

Обзор экспертных рекомендаций некоторых европейских стран

В мире издается и обновляется множество национальных и международных консенсусных документов (руководств, рекомендаций) по лечению пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Несмотря на то что эти руководства разрабатывались в разных странах (или международными рабочими группами) независимо, их положения базируются на анализе одних и тех же исследований; рекомендации схожи и не противоречат друг другу, хотя на практике подходы к ведению ХП часто отличаются не только в разных географических районах, но даже и в различных медицинских центрах одной страны.

Современные принципы диагностики и лечения основных проявлений ХП – болевого синдрома и экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) – рассмотрены в этом обзоре на примере таких трех документов.

1 **Диагностические и терапевтические рекомендации при хроническом воспалении ПЖ рабочей группы Национального консультанта в области гастроэнтерологии и Польского панкреатического клуба (К. Zuk, E. Czkwianianc, M. Degowska et al., 2011).**

2 **Рекомендации по диагностике и лечению ХП Испанского панкреатического клуба (J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J.R. Aparicio et al., 2013).**

3 **Систематический обзор доказательной базы и руководство по ведению пациентов с ХП совместной рабочей группы экспертов Германии, Австрии и Швейцарии (J. Mayerle, A. Hoffmeister, J. Werner et al., 2013).**

Все три консенсуса доступны на английском языке. Наиболее подробным документом является испанский. Он составлен в форме развернутых ответов на вопросы, например, «Каким образом лечить экзокринную недостаточность поджелудочной железы и как проводить мониторинг лечения?», после которых коротко сформулированы основные рекомендации. Каждому руководству присвоен уровень доказательств и класс. Интересной особенностью польского консенсуса является то, что большинство его положений принято путем голосования экспертов, результаты которого представлены после каждой рекомендации. Германско-австро-швейцарский систематический обзор и руководство являются примером скрупулезного анализа доказательной базы с лаконичными формулировками выводов и практических рекомендаций.

Диагностика

Согласно определению испанских экспертов, ХП – это воспалительное заболевание ПЖ, характеризующееся необратимыми морфологическими изменениями, обычно вызывающими боль и/или безвозвратную утрату экзокринной и эндокринной функций органа, при этом ХП диагноз должен быть поставлен на основе клинических данных, результатов применения методов визуализации и/или функциональных тестов.

Инструментальные методы

В польском консенсусе указано, что обзорная рентгенография как самый доступный скрининговый метод диагностики позволяет выявить кальцификаты в проекции ПЖ. Ограничение метода вытекает из факта, что кальцификация наблюдается только у 30-40% больных ХП, а наличие кальцификатов свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе. Кальцификация также может определяться при других заболеваниях, в том числе при опухолевых и посттравматических изменениях в этой области.

Проведение традиционной ультразвуграфии органов брюшной полости также рекомендуется в качестве первичного метода обследования пациентов

с подозрением на ХП (чувствительность 48-96%, специфичность 75-90%). Этот метод позволяет увидеть расширенный просвет вирсунгового протока, кальцификаты (особенно размером >5 мм), а также псевдокисты ПЖ, однако не предоставляет возможности констатировать ранние изменения.

Для верификации диагноза ХП и уточнения локализации и степени органических изменений органа польский консенсус рекомендует применять компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), эндоскопическую ультрасонографию и тонкоигольную биопсию ПЖ. 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 недостаточного количества исследований. Спиральная 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 панкреатические протоки без контрастирования.

Испанский консенсус также акцентирует внимание врачей на том, что диагностирование ХП при помощи методов визуализации (рентгенографии, УЗИ, КТ, МРТ) основывается на оценке морфологических изменений ПЖ, которые очевидны на поздних стадиях, но с трудом определяются на ранних стадиях заболевания. Поэтому предпочтение отдается современному методу эндоскопической ультрасонографии.

Ранее в специализированных клинических центрах, которые занимаются ведением пациентов с ХП, широко применялась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Несмотря на то что ЭРХПГ традиционно считается золотым стандартом постановки морфологического диагноза, появление новых методов визуализации, таких как эндоскопическое ультразвуковое исследование и МРХПГ, перевело его в разряд второстепенных методов. Кроме того, проведение ЭРХПГ может приводить к серьезным осложнениям, поэтому в настоящее время не рекомендуется ни одним из европейских консенсусов в качестве рутинного метода обследования пациентов с ХП.

В германско-австро-швейцарском консенсусе рекомендуются такие же методы инструментальной диагностики ХП. Указано, что для диагностики аутоиммунного панкреатита (тактика лечения которого существенно отличается) могут применяться ЭРХПГ и тонкоигольчатая биопсия очагов воспаления ПЖ под контролем эндоскопического ультразвука.

