

Достижения гастроэнтерологии в 2010 году

Продолжение. Начало в № 4/2011.

Пептические язвы

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что в настоящее время наблюдается существенное снижение частоты *H. pylori*-положительных пептических язв и достоверное повышение количества *H. pylori*-отрицательных язв, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В частности, в Северной Америке на долю *H. pylori*-положительных пептических язв приходится только около 50% всех случаев, что связано со снижением распространенности инфекции *H. pylori* среди лиц европеоидной расы до 30% и ниже.

Тем не менее в других странах пептические язвы, вызванные *H. pylori* (*Hp*), пока преобладают, в связи с чем большое внимание уделяется вопросам повышения эффективности антихеликобактерной терапии, которая стремительно падает вследствие развития резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Так, в конце прошлого столетия тройная терапия первой линии приводила к эрадикации *Hp*-инфекции в среднем в 85-90% случаев, однако в последние годы ее эффективность в развитых странах уменьшилась до 80% и ниже, что связано с увеличением резистентности *Hp*-инфекции к кларитромицину. По имеющимся данным, резистентность к кларитромицину в США и других развитых странах в среднем составляет 13-20%. Фактически эффективность эрадикации при наличии кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori* составляет менее 30%. Резистентность к этому антибиотику является абсолютной и не может быть преодолена путем увеличения его дозы. Важным фактором риска для появления резистентности *Hp*-инфекции к кларитромицину является предшествующее использование макролидов. В связи с этим при выборе схемы эрадикации *H. pylori* клиницисты обязательно должны уточнять факт предыдущего применения не только амоксициллина и кларитромицина, но и других макролидов.

С учетом возрастающей резистентности *Hp*-инфекции к кларитромицину все большее распространение приобретает альтернативная схема терапии первой линии — квадротерапия, основанная на висмуте, которая до 2005 г. позиционировалась только как резервная схема терапии. Этот режим обеспечивает эффективную первичную эрадикацию в 75-90% случаев. Преимуществом этой терапии является ее эффективность в отношении как кларитромицинрезистентных, так и метронидазолрезистентных штаммов *H. pylori*. Основным недостатком этой схемы является большое количество принимаемых препаратов, связанное с их 4-кратным ежедневным приемом, и, как следствие этого, снижение приверженности больных к терапии, которая является важнейшей составляющей успешной эрадикации *H. pylori*.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены комбинированные препараты, в состав которых входят висмут, метронидазол и тетрациклин. Их применение позволяет избежать частого приема лекарственных средств, уменьшить суммарное количество потребляемых таблеток и повысить комплаенс пациентов. Десятидневная терапия комбинированными препаратами в сочетании с приемом ИПП 2 р/сут.

Последовательная терапия считается принципиально новым методом эрадикации *H. pylori*. Она заключается в 10-дневном

последовательном применении вначале двойной, а затем тройной терапии: в первые 5 дней назначают ИПП в стандартной дозе + амоксициллин 1000 мг (все 2 р/сут), а в последующие 5 дней — ИПП в стандартной дозе + кларитромицин 500 мг + тинидазол 500 мг (все 2 р/сут). Контролируемые исследования, в которых применялась такая схема лечения, показали блестящие результаты — достижение первичной эрадикации в более чем 90% случаев. Сравнительные исследования эффективности 10-дневной последовательной и 10-дневной стандартной тройной терапии показали значительно более высокий уровень эрадикации на фоне первой схемы (91 против 78%; $p=0,002$). Еще более значимой была разница в частоте эрадикации *H. pylori* при последовательной терапии в сравнении с традиционной тройной терапией у пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori* (89 против 29% соответственно). Приверженность к лечению и его переносимость при последовательной и традиционной тройной терапии были сопоставимы.

Данные об эффективности и безопасности последовательной терапии подтверждены более чем в 10 метаанализах. В настоящее время последовательная терапия в Европе уже рассматривается в качестве терапевтической стратегии первой линии в странах с высокой резистентностью к кларитромицину. Учитывая то, что все рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффективности последовательной терапии проводились только в Италии, FDA пока официально не рекомендовало последовательную терапию в качестве первой линии антихеликобактерной терапии в США. Однако если ее эффективность будет подтверждена в РКИ, проведенных в других странах мира, последовательная терапия может стать официальным стандартом первой линии лечения *Hp*-инфекции во всем мире.

