХП те же методы, которые приводятся в большинстве клинических руководств: КТ, МРТ, МРХПГ, эндоскопическую ультрасонографию и тонкоигольную биопсию ПЖ. Указано, что обзорная рентгенография как самый доступный скрининговый метод диагностики позволяет выявить кальцификаты в ПЖ, которые образуются у 30-40% больных ХП. Традиционная ультрасонография органов брюшной полости также рекомендуется в качестве первичного метода обследования пациентов с подозрением на ХП (чувствительность 48-96%, специфичность 75-90%). Наиболее перспективным и надежным методом польские эксперты считают эндоскопическую ультрасонографию, ее чувствительность достигает 100%, а по специфичности этот метод уступает только МРХПГ. Дополняющим методом может служить эластография, но оценить ее роль в диагностике ХП пока невозможно из-за ограниченного применения и малого числа исследований. Мультиспиральная КТ высокого разрешения с четырехфазным контрастированием рекомендуется как метод выбора для дифференциальной диагностики очаговых изменений в ПЖ, но это достаточно дорогое обследование (чувствительность 56-95%, специфичность 85-100%). МРХПГ – высокоспецифичный и чувствительный неинвазивный метод диагностики, который позволяет визуализировать внутри- и внепеченоч-



Н.В. Харченко



С.М. Ткач



Н.Б. Губергриц

ные желчные, а также панкреатические протоки без контрастирования.

В разделе, посвященном методам оценки функции ПЖ, указывается, что тест на фекальную эластазу является высокочувствительным по отношению к средней и тяжелой ВНПЖ, но не позволяет выявлять ее начальные проявления.

Детально рассмотрены основные проявления ВНПЖ – абдоминальная боль, стеаторея и нарушения пищеварения. Акцентируется внимание на том, что мальнутриция при ХП повышает риск осложнений со стороны других органов и систем, в частности сердечно-сосудистых событий.

Целями терапии ВНПЖ являются купирование симптомов и нормализация нутритивного статуса пациентов. Основой лечения ВНПЖ остается заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина в адекватных дозах. Абсолютные показания к назначению заместительной ферментной терапии, согласно польскому клиническому руководству, – это наличие клинических проявлений ВНПЖ и стеаторея 15 г/сут и более. Для лечения ВНПЖ следует использовать препараты ферментов ПЖ с высоким содержанием липазы в форме pH-чувствительных минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Доза рассчитывается по липазе и составляет 25-40 тыс. ЕД липазы на один прием пищи. Препарат следует принимать во время еды.

Высокодозированные ферментные препараты также рекомендуется назначать в качестве диагностического теста для подтверждения наличия ВНПЖ: прием панкреатина в дозе 40 тыс. ЕД липазы 3 раза в день во время еды должен приводить к уменьшению стеатореи и нормализации массы тела в течение 2 нед.

С целью определить является ли клиническое улучшение в ответ на заместительную ферментную терапию достаточным критерием ее эффективности, было спланировано и проведено специальное исследование. В него включали пациентов с подтвержденным ХП и стеатореей, у которых до и в процессе лечения определяли показатели нутритивного статуса: уровень ретинолсвязывающего белка как маркера дефицита жирорастворимых витаминов, преальбумина, ферритина, а также индекс массы тела. В основной группе назначалась заместительная ферментная терапия. Стартовая доза составляла 20 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи, а при необходимости дозу титровали до исчезновения стеатореи и увеличения массы тела. В результате индивидуального подбора дозы пациенты этой группы получали от 20 до 60 тыс. ЕД липазы на один прием пищи. Во второй группе ферментные препараты не применялись. Пациенты находились на обычном домашнем питании с требованием полного отказа от алкоголя. Когда у пациентов основной группы было зафиксировано купирование стеатореи и улучшение состояния, у них повторно оценили показатели нутритивного статуса и пришли к выводу, что, несмотря на положительную

клиническую тенденцию, полной нормализации массы тела и других показателей обмена веществ не произошло. Таким образом, клиническое улучшение не может быть надежным критерием эффективности заместительной ферментной терапии. Решение о длительности приема ферментных препаратов и их дозах следует принимать с учетом оценки нутритивного статуса в динамике. Более того, рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию пациентам с бессимптомной ВНПЖ для коррекции нутритивного статуса.

