

ШКОЛА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Новости европейской панкреатологии

По материалам 45-й встречи Европейского Клуба панкреатологов

26-29 июня в г. Цюрихе (Швейцария) состоялась очередная, 45-я, встреча Европейского Клуба панкреатологов, в рамках которой были представлены более 300 устных и постерных докладов [2]. В мероприятии принимали участие 15 врачей из Украины, были приняты 23 работы.

Перед началом встречи был проведен симпозиум по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Первая лекция симпозиума была посвящена этиологии хронического панкреатита (ХП).

Профессор М. Lerch (Германия) остановился на современных взглядах на роль различных факторов в развитии ХП и тенденциях в динамике частоты различных этиологических форм ХП. Определение этиологии ХП важно, т. к. ее следует учитывать при назначении лечения. Кроме того, каждому этиологическому варианту ХП присущи те или иные сопутствующие заболевания (например, алкогольному ХП нередко сопутствует алкогольное поражение печени). Этиология важна и для планирования наблюдения за больным, поскольку она ассоциируется с различным риском рака ПЖ (например, этот риск резко повышен при наследственном ХП). В последние годы отмечается тенденция к росту частоты наследственного и аутоиммунного панкреатита и к снижению частоты алкогольного и идиопатического панкреатита, а также ХП на фоне

аномалий ПЖ. Эти тенденции, вероятно, объясняются современными возможностями диагностики и лечения.

При метаболическом ХП возможно этиотропное лечение. Так, гиперлипидемический панкреатит развивается при дефиците аполипопротеина СII, липопротеинлипазы. Такой панкреатит встречается очень редко и возникает при уровне триглицеридов в сыворотке крови >1000 мг/дл. Если лечение позволит снизить показатель <500 мг/дл, симптомы заболевания исчезнут. Частота ХП при гиперпаратиреозе – не более 1,5-7,0%. При этом повышен уровень кальция в сыворотке, что увеличивает риск панкреатита. Своевременная паратиреоидэктомия способствует исчезновению симптомов панкреатита.

Большое значение в развитии и прогрессировании ХП имеет курение. В частности, у курящих значительно повышен риск кальцификации ПЖ, который возрастает с увеличением длительности ХП (рис. 1). Курение является независимым фактором риска остро и хронического панкреатита (рис. 2). Прекращение курения снижает риск развития и прогрессирования панкреатита. Риск кальцификации ПЖ уменьшается при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 3). При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше, чем у пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 4).

Профессор М. Lerch подчеркнул, что наследственный панкреатит по результатам рутинного лабораторно-инструментального обследования нельзя отличить

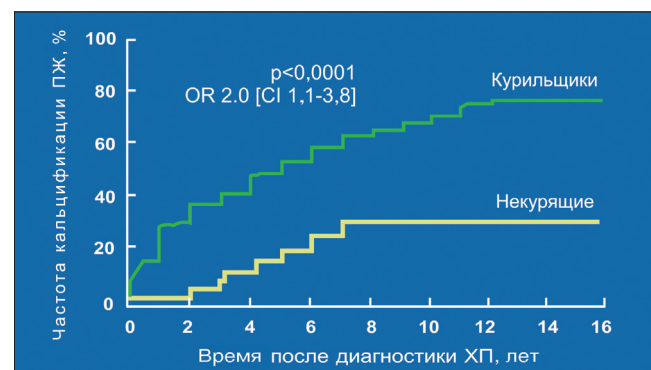


Рис. 1. Риск кальцификации ПЖ у больных ХП в зависимости от курения (P. Maisonneuve, 2005 [3])



Рис. 2. Относительный риск острого панкреатита и ХП в зависимости от курения (O. Sadr-Azodi et al., 2012 [5])

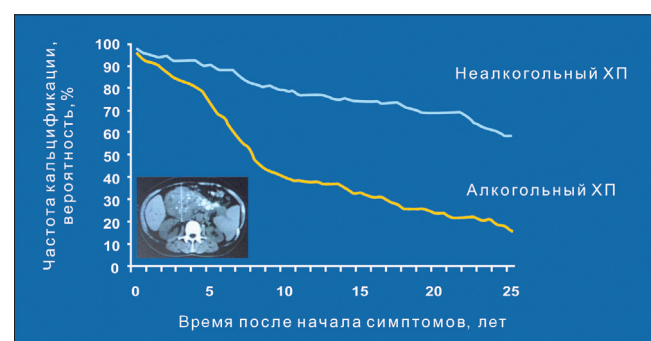


Рис. 3. Снижение риска кальцификации ПЖ при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности ХП (P. Lacer et al., 1994 [22])

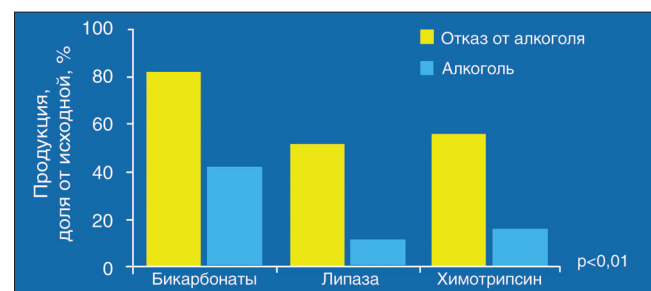


Рис. 4. Продукция бикарбонатов и ферментов ПЖ у больных ХП, продолжающих и прекративших прием алкоголя (L. Gullo et al., 1988 [11])

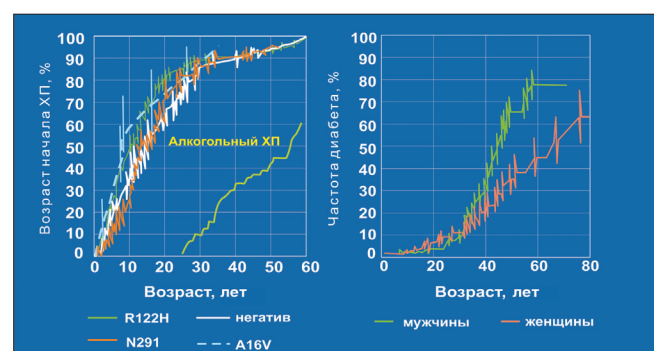


Рис. 5. Возраст начала заболевания и развития СД у больных с наследственным ХП (N. Howes et al., 2004 [6])