Оценка функций ПЖ

Базируясь на концепции недостаточности как неспособности органа выполнять его физиологическую функцию и принимая во внимание известный функциональный резерв ПЖ, испанские

эксперты определяют внешнесекреторную (экзокринную) недостаточность ПЖ (ВНПЖ) исключительно как ситуацию, в которой дефицит секреции ферментов этого органа ассоциируется с неспособностью его выполнять пищеварительную функцию. В настоящее время золотым стандартом диагностики ВНПЖ считают определение коэффициента абсорбции жиров (СФА) путем количественной оценки экскреции жира в каловых массах, собранных в течение 72 последовательных часов. Однако на практике данный метод не применим, поэтому не получил широкого распространения. Дыхательный тест с использованием ¹³С-меченных триглицеридов является подходящей альтернативой СФА для определения ВНПЖ (чувствительность 91%, специфичность 91%), однако он также не получил широкого распространения. Сниженное наполнение двенадцатиперстной кишки после введения секретина во время МРХПГ может быть индикатором экзокринной недостаточности ПЖ, хотя и нормальное наполнение двенадцатиперстной кишки не исключает ее присутствие.

Оптимальным методом оценки экзокринной функции ПЖ в отношении удобства, стоимости и чувствительности является иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1. Отношение к интерпретации результатов теста у европейских экспертов разное. Испанские панкреатологи считают, что только концентрация эластазы в каловых массах ниже 50 мкг/г подтверждает присутствие ВНПЖ. В польском

консенсусе указывается, что тест на фекальную эластазу является высокочувствительным по отношению к средней и тяжелой ВНПЖ. Активность эластазы-1 <200 мкг/г свидетельствует о незначительной ВНПЖ, а значения <100 мкг/г, а тем более <50 мкг/г свидетельствуют о тяжелой ВНПЖ.

Испанские и польские консенсусы обращают внимание на проблему эндокринной недостаточности ПЖ у больных ХП. Сахарный диабет (СД) вследствие диффузного поражения ПЖ у пациентов с ХП классифицируется как диабет 3с типа и включен в раздел «другие специфические формы диабета» в этиологической классификации СД Американской диабетической ассоциацией (ADA). Для постановки диагноза рекомендуется определять концентрацию глюкозы в плазме натощак и/или гликозилированный гемоглобин (HbA1c).

Лечение

Болевой синдром

Постоянная или периодическая абдоминальная боль – наиболее распространенное и дезадаптирующее клиническое проявление хронического панкреатита. В то же время эффективность лечения панкреатической боли на практике оставляет желать лучшего. Перед тем, как приступить к лечению болевого синдрома, связанного с ХП, испанский консенсус предписывает исключить другие возможные сопутствующие причины боли, такие как опухоли желудка или ПЖ, пептическая язва или желчнокаменная болезнь. Также строго рекомендуется устранить такие факторы риска, как употребление алкоголя и табакокурение.