На основании рассмотренных данных можно сделать несколько практических выводов. Своевременная диагностика ХП остается сложной задачей, особенно на начальных, бессимптомных стадиях. Наиболее перспективным и чувствительным методом диагностики ХП является эндосонография. Функциональные тесты помогают оценить степень ВНПЖ, но их чувствительность недостаточна для выявления легкого дефицита панкреатических ферментов. Целью заместительной ферментной терапии при ХП с ВНПЖ является не только купирование симптомов и стеатореи, но и нормализация нутритивного статуса пациентов, так как хроническая мальнутриция может приводить к фатальным осложнениям со стороны других органов и систем. Поэтому заместительная ферментная терапия также показана пациентам с бессимптомной стеатореей. Препаратом выбора является панкреатин в форме минимикросфер с дозировкой 25-40 тыс. ЕД по липазе, эффективность которого у данной категории больных доказана в многоцентровых клинических исследованиях.

Заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц изложила основные тезисы, прозвучавшие в рамках последнего заседания Европейского клуба панкреатологов.

— Очередная, 44-я встреча Европейского клуба панкреатологов состоялась в июне в г. Праге (Чехия). На ней были представлены результаты основных научных исследований в области панкреатологии, проведенных в 2011-2012 гг. Ведущие европейские ученые, а также гости из США прочли лекции и доклады, которые отразили последние достижения в изучении этиологии и патогенеза заболеваний ПЖ, тенденции в их диагностике и лечении. Большая секция была посвящена эпидемиологии заболеваний ПЖ. Растет заболеваемость и распространенность муковисцидоза, что связывают как с улучшением диагностики, так и с успехами лечения и повышением выживаемости больных. Частота новых случаев хронического панкреатита по-прежнему существенно ниже, чем остро, но она также демонстрирует тенденцию к росту. По-видимому, в этом играют роль такие факторы риска, как злоупотребление алкоголем, повсеместный рост распространенности метаболического синдрома и ожирения. Отмечено, что с середины XX века практически не достигнуто успехов в ранней диагностике и лечении рака ПЖ. Среди всех локализаций рака первичный диагноз рака ПЖ стоит на последнем месте по частоте, в то время как среди причин онкологической смертности по результатам аутопсий рак ПЖ занимает четвертую позицию. Это красноречиво свидетельствует о существенной гиподиагностике данного вида рака.

Большое внимание было уделено практическим аспектам диагностики ВНПЖ и заместительной ферментной терапии. В этой секции выступили два авторитетных панкреатолога мирового уровня — профессора Е. J. Dominguez-Munoz и J.-M. Lohr. Доклад Е. J. Dominguez-Munoz был посвящен диагностике ВНПЖ. Основными причинами первичной ВНПЖ являются панкреатиты, муковисцидоз, сахарный диабет, а также панкреатодуоденэктомия, целиакия, при синдроме Золлингера-Эллисона. Докладчик представил результаты исследования, в котором было показано, что диарея у пациентов с диагнозом «синдром раздраженной кишки» (СРК), установленным по Римским критериям II, в 6% случаев обусловлена недиагностированной ВНПЖ, поэтому таких больных обосновано назначение ферментной заместительной терапии в качестве диагностического теста. Говорилось также о необходимости оценки функции ПЖ

у пациентов, перенесших острый панкреатит. Приводились данные о том, что даже после неосложненного острого панкреатита через 12 нед до 10% больных имеют ВНПЖ, а после тяжелого панкреатита ВНПЖ развивается у подавляющего большинства пациентов. При раке ПЖ степень внешнесекреторной недостаточности зависит от локализации опухоли: как правило, она максимальна, если опухоль находится в головке ПЖ.

Далее докладчик подробно осветил вопросы патофизиологии ВНПЖ, обусловленной хирургическими вмешательствами, и преимущественности ведения таких пациентов в послеоперационном периоде хирургами, гастроэнтерологами и терапевтами.

Обращалось внимание на последствия ВНПЖ и нарушения пищеварения для других органов и систем. ИБС, остеопороз, иммунодефицитные состояния могут становиться дополнительной причиной частых госпитализаций и даже приводить к смерти пациентов.