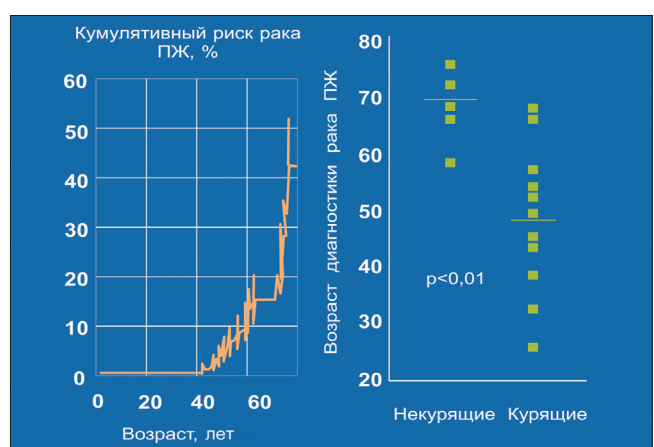


Рис. 6. Риск рака ПЖ при наследственном ХП (N. Howes et al., 2004 [6]; A.B. Lowenfels, 2001 [4])

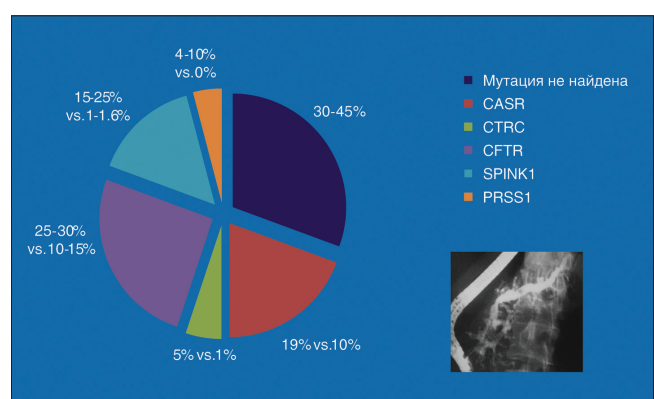


Рис. 7. Частота различных мутаций при идиопатическом панкреатите



Рабочая группа по созданию унифицированных рекомендаций по диагностике и лечению ХП (Harmonising diagnosis and therapy of pancreatitis across Europe)



Совещание по организации встречи Европейского Клуба панкреатологов в г. Киеве в 2016 г.

Слева направо: ученый секретарь Европейского Клуба панкреатологов, профессор Р. Hegyi (Венгрия), президент Ассоциации молодых панкреатологов Украины К.В. Копчак (г. Киев), исполнительный директор Украинского Клуба панкреатологов А.Н. Агибалов (г. Донецк), президент Украинского Клуба панкреатологов, профессор Н.Б. Губергриц (г. Донецк).

от других форм ХП. При наследственном панкреатите заболевание развивается в более молодом возрасте, чем в случае другой этиологии ХП. Кроме того, раньше формируется сахарный диабет – СД (рис. 5). При наследственном панкреатите риск рака ПЖ повышен на 50-70%; после 70 лет кумулятивный риск рака ПЖ составляет 40% (рис. 6). Необходима элиминация отягощающих факторов: прекращение курения, приема алкоголя, панкреотоксичных препаратов, устранение гиперлипидемии, гиперкальциемии, желчных камней, протоковых стриктур. Особенно важным считают прекращение курения, т. к. сочетание наследственных факторов с курением увеличивает риск рака ПЖ и обуславливает более раннюю его манифестацию (рис. 6).

Докладчик подчеркнул, что идиопатический панкреатит в большей части случаев развивается на фоне генетической предрасположенности (рис. 7).

! Аутоиммунный панкреатит (АИП) – панкреатит, который клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, гистологически – лимфоплазматической инфильтрацией и муароформным фиброзом, терапевтически – быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды.

Выделяют 2 типа АИП: лимфоплазматический склерозирующий панкреатит – АИП I типа; идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями – АИП II типа. Для лимфоплазматического склерозирующего панкреатита характерны следующие характеристики:

- чаще наблюдается у пациентов старше 50 лет;
- развивается преимущественно у мужчин;
- наблюдается равномерное распределение частоты во всем мире;
- регистрируются повышенные уровни иммуноглобулинов G, G₄ в сыворотке крови;
- определяются аутоантитела;
- сохранен протоковый эпителий;
- экстрапанкреатические проявления: чаще склерозирующий холангит, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз;
- выявляется позитивный ответ на кортикостероиды;
- часто развиваются рецидивы.



Лимфоплазматический склерозирующий панкреатит составляет около 60% случаев АИП.

Для идиопатического протоково-концентрического панкреатита с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями характерны следующие признаки:

- более молодые пациенты;
- чаще болеют женщины;
- преимущественно встречается в Европе и США;
- чаще нормальные уровни иммуноглобулинов G и G₄ в сыворотке крови;
- аутоантитела не выявляются;
- гранулоцитарная деструкция протокового эпителия;
- часто неспецифический язвенный колит;
- позитивный ответ на кортикостероидную терапию;
- перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он выражен меньше, чем при АИП I типа;
- типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами;
- низкая частота рецидивов.

Идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями составляет около 40% случаев АИП.

Лекция профессора М. Lohr (Швеция) была посвящена современной концепции причин и последствий мальнутриции. Мальдигестия при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) развивается вследствие неадекватной активности панкреатических ферментов, что обусловлено их сниженной продукцией, недостаточной активацией и/или ранней инактивацией. Основные причины ВНПЖ – хронический панкреатит (алкогольный, наследственный, идиопатический, аутоиммунный и др.), СД, муковисцидоз, редкие наследственные заболевания (синдром Швахмана, дефицит липазы и др.), рак ПЖ, состояния после резекции ПЖ, желудка, тонкой кишки. В последние годы изменилась концепция ВНПЖ. В прошлом ее расценивали как болезнь одного органа (ПЖ), а целью лечения считали уменьшение симптомов (снижения массы тела, метеоризма, диареи). В настоящее время ВНПЖ рассматривают как основу мальнутриции, а целью лечения считают устранение трофологических нарушений. На рисунке 8 представлен порочный круг мальнутриции, который необходимо разорвать во избежание ее прогрессирования и развития необратимых изменений. Кроме того, мальнутриция приводит к усложнению и увеличению стоимости лечения, снижению качества жизни больных, повышению летальности и др. (рис. 9).