Алгоритм медикаментозного купирования боли при ХП, адаптированный

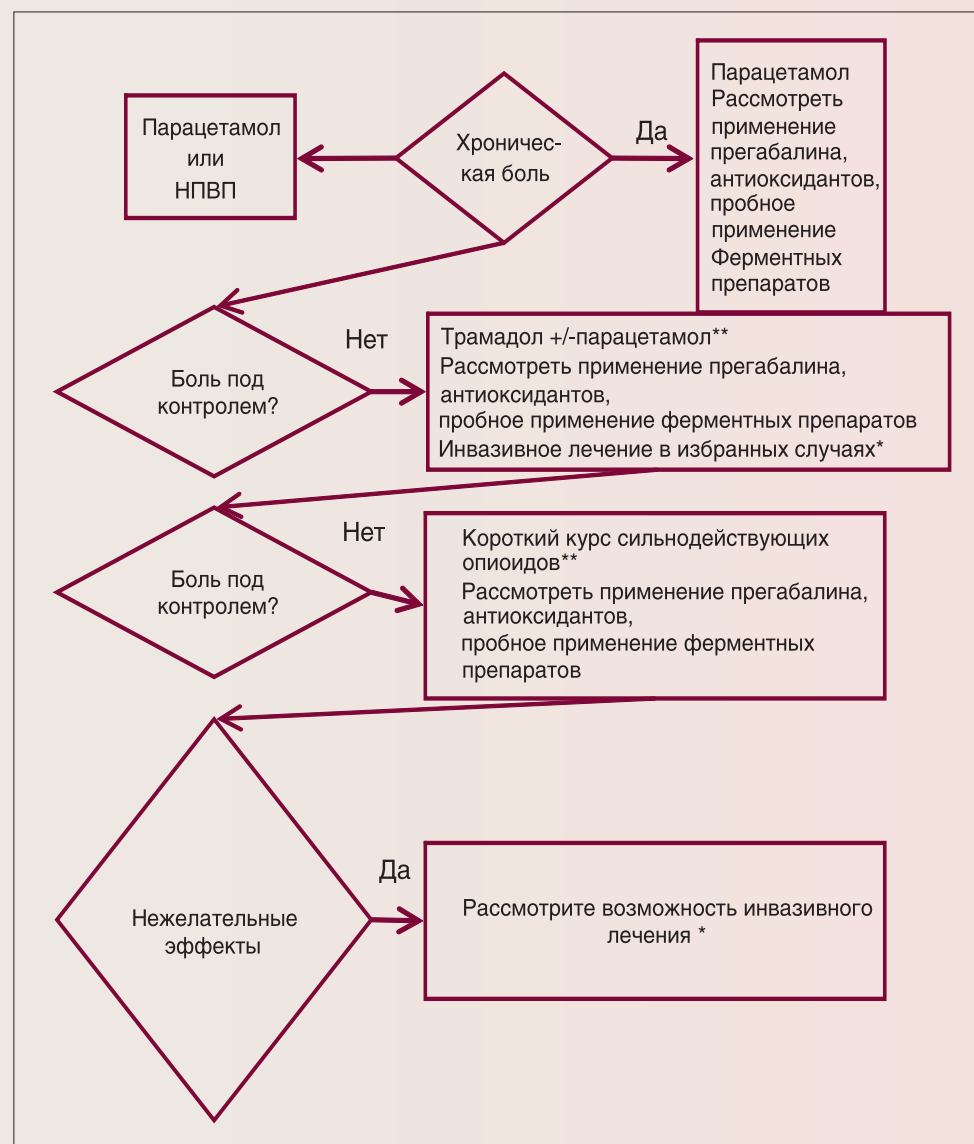


Рис. Алгоритм медикаментозного купирования боли при ХП в соответствии с испанскими рекомендациями

* Некоторым пациентам раннее инвазивное лечение может пойти на пользу, например, в случае обструктивного хронического панкреатита.

** Следует рассмотреть для пациентов с выраженностью боли от умеренной до сильной на втором или третьем шаге соответственно.

Стран по веденню больных хроническим панкреатитом

в соответствии с испанскими рекомендациями, представлен на рисунке. Первый предложенный шаг фармакологического лечения — назначение парацетамола для купирования острой и хронической боли или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая метамизол в случаях острой боли. При хронической боли в сочетании с парацетамолом можно применять антиконвульсант прегабалин, который продемонстрировал эффективность в недавних клинических исследованиях. В качестве второго шага рекомендуются трамадол или его комбинация с прегабалином. Третий шаг — сильнодействующие наркотические анальгетики, преимущественно в лекарственных формах с контролируемым высвобождением во избежание эйфорического эффекта. В случаях их неэффективности, при развитии побочных действий или применении дольше 3 мес рекомендуется рассмотреть возможность инвазивного лечения боли. Применение инвазивных (эндоскопических и хирургических) методов также следует рассматривать для пациентов с выраженностью боли от умеренной до сильной на втором или третьем шаге соответственно. У некоторых категорий пациентов (например, в случае obstructивного хронического панкреатита с вовлечением крупных протоков) раннее инвазивное лечение может быть наиболее эффективным.

Польские эксперты для лечения боли, сопровождающей ХП, также рекомендуют в первую очередь назначать НПВП или парацетамол. В ситуации необходимости применения наркотиков рекомендуется применять с относительно низким потенциалом приобретения зависимости и ограниченным влиянием на функционирование пищеварительного тракта. Действие трамадола можно, в случае необходимости, усилить, добавляя трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы захвата обратного серотонина.

В германо-австро-швейцарском консенсусе приведены рекомендации ВОЗ по выбору анальгетиков, которые в целом сопоставимы с другими европейскими консенсусами. В качестве препаратов выбора указаны парацетамол, метамизол, трамадол, бупренорфин, морфин, их действие также предлагается потенцировать левопромазином (фенотиазинный нейролептик) и кломипрамином (трициклический антидепрессант).