Докладчик попытался ответить на вопрос, как обследовать пациента с подозрением на ВНПЖ, если не доступны функциональные тесты и точные инструментальные методы. Даже наличие у пациента стеатореи нельзя отождествлять с ВНПЖ, поскольку стеаторея может иметь не панкреатическое происхождение. В то же время существуют определенные корреляции степени ВНПЖ с трофическим статусом. На высокую вероятность наличия ВНПЖ указывает снижение плазменной концентрации магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина и других показателей метаболизма.

Профессор J.-M. Lohr посвятил свое выступление вопросам терапии ВНПЖ. Он напомнил, что заместительная терапия препаратами панкреатических ферментов показана всем пациентам с хроническим панкреатитом и ВНПЖ. Ферментная терапия в адекватных дозах является единственным способом устранения основных клинических следствий ВНПЖ — мальнутриции и стеатореи — и достоверно улучшает качество жизни пациентов согласно результатам многоцентровых клинических исследований. Необходимым условием является отказ от алкоголя и курения, который повышает эффективность лечения, в частности способствует более быстрому купированию болевого синдрома. Желательно привлечь к лечению пациентов с ВНПЖ диетолога. Недавно был пересмотрен постулат о строгом ограничении жира в пищевом рационе пациентов с ВНПЖ. Однако вывод о том, что количество жира на фоне адекватной ферментной терапии не следует ограничивать, сделанный по результатам некоторых исследований, для Украины не актуален, поскольку уровень потребления жиров среди нашего населения и так превышает норму.

Для того чтобы заместительная ферментная терапия была эффективной, то есть способствовала физиологическому пищеварению и устраняла стеаторею, стартовая доза липазы в препарате должна составлять не менее 25-40 тыс. ЕД на один основной прием пищи и 10-20 тыс. ЕД — на промежуточные приемы пищи. При необходимости дозу можно удвоить и даже утроить. Препаратом выбора является панкреатин в форме минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой. Говорилось также о необходимости адаптировать заместительную терапию к индивидуальным особенностям пациента. Так, больным с пониженной желудочной секрецией следует рекомендовать раскрывать капсулы Креона и принимать минимикросферы, смешивая их с пищей. При повышенной секреции следует дополнить ферментную терапию антисекреторными препаратами.

Для контроля эффективности заместительной ферментной терапии недостаточно только клинических данных, так как купирование симптомов происходит довольно быстро, а для нормализации трофики необходимо длительное время. В то же время такие точные количественные методы, как определение коэффициента абсорбции жира и триглицеридный дыхательный тест, еще недостаточно распространены на практике.

Кроме больных ХП, в заместительной ферментной терапии нуждаются пациенты с неоперабельным раком ПЖ, целиакией, около 30% больных СПИДом, а также пациенты, перенесшие панкреатэктомию, резекцию желудка и участков тонкой кишки.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер "Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія"
Актуальні питання кардіології, ревматології та кардіохірургії

Передплатний індекс — 37635
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати — 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26001619993149 Центральне відділення ПАТ «Промінвестбанк»
по м. Києву та Київській області, МФО 300012, код ЄДРПОУ 36531603

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,

e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ "МедПроект, "Здоров'я України"															
	Платник:	Центральне відділення ПАТ Промінвестбанк по м. Києву та Київській області															
	Місце проживання:	Розрахунковий рахунок: МФО банку:															
	Отримувач:	3	6	0	1	6	1	9	9	3	1	4	9	3	0	0	1
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „МедПроект,“Здоров'я України”															
	Платник:	Центральне відділення ПАТ Промінвестбанк по м. Києву та Київській області															
	Місце проживання:	Розрахунковий рахунок: МФО банку:															
	Отримувач:	3	6	0	1	6	1	9	9	3	1	4	9	3	0	0	1
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ "МедПроект, "Здоров'я України"															
	Платник:	Центральне відділення ПАТ Промінвестбанк по м. Києву та Київській області															
	Місце проживання:	Розрахунковий рахунок: МФО банку:															
	Отримувач:	3	6	0	1	6	1	9	9	3	1	4	9	3	0	0	1
Призначення та період платежу:																	
Платник:	Контролер:																
Призначення та період платежу:																	
Платник:		Касир:															
Повідомлення																	
Квитанція																	