Как оценить наличие и выраженность мальнутриции? Для этого применяют клинические (оценка индекса массы тела, толщины кожных складок, тургора кожи), лабораторные (определение уровня витаминов, микроэлементов, белков сыворотки крови), инструментальные (оценка объема жировой ткани с помощью компьютерной томографии, минеральной плотности кости и др.) методы. Проявлениями мальнутриции являются гиповитаминозы. Так, гиповитаминозы при ХП и после операций на ПЖ развиваются со следующей частотой: А – 3%, Е – 10%, D – 53%, К – 63%. Последствием гиповитаминоза D является высокая частота остеопатии, которая при ХП достигает 64%. Важно учесть, что витамин D (1,25-ОН) – иммуностимулирующий агент, т. е. его дефицит приводит к учащению инфекционных заболеваний у больных ХП. Так, A.S. Tignor и соавт. (2010) показали, что частота патологических переломов при ХП составляет 4,8%, что достоверно выше, чем в контроле (рис. 10) [12]. Многочисленными исследованиями показано, что у больных развивается дефицит целого ряда макро- и микроэлементов, в частности Ca, Mg, Se и др.

Лекция, которую прочитал профессор J.E. Dominguez-Munoz (Испания), была посвящена влиянию ВНПЖ на выживаемость больных с раком ПЖ. Были освещены патофизиологические механизмы мальнутриции, формирующиеся после обширных резекций ПЖ и панкреатэктомии. У больных развиваются изменения со стороны не только ПЖ, но и желудка, двенадцатиперстной кишки, а также процесса пищеварения. Так, из-за исчезновения антрофундального и дуоденофундального рефлексов нарушается релаксация дна желудка; это, в свою очередь, приводит к нарушению нервной стимуляции панкреатической секреции. При резекции двенадцатиперстной кишки снижается холецистокининовая стимуляция панкреатической секреции. Кроме того, она уменьшается из-за удаления значительной части паренхимы ПЖ и основного заболевания, которое явилось показанием к операции. Анатомо-топографические изменения органов пищеварения приводят к асинхронизму между эвакуацией химуса из желудка и поступлением в двенадцатиперстную кишку желчи и секрета ПЖ. В случае резекции желудка крупные и сложные



Рис. 8. Порочный круг мальнутриции (M. Lohr, 2010 [13])



Рис. 9. Последствия мальнутриции (M. Lohr, 2010 [13])

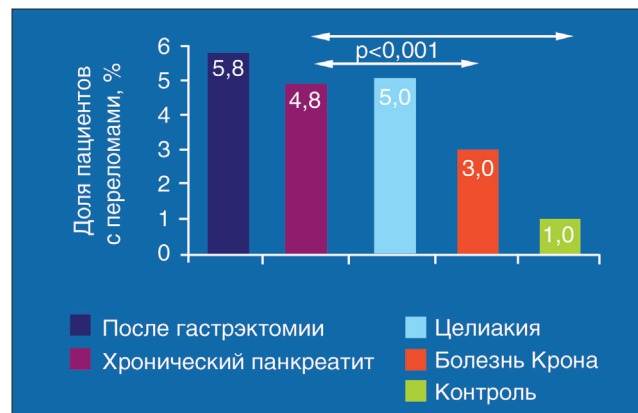


Рис. 10. Частота патологических переломов при ХП (A.S. Tignor et al., 2010 [12])

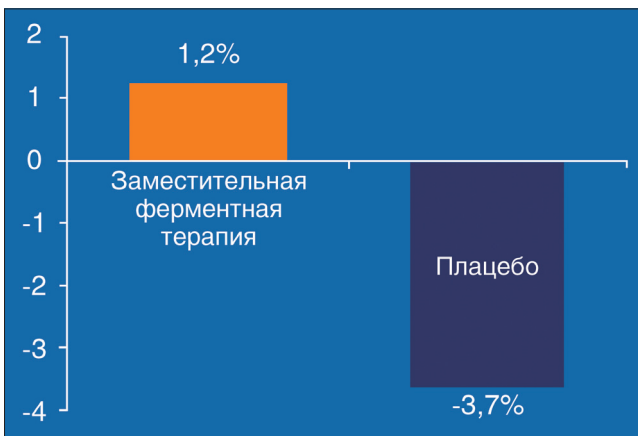


Рис. 11. Динамика массы тела больных с раком ПЖ в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2013 [7])

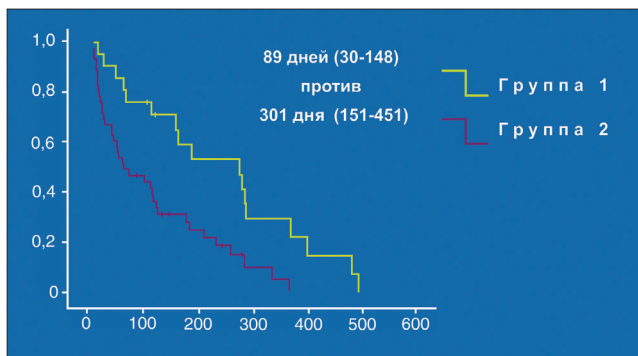


Рис. 12. Выживаемость больных раком ПЖ в зависимости от того, получали ли они заместительную ферментную терапию (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2013 [7])

для переваривания частицы нутриентов поступают непосредственно в тощую кишку.

В двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании минимикросфер панкреатина 25 000 для лечения ВНПЖ после ее резекции были показаны значительные преимущества Креона перед

плацебо. В частности, у больных, получавших Креон 25 000 в течение 52 нед по 3 капсулы на основной прием пищи и по 2 капсулы – на перекус, отмечались достоверное увеличение коэффициентов абсорбции жира и азота, индекса массы тела, уменьшение частоты стула [19].