Использование ферментных препаратов для купирования боли, связанной с ХП, остается противоречивым вопросом. Ферментная терапия может облегчать боль при ХП за счет подавления холецистокинининдуцированной гиперсекреции панкреатического сока, что приводит к уменьшению давления в протоках ПЖ, а также за счет восстановления процессов полостного пищеварения. Считается, что ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки реализуют анальгетический эффект при ХП в основном за счет содержания трипсина, который разрушает холецистокинин-рилизинг фактор и таким образом подавляет избыточную панкреатическую секрецию. Препараты, в которых пищеварительные ферменты защищены от действия желудочного сока кишечнорастворимой оболочкой, уменьшают болевые проявления ХП преимущественно за счет активности липазы и нормализации процессов пищеварения в двенадцатиперстной кишке. Однако проведенные клинические исследования противобололевого эффекта разных ферментных препаратов у больных ХП имеют методологические недостатки, а их результаты неоднородны. Несмотря

на это в испанском алгоритме пробное назначение ферментов для купирования боли рекомендуется на всех шагах, начиная с первого (вместе с парацетамолом). Польские эксперты не рекомендуют использовать ферменты предметно для купирования боли, но отмечают, что заместительную ферментную терапию все равно назначают большинству пациентов с ХП для коррекции процессов пищеварения, и за счет уменьшения диспепсических явлений может также снижаться выраженность боли.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ)

Лечение ВНПЖ базируется на заместительной терапии препаратами панкреатина для оптимизации процессов переваривания и всасывания питательных веществ. Во всех трех рассмотренных консенсусах указано, что основным критерием назначения ферментов является стеаторея — патологическая экскреция более 15 г/сут жира с калом. Однако на практике определить этот показатель сложно, кроме того, жировая диарея появляется не у всех больных ВНПЖ. Поэтому ферменты должны быть назначены также всем пациентам с потерей массы тела или другими клиническими или лабораторными признаками недостаточности питания. Заместительная ферментная терапия улучшает пищеварение и всасывание питательных веществ и ассоциируется со значительным повышением качества жизни пациентов с ХП.

В испанском консенсусе отмечено: «Среди ферментных препаратов, имеющих в продаже, только минимикросферы, или микросферы с энтеросолюбильным покрытием, показали достаточную терапевтическую эффективность для лечения ВНПЖ, связанной с ХП, в рандомизированных двойных слепых исследованиях». Аналогична рекомендация польских экспертов: «Следует применять препараты ферментов поджелудочной железы в форме капсул, усваиваемых в кишечнике, содержащих чувствительные к рН среды минимикросферы с высокой концентрацией липазы».

Рекомендации относительно дозирования ферментов несколько отличаются.

Согласно польским рекомендациям доза рассчитывается по липазе и должна быть адаптирована к степени нутритивного дефицита и содержанию жиров в пищевом рационе пациента. Рекомендованная Европейской фармакопеей доза липазы составляет от 25 тыс. до 40 тыс. единиц на один прием пищи и может быть безопасно увеличена до максимум 80 тыс. единиц липазы на один прием пищи. Указано, что, по данным клинических исследований, усредненная доза 40 тыс. единиц липазы на один прием пищи в течение годового периода сопровождается значительным приростом массы тела и нормализацией усвоения жиров у большинства пациентов с ВНПЖ.

Испанские эксперты отмечают, что клинической эффективности можно достичь при минимальной дозе ферментов 40-50 тыс. единиц липазы с каждым основным приемом пищи и при половине этой дозы (20-25 тыс.) с утренними или полуденными перекусами.

В германо-австро-швейцарском консенсусе рекомендуются дозы 20-40 тыс. единиц липазы на основной прием пищи и 10-20 тыс. единиц — на перекусы.

Все эксперты сходятся во мнении, что для повышения эффективности заместительной ферментной терапии препараты панкреатина следует принимать во время или сразу после еды. Подавление кислотной секреции желудка при помощи

ингибиторов протонной помпы значительно повышает эффективность заместительной ферментной терапии минимикросферами с энтеросолюбильным покрытием у пациентов с ВНПЖ на фоне ХП, у которых неудовлетворительный ответ на стартовую терапию ферментами.

Для оценки эффективности заместительной ферментной терапии в большинстве случаев достаточно нормализации нутритивного статуса и симптоматического улучшения.

У пациентов без клинического улучшения можно применить лабораторные методы, оценивающие усвоение жиров и измеряющие степень экзокринной недостаточности ПЖ, например, определение эластазы-1. Иммуноферментный метод определения (ELISA) с применением специфических для человеческого организма моноклональных антител гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы-1 и тем самым не влияет на результат. Также для оценки эффективности ферментов могут применяться методы объективизации нутритивного статуса: определение концентрации в крови преальбумина, трансферрина, ретинола, контроль индекса массы тела в динамике.