Доказано, что у больных с раком ПЖ и кахексией достоверно чаще и быстрее развиваются метастазы, чем у больных без кахексии. Причины потери веса при раке ПЖ – активация каскада острофазовых реакций, что приводит к уменьшению объема мышечной и жировой ткани, увеличение расхода энергии, уменьшение объема пищи из-за анорексии, тошнота и рвота, ВНПЖ. Частота ВНПЖ по результатам триглицеридного дыхательного теста при раке головки ПЖ составляет 86%, при раке тела и хвоста ПЖ – 35%. На рисунке 11 представлена динамика массы тела больных с раком ПЖ в зависимости от того, назначалась ли им заместительная ферментная терапия. Показано достоверное преимущество у больных, получавших Креон в течение 8 нед, по сравнению с группой плацебо. При сравнении выживаемости больных с раком ПЖ, получавших 50 000 ед. FIP на основной прием пищи и 25 000 ед. FIP при перекусе и химиотерапию, с выживаемостью больных, получавших только химиотерапию, получены значительные преимущества показателя в первой группе (рис. 12).

В следующей лекции профессора М. Lohr (Швеция) анализировались частота и патогенез ВНПЖ при СД. Лектор напомнил о существовании инсулоацинарной оси, т. е. физиологической связи между островками и ацинусами ПЖ, когда кровоток направлен от островков к ацинусам. При этом кровь, содержащая высокий уровень гормонов, омывает ацинусы. Инсулин оказывает на них трофический эффект, стимулирует высвобождение ферментов, вызывает гало-феномен (в ацинусах, расположенных ближе к островкам, клетки крупнее и содержат больше зимогенных гранул). Глюкагон и соматостатин ингибируют внешнюю секрецию ПЖ, снижают трофику ацинарных клеток. При длительном СД, особенно 1 типа, возможны уменьшение объема ПЖ и даже ее атрофия. При СД 1 типа ВНПЖ развивается в 40-80% случаев, при СД 2 типа – в 15-50% случаев. Таким образом, у больных СД следует проводить оценку экзокринной функции ПЖ и при необходимости назначать заместительную ферментную терапию.

Специальная сессия симпозиума была посвящена диагностике ВНПЖ. О диагностической роли дыхательных тестов рассказал профессор J.E. Dominguez-Munoz (Испания). Первичные или вторичные нарушения экзокринной функции ПЖ приводят к мальдигестии. Мальдигестия ассоциируется с мальабсорбцией нутриентов и мальнутрицией и нарушением трофологического статуса пациента. Чтобы избежать этого, необходимо своевременное лечение. С помощью функциональных тестов (секретин-панкреозиминового, фекального эластазного) можно оценить не только наличие, но и степень тяжести ВНПЖ. В зависимости от причины ее делят на первичную и вторичную. Первичная недостаточность ПЖ развивается при поражении паренхимы органа, например, при ХП и остром панкреатите, муковисцидозе, СД, раке ПЖ, после панкреатэктомии. Вторичная недостаточность формируется при целиакии, синдроме Золлингера-Эллисона, холестазах, после гастрэктомии и др., т. е. в случаях относительно сохранной паренхимы ПЖ, но при нарушении физиологических механизмов ее регуляции, активации панкреатических ферментов, их ранней деградации. Функциональные тесты в клинической практике следует применять дифференцированно (табл. 1). Поскольку применение на практике прямых функциональных тестов и исследование количества жира в кале сложны, то наиболее приемлемым и информативным в современных условиях считают ¹³C-триглицеридный дыхательный тест. Он позволяет оценить степень расщепления триглицеридов панкреатической липазой и, следовательно, дает достаточно точное представление о внешнесекреторной функции ПЖ.

Таблица 1. Функциональные тесты в клинической практике	
Показания	Функциональный тест
Диагностика ХП	Секретин-панкреозиминовый тест Эндоскопический тест
Скрининг патологии ПЖ	Фекальная эластаза
Диагностика экзокринной недостаточности ПЖ	Коэффициент абсорбции жира Дыхательный тест

Продолжение на стр. 24.

ШКОЛА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Новости европейской панкреатологии

По материалам 45-й встречи Европейского Клуба панкреатологов

Продолжение. Начало на стр. 22.

В. Lindkvist (Швеция) сделал акцент на диагностическом значении нутритивных показателей. Он четко определил диагностические возможности функциональных тестов в оценке нарушений различных этапов пищеварения, в которых участвуют ферменты ПЖ (рис. 13). В настоящее время известно, что при ХП с ВНПЖ нарушаются следующие показатели



Рис. 13. Цепь панкреатического пищеварения и функциональные тесты для оценки отдельных этапов (В. Lindkvist et al., 2012 [21])

Примечание. MRXPG – магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

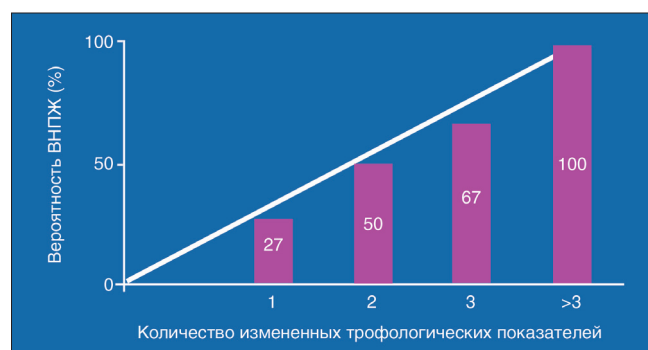


Рис. 14. Связь между вероятностью ВНПЖ и количеством измененных показателей нутритивного статуса (В. Lindkvist et al., 2012 [21])

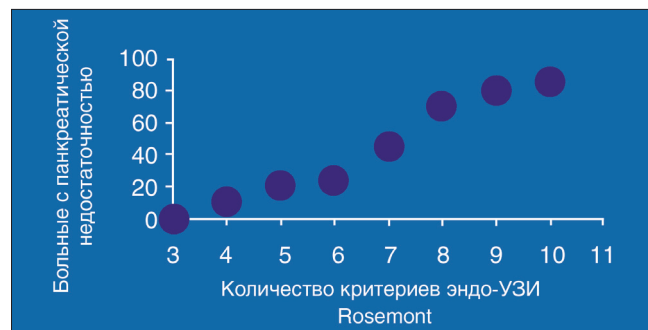


Рис. 15. Связь между вероятностью ВНПЖ и количеством критериев Rosemont ХП при эндоскопическом УЗИ (В. Lindkvist et al., 2012 [21])

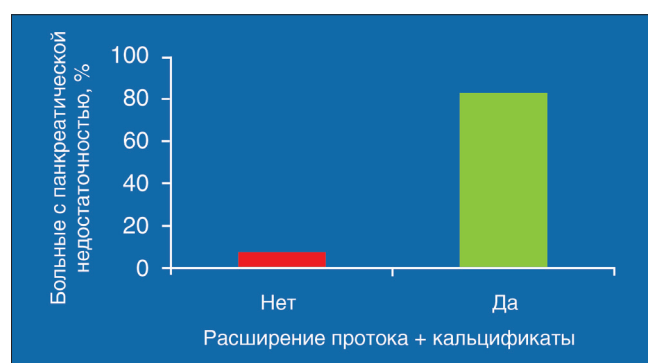


Рис. 16. Повышение вероятности функциональной недостаточности ПЖ при сочетании расширения вирсунгова протока с кальцификацией ПЖ

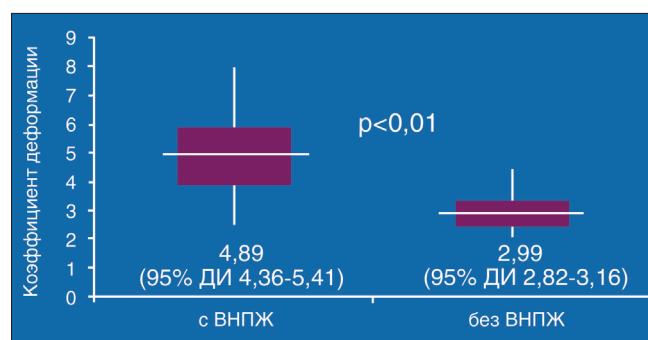


Рис. 17. Коэффициент деформации у больных ХП с/без ВНПЖ (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2013 [8])

трофологического статуса: уровни аполипопротеинов, холестерина, жирорастворимых витаминов, ретинолсвязывающего протеина, преальбумина, трансферрина, кальция, цинка, магния, селена в сыворотке крови. С.М. Sikkens и соавт. (2013) обследовали 40 пациентов с ХП, у 28 из которых по данным фекального эластазного теста диагностирована ВНПЖ. Показано, что у больных ВНПЖ содержание в крови жирорастворимых витаминов достоверно снижено [23]. При снижении показателя гемоглобина относительный риск наличия у больного ВНПЖ повышен в 4,8 раза, альбумина – в 13,9 раза, магния – в 14,3 раза.

В клинике профессора J. E. Dominguez-Munoz обследованы 114 больных ХП. 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 ВНПЖ с помощью триглицеридного дыхательного теста. С ВНПЖ ассоциировались низкие показатели магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинолсвязывающего белка, повышенный уровень гликозилированного гемоглобина. Чем больше измененных трофологических показателей, тем выше вероятность ВНПЖ (рис. 14).

Профессор J.E. Dominguez-Munoz (Испания) также прочитал лекцию о возможностях эндоскопической сонографии в диагностике ВНПЖ. В некоторых случаях вообще нет необходимости в проведении функциональных тестов: в клинических ситуациях, когда ВНПЖ не вызывает сомнений, выраженные морфологические изменения ПЖ при ХП могут быть предиктором ВНПЖ, нарушение нутритивного статуса также может указывать на ВНПЖ. Безусловно, по мере прогрессирования ХП нарастают структурные изменения ПЖ и вероятность функциональной недостаточности ПЖ. В связи с этим при обнаружении грубых структурных изменений железы можно с большой вероятностью предполагать наличие ВНПЖ.



Рис. 18. Вероятность ВНПЖ в зависимости от величины коэффициента деформации (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2013 [8])

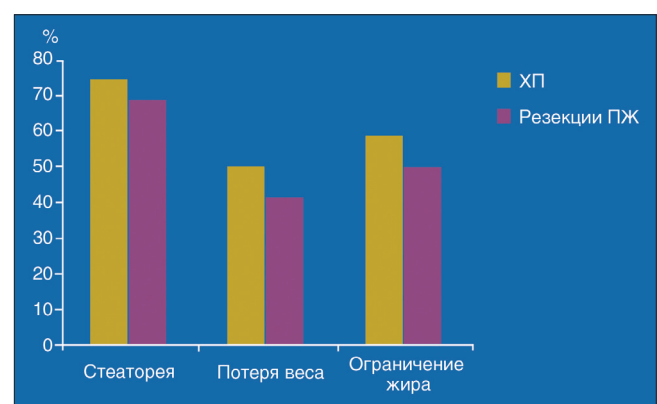


Рис. 19. Сохранение симптомов ВНПЖ и необходимости ограничения жира в питании при недостаточной дозе Креона (С.М. Sikkens et al., 2012 [18])

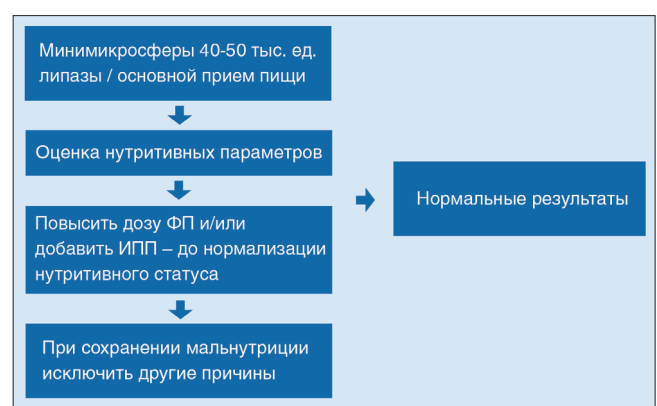


Рис. 20. Алгоритм лечения ВНПЖ (J.E. Dominguez-Munoz et al., 2011 [9])

Примечание. ИПП – ингибитор протонной помпы.

В частности, при увеличении количества критериев ХП по данным эндоскопического УЗИ возрастает вероятность того, что у пациента снижена функция ПЖ (рис. 15). При наличии расширения главного панкреатического протока в сочетании с кальцификацией ПЖ вероятность функциональной недостаточности ПЖ составляет 83% (рис. 16).