Инвазивные методы лечения ХП

Показания к инвазивной терапии ХП коротко суммированы в германо-австро-швейцарском консенсусе. В таком лечении нуждаются от 30 до 60% пациентов, в основном по причине выраженного болевого синдрома, резистентного к медикаментозной терапии. Эндоскопическая или хирургическая терапия показаны в случаях стриктур или полной непроходимости главного протока ПЖ, при псевдокистах, фистулах и камнеобразовании в панкреатических протоках. Кроме того, следует рассмотреть возможность инвазивного лечения у пациентов, которые длительно принимают наркотические анальгетики для купирования боли.

По усредненным оценкам, эндоскопические операции (сфинктеротомия, расширение сужений, извлечение отложений, стентирование главного протока ПЖ) обеспечивают уменьшение боли в 66% случаев, однако длительность эффекта является изменчивой. Открытые резекционные оперативные вмешательства обеспечивают более длительный и постоянный противобололевой эффект, но ассоциируются с более тяжелыми для пациента последствиями. В двух рандомизированных исследованиях высокого качества показано преимущество оперативного дренирования перед эндоскопическим в контроле боли при ХП с сужением главного протока ПЖ. В испанском консенсусе также указано, что эндоскопическое декомпрессионное вмешательство менее эффективно и дает краткосрочный эффект в отношении боли в сравнении с хирургическим лечением.

Согласно польскому консенсусу при отсутствии непроходимости и/или расширения главного протока ПЖ, а также у пациентов с расширением главного протока без болевых проявлений эндоскопическое лечение не показано.

Возможно повторение эндоскопического вмешательства в случае рецидива болевого синдрома. Однако каждый раз перед эндоскопическим лечением следует исключить рак ПЖ как причину нарушения проходимости протоковой системы органа, особенно при отсутствии кальцификации.

В отдельных случаях дистанционная ударно-волновая литотрипсия, возможно, дополненная эндоскопическими вмешательствами, может применяться при

наличии массивных отложений, вызывающих непроходимость главного канала ПЖ, однако эту рекомендацию поддержали не все польские эксперты. Испанские панкреатологи более уверенно рекомендуют ударно-волновую литотрипсию как эффективный метод удаления внутрипротоковых камней и купирования боли.

Эндоскопический дренаж в польском консенсусе рекомендуется только при симптомных или осложненных псевдокистах ПЖ. Большой размер псевдокисты при отсутствии симптомов сам по себе не является показанием для ее дренирования. В германо-австро-швейцарском консенсусе принято положение о том, что бессимптомные псевдокисты размером 5 см и более, которые не регрессируют в течение 6 нед наблюдения, можно оперировать. Хирургическое лечение симптомных псевдокист по усредненным оценкам не намного эффективнее эндоскопического, но ассоциируется с более высокой частотой осложнений и смертностью.

Блокаду чревного сплетения местным введением глюкокортикостероида и анестетика для лечения боли у пациентов с ХП польские эксперты не рекомендуют ввиду низкой долгосрочной эффективности. В испанском консенсусе блокада чревного сплетения под контролем эндоскопической рекомендации как альтернативный метод лечения боли, связанной с ХП, у некоторых пациентов, не ответивших на другие виды терапии.

Выводы

На основании рассмотренных современных консенсусных документов европейских стран можно сделать несколько важных практических выводов.

- Современная диагностика ХП основывается на сочетании визуализирующих методов и функциональных тестов. Наиболее перспективным и чувствительным методом оценки морфологии ХП является эндоскопическое УЗИ. Функциональные тесты (эластаза-1) помогают оценить степень ВНПЖ, но их чувствительность, очевидно, 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 и без стеатореи, но с признаками дефицита питания.
- Препаратом выбора для заместительной ферментной терапии является панкреатин в лекарственной форме минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой, эффективность которого у данной категории больных доказана в многоцентровых клинических исследованиях.
- Лечение болевого синдрома при ХП остается трудной задачей даже для специализированных клинических центров. Предложенные средства медикаментозного купирования боли зачастую не эффективны. Эффективность инвазивных методов лечения также варьирует в широких пределах и часто не удовлетворяет больных. Радикальные хирургические методы в большинстве случаев избавляют пациентов от мучительной боли, но ассоциируются с другими осложнениями и повышенной смертностью.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