Получены данные о возможностях эндоскопической сонографии в диагностике ХП и ВНПЖ. Так, разработан коэффициент деформации ткани ПЖ, который представляет собой отношение показателя эластографии в области измененной паренхимы ПЖ к показателю эластографии в перипанкреатической области. В настоящее время для оценки результатов эндосонографии ПЖ используют классификацию Rosemont. Доказано, что коэффициент деформации положительно коррелирует с количеством эндосонографических критериев ХП по классификации Rosemont. Кроме того, коэффициент нарастает по мере прогрессирования ХП. Так, для нормальной ПЖ характерен индекс деформации 1,80 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,73-1,87); для состояния, промежуточного между нормой и ХП, – 2,41 (95% ДИ 2,23-2,60); для предполагаемого ХП – 2,89 (95% ДИ 2,73-3,05); для диагностированного ХП – 3,69 (95% ДИ 3,37-4,00). Следовательно, коэффициент деформации отражает степень фиброза ПЖ.

Было показано, что коэффициент деформации достоверно отличается при воспалительных процессах ПЖ, аденокарциноме органа, эндокринных опухолях, лимфоме, псевдопапиллярных опухолях, метастазах опухолей другой локализации в ПЖ. Обследованы 92 больных с ХП и 99 здоровых лиц, определяли коэффициент деформации ткани ПЖ. Оказалось, что данный показатель не различается в головке, теле и хвосте ПЖ у здоровых лиц. Кроме того, у больных с промежуточным, предположительным, верифицированным ХП также было выявлено диффузное однородное поражение ПЖ; т. е. у больных с каждой стадией ХП показатели коэффициента деформации в головке, теле и хвосте ПЖ не имели достоверных отличий внутри каждой стадии. Следовательно, гипотеза об очаговых изменениях ПЖ при ХП опровергнута. При ХП с наличием ВНПЖ коэффициент деформации достоверно выше, чем при ХП без ВНПЖ (рис. 17). Вероятность функциональной недостаточности возрастает по мере увеличения коэффициента деформации, т. к. он, в свою очередь, возрастает по мере фибрирования ПЖ (рис. 18).

Диагностическим возможностям фекального эластазного теста была посвящена лекция профессора М. Lohr (Швеция). Были подчеркнуты преимущества фекального эластазного теста: неинвазивный беззондовый метод; эластаза-1 – панкреатоспецифический фермент; минимальные изменения активности эластазы-1 при кишечном транзите; стабильность фермента; простое в техническом отношении измерение; перед проведением исследования нет необходимости в отмене ферментных препаратов; невысокая стоимость.

Последняя часть симпозиума была посвящена лечению ВНПЖ. В. Lindkvist (Швеция) выступил с сообщением «Действительно ли мы назначаем недостаточные дозы ферментных препаратов?». Докладчик привел результаты исследования профессора J.E. Dominguez-Munoz, который обследовал 29 больных алкогольным ХП со стеатореей. Больным назначали 40 000 ед. FIP липазы на основной прием пищи в течение 2 нед. Только у 2/3 больных удалось достичь нормализации коэффициента абсорбции жира, что свидетельствует о недостаточной дозе ферментных препаратов. Лучшие результаты достигаются при назначении более высоких доз минимикросферических ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой (Креона). Например, D.C. Whitcomb и соавт. (2010) назначали больным ХП с тяжелой ВНПЖ 72 000 Ед FIP липазы на основной прием пищи, а V. Thorat и соавт. (2012) – 80 000 ед. FIP липазы на основной прием пищи, достигнув при этом достоверного повышения коэффициента абсорбции жира [17, 20]. С.М. Sikkens и соавт. (2012) при опросе 161 больного ХП выяснили, что в среднем эти пациенты принимали по 6 капсул Креона 25 000 в день, 25% – ≤3 капсулы Креона 25 000 в день; только 25% респондентов проконсультированы диетологом. Обследованы также больные (n=91), перенесшие резекции ПЖ. Они также в среднем принимали по 6 капсул Креона 25 000 в день, 25% – ≤3 капсулы Креона 25 000 в день, и только 36% обследованных проконсультированы диетологом. При этом в подавляющей части случаев у больных обеих групп сохранялись стеаторея, снижение массы тела; многие пациенты вынуждены были ограничивать потребление жира (рис. 19) [18]. Это еще раз подтверждает, что больные получали недостаточную дозу Креона. При выборе дозы ферментного препарата целесообразно пользоваться алгоритмом, разработанным профессором J.E. Dominguez-Munoz (рис. 20). Такой подход к терапии ВНПЖ связан с тем, что в настоящее время целью лечения считают устранение не только симптомов, но и трофологических нарушений (рис. 21).

Симпозиум был завершён программной лекцией профессора J.E. Dominguez-Munoz (Испания), посвященной выбору оптимальной начальной дозы ферментного препарата. Необходимо решить, кому показана заместительная ферментная терапия. Сейчас уже ясно, что ее следует назначать не только при наличии симптомов мальдигестии (снижения массы тела, стеатореи и др.), но и при бессимптомной мальдигестии.

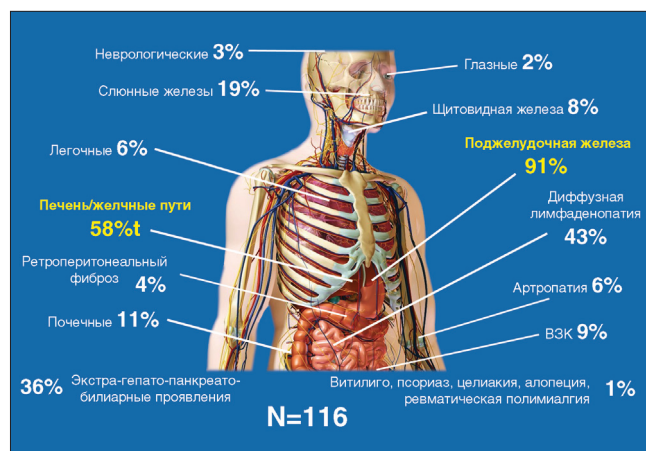


Рис. 21. Спектр и частота внепанкреатических проявлений АИП (M.T. Huggett et al., 2013 [14])

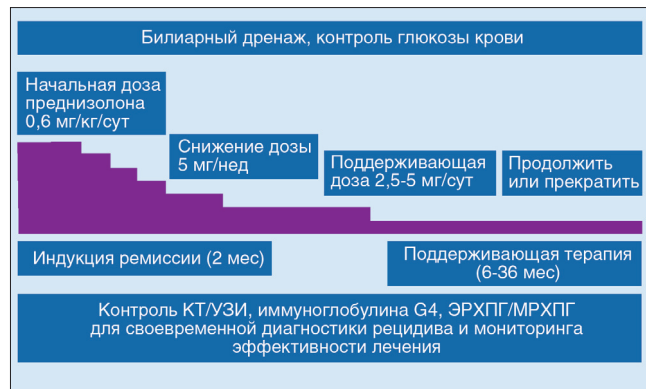


Рис. 22. Схема лечения АИП, принятая в Японии (Т. Kamisawa et al., 2011 [15])

Примечания. КТ – компьютерная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.



Рис. 23. Схема лечения рецидива АИП, принятая в США (Т.В. Gardner et al., 2009 [16])

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, все больные имеют нарушения нутритивного статуса. Целью лечения должно быть обеспечение присутствия 30 000 ед. FIP липазы в дуоденальном просвете на высоте пищеварения. Безусловно, должен назначаться ферментный препарат в виде минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке (Креон).

Важно назначать достаточные дозы Креона: 40 000-50 000 ед. FIP на основной прием пищи и 10 000-25 000 ед. FIP – на промежуточный. Необходимость назначения именно таких доз ферментных препаратов показана в исследовании J.E. Dominguez-Munoz и соавт. (2007) [1]. Авторы обследовали 29 пациентов с мальдигестией, развившейся вследствие ХП. Больные получали 20 000-25 000 ед. FIP на прием пищи в течение года. Контроль эффективности заместительной терапии ферментными препаратами проводили с помощью учета коэффициента абсорбции жира и результатов ¹³C триглицеридного дыхательного теста. После достижения адекватного клинического ответа на заместительную терапию дозы ферментного препарата были увеличены таким образом, чтобы достичь нормальных показателей дыхательного теста (до 40 000-50 000 ед. FIP на основной прием пищи). Только при увеличении дозы удалось достичь достоверного увеличения массы тела, уровней преальбумина и ретинолсвязывающего белка в сыворотке крови; причем эти показатели становились существенно выше, чем у больных с клиническим улучшением, но без нормализации данных дыхательного теста. Следовательно, только клинического улучшения недостаточно для нормализации трофологического статуса больных, т. е. такого статуса, когда отсутствует опасность прогрессирования всех вышеописанных изменений со стороны различных органов и тканей. Именно в связи с этим в мире и принято назначать для заместительной терапии при панкреатогенной мальнутриции высокие дозы Креона, причем препаратом выбора является Креон 40 000.

Не следует бояться назначения вышеуказанных доз Креона, т. к. постпрандиальная продукция ферментов ПЖ у здоровых лиц за 3 ч составляет 360 000-720 000 ед. FIP липазы, 90 000 ед. FIP амилазы и 27 000-90 000 ед. FIP трипсина. Следовательно, назначаемые нами дозы Креона несравненно ниже собственной панкреатической секреции и не могут существенно повлиять на нее. Если больной потребляет большое количество жира с пищей, то дозы Креона могут быть увеличены до обеспечения нормального самочувствия после приема пищи.

Если же больной потребляет обычное количество жира, то после ликвидации клинических симптомов мальдигестии ни в коем случае нельзя снижать дозу ферментного препарата. Напротив, целесообразно увеличить ее, чтобы достичь нормализации нутритивного статуса. Креон целесообразно назначать во время приема пищи, т. к. именно в этом случае достигаются наилучшие результаты в отношении оптимизации пищеварения [10].

В некоторых случаях не удается достичь желаемого результата даже при назначении высоких доз ферментного препарата. Это может быть связано с нарушением комплайенса, снижением продукции бикарбонатов ПЖ. При закислении дуоденального содержимого происходит частичная инактивация ферментов, преципитация желчных кислот. Этого можно избежать параллельным назначением ингибиторов протонной помпы (рис. 20). Препятствовать реализации эффекта ферментных препаратов может синдром избыточного бактериального роста, который требует соответствующего лечения.

Внимание участников конгресса привлекла работа V. Terzin и соавт. (Венгрия). Авторы обследовали 21 больного с острым панкреатитом с целью оценить прогностическую роль сывороточного кальпротектина. Кальпротектин считают острофазовым белком, его уровень в крови повышается при ревматоидном артрите, СПИДе и др.; увеличение содержания в кале характерно для воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака. Среди обследованных авторами больных в 70% случаев кальпротектин сыворотки повышался раньше других маркеров воспаления.

В лекции профессора M. Arpe (Австралия) были изложены современные научные данные о звездчатых клетках ПЖ. Для клинициста представляют интерес средства, которые обладают способностью тормозить активность звездчатых клеток (табл. 2). Часть из этих средств уже вошли в клиническую практику, другие изучены лишь на уровне эксперимента.

Таблица 2. Средства, тормозящие активность звездчатых клеток ПЖ

Антиоксиданты	Витамин E, N-ацетилцистеин, оксипуринол, L-цистеин, эллаговая кислота, сальвианоловая кислота
Ингибиторы цитокинов	TGF-β : антитела к TGF-β, галофугинин, Saiko-Keishi-To (фитопрепарат) TNF: антитела к TNF, растворимые рецепторы TNF, пентоксифиллин
Противовоспалительные агенты	Ингибиторы протеаз (камостата мезилат), IS-741
Модуляция сигнальных клеток	Ингибиторы митогенактивируемой протеинкиназы, сфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы C, тропигитазон (лиганд PPARγ)

Врачу следует также знать те агенты и воздействия, которые приводят к активации звездчатых клеток ПЖ и к прогрессированию ее фиброза:

- этанол, ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот, особенно в сочетании с липополисахаридом грамотрицательной кишечной флоры;
- воспалительные медиаторы (цитокины, факторы роста);
- оксидативный стресс;
- ангиотензин;
- производный фактор пигментного эпителия;
- галектин-1;
- эндотелин-1;
- циклооксигеназа-2;
- повышение давления в ткани ПЖ;
- фибриноген;
- гипергликемия.

Авторы из Южной Кореи (Jung Sik Choi et al.) представили сообщение о диагностической информативности микроскопии желчи при идиопатическом панкреатите. Различные кристаллы и гранулы были выявлены у 49 из 91 больного. Это указывает на целесообразность назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты или холестистэктомии при идиопатическом панкреатите.

Еще один вопрос, который обсуждался в г. Цюрихе, – функциональная недостаточность ПЖ после перенесенного острого панкреатита. Свои результаты по этому поводу доложили M. Vujanovic и соавт. (Словения). Были обследованы 55 больных, наблюдение длилось 3 года. За этот период фекальная эластаза снизилась в 23,6% случаев, преимущественно после острого алкогольного панкреатита; СД развился в 12,7% случаев (этиология панкреатита значения не имела). Не выявлена связь между тяжестью острого панкреатита и вероятностью развития функциональной недостаточности ПЖ. Был сделан вывод о том, что необходимо наблюдение за больными, перенесшими острый панкреатит.

F. Vitali и соавт. (Италия, Германия) проанализировали частоту доброкачественных заболеваний ПЖ у больных, оперированных по поводу предполагаемой карциномы. При ретроспективном анализе 373 больных оказалось, что доброкачественная патология имела место в 9% случаев. Чаще всего после

операции диагностировали бороздчатый панкреатит (40%), несколько реже – АИП (33%), банальный ХП (18%) и добавочную селезенку (9%).

Уже традиционно в рамках встречи Европейского Клуба панкреатологов специальная сессия была посвящена АИП. Лекцию по этой проблеме прочитал G. Webster (Великобритания). На сегодняшний день изучены спектр и частота внепанкреатических проявлений АИП (рис. 21). Клинические проявления заболевания I и II типа различаются. Так, при АИП I типа желтуха развивается в 75% случаев, II типа – в 47% случаев, абдоминальная боль – соответственно в 41 и 68%, острый панкреатит – в 5 и 34% случаев соответственно. Для впервые назначаемого лечения по-прежнему рекомендуют преднизолон 0,6 мг/кг/сут (рис. 22). Для лечения рецидивов также применяют разработанную ранее схему (рис. 23).

Перед началом встречи Европейского Клуба панкреатологов состоялось заседание рабочей группы европейских экспертов по созданию единых рекомендаций по диагностике и лечению ХП – HaPanEU (Harmonising diagnosis and therapy of pancreatitis across Europe). В группу вошли 16 экспертов из различных стран Европы под руководством профессора M. Lohr (Швеция). Единственным экспертом из стран СНГ избрана автор этой статьи, профессор Н.Б. Губергриц. Работа группы будет продолжаться в течение 2 лет, после чего будут изданы унифицированные Европейские рекомендации по диагностике и лечению ХП.

В рамках встречи Европейского Клуба панкреатологов состоялось посещение Швейцарского гепато-панкреато-билиарного центра. Врачи из различных стран получили возможность осмотреть научные лаборатории, клинические отделения. Безусловно, центр произвел огромное впечатление.

В г. Цюрихе члены организационного комитета встречи Европейского Клуба панкреатологов в г. Киеве в 2016 г. провели совещание с ученым секретарем Европейского Клуба панкреатологов, профессором Peter Hegyi (Венгрия). Обсуждались основные вопросы подготовки и организации конгресса в г. Киеве.

Участники встречи в г. Цюрихе вернулись домой с новой информацией и позитивными впечатлениями.

Литература

1. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua, M. Iglesias-Rey // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5, No 4. – P. 484-488.
2. 45th European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No 3S. – P. S3-S92.
3. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels, B. Mullhaupt et al. // Gut. – 2005. – Vol. 54, No 4. – P. 510-514.
4. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve, D.C. Whitcomb et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 169-170.
5. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // Gut. – 2012. – Vol. 61, No 2. – P. 262-267.
6. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M.M. Lerch, W. Greenhalf et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, No 3. – P. 252-261.
7. Dominguez-Munoz J.E. Impact of diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) on survival of patients with resectable pancreatic cancer (PC) / J.E. Dominguez-Munoz, L. Nieto-Garcia, J. Iglesias-Garcia // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No 3S. – S. 80.
8. Dominguez-Munoz J.E. Indirect diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in chronic pancreatitis (CP) by endoscopic ultrasound (EUS)-guided elastographic quantification of pancreatic fibrosis: a prospective observational study / J.E. Dominguez-Munoz, M. Castineira-Alvarino, M. Luaces-Regueira et al. // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No 3S. – S. 75.
9. Dominguez-Munoz J.E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J.E. Dominguez-Munoz // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 26, Suppl. 2. – P. 12-16.
10. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 993-1000.
11. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95, No 4. – P. 1063-1068.
12. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A.S. Tignor, B.U. Wu, T.L. Whitlock et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105. – P. 2680-2686.
13. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lohr. – Bremen: UNI-MED, 2010. – 91 p.
14. Long-term follow-up of patients with IgG4-related disease / M.T. Huggett, S.P. Pereira, M.H. Chapman et al. // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No 1. – P. e5.
15. Management strategies for autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, K. Takuma, S. Hara et al. // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12, No 14. – P. 2149-2159.
16. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians / T.B. Gardner, M.J. Levy, N. Takahashi et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, No 7. – P. 1620-1623.
17. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial / D.C. Whitcomb, G.A. Lehman, G. Vasileva et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, No 10. – P. 2276-2286.
18. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey / C.M. Sikkens, D.L. Cahen, C. van Eijck et al. // Pancreatology. – 2012. – Vol. 12, No 1. – P. 71-73.
19. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25 000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C.M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, No 7. – P. 691-702.
20. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis: a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 36, No 5. – P. 426-436.
21. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J. E. Dominguez-Munoz, M. Luaces-Regueira et al. // Pancreatology. – 2012. – Vol. 12, No 4. – P. 305-310.
22. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff et al. // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107, No 5. – P. 1481-1487.
23. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / C.M. Sikkens, D.L. Cahen, A.D. Koch et al. // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, No 3. – P. 238-242.