В качестве третьей линии лечения по-прежнему рекомендуется «терапия спасения» на основе левофлоксацина. Однако, учитывая все возрастающую резистентность *H. pylori* к этому антибиотику, интенсивно изучается антихеликобактерная эффективность новых фторхинолонов, таких как ситафлоксацин и финафлоксацин.

В отношении НПВП-ассоциированных пептических язв, частота которых возросла не менее чем на 25%, основной стратегией лечения остается применение ИПП, при этом особое внимание следует уделять больным пожилого возраста и лицам с кардиоваскулярной патологией, у которых гастропротекция с помощью ИПП должна проводиться в первую очередь. Поскольку комбинация клопидогреля и аспирина у больных с коронарными стентами значительно увеличивает (80-95%) относительный риск фатальных желудочно-кишечных кровотечений, профилактическое назначение ИПП таким больным должно быть обязательным; потенциальными ограничениями при этом могут быть межлекарственные взаимодействия ИПП и клопидогреля, о которых упоминалось выше. В качестве других стратегий лечения в таких случаях рассматривают назначение фамотидина вместо ИПП, применение тенопиридинов III поколения (прасугреля, тикагрелора).

Синдром раздраженного кишечника

Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) в разных странах варьирует, составляя от 5 до 10% всего взрослого населения. К сожалению, надежных биомаркеров или диагностических тестов, на основании которых сразу можно диагностировать СРК, до настоящего

времени пока не существует. В связи с этим диагностика этой патологии по-прежнему базируется на оценке имеющейся симптоматики и исключении органических заболеваний со сходными симптомами.

Основными изменениями в ведении пациентов с СРК в 2010 г. стали рекомендации обязательного проведения скрининга на целиакию (определение IgA-tGA) у больных СРК с диареей и СРК смешанного типа, который экономически эффективен при уровне распространенности целиакии в популяции >0,5-1%, а также скрининга на мальабсорбцию лактозы с помощью проведения водородного дыхательного теста или ведения пациентами пищевого дневника. Рутинную колоноскопию у пациентов с СРК младше 50 лет рекомендуется проводить только при наличии у них тревожных симптомов (анемии, снижения массы тела, ночной диареи, отягощенного семейного анамнеза по колоректальному раку или воспалительным заболеваниям кишечника). Всем больным СРК с преобладанием диареи, которым проводится колоноскопия, необходимо также назначать слепую биопсию для исключения микроскопического колита. Для дифференциации воспалительных заболеваний кишечника и СРК в рутинной практике рекомендуется использовать определение лейкоцитарных протеинов, таких как калпротектин и лактоферрин.

РКИ последних лет позволили ранжировать различные методы лечения у больных СРК по степени их доказанной эффективности. Наибольшей эффективностью обладают: рифаксимин у больных с постинфекционным СРК; алосетрон у женщин с СРК с преобладанием диареи; любипростон у женщин с СРК с преобладанием запора; трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина, а также психотерапия. Меньшую, но доказанную эффективность имеют алосетрон у мужчин с СРК с преобладанием диареи; лоперамид, псилиум и полиэтиленгликоль 3300 у пациентов с СРК с преобладанием запора; спазмолитики и пробиотики (*Bifidobacterium infantis* 35624). Также, по данным завершившегося в 2010 г. европейского многоцентрового РКИ, продемонстрирована достоверная эффективность спазмолитика отилония бромид по сравнению с плацебо у больных СРК с преобладанием боли и метеоризма.

Среди новых эффективных препаратов для лечения СРК, в настоящее время находящимися на разных стадиях клинических испытаний, следует отметить периферический κ -опиоидный агонист азимадоллин; декстофизопам (связывает 2,3-бензодиазепиновые рецепторы субкортикальной и гипоталамической области мозга, которые модулируют автономную функцию, включая гастроинтестинальную моторику и секрецию); крофелемер (экстракт из растения *Croton lechleri*, оказывающий антисекреторное влияние на клетки *in vitro*, что связывают с ингибированием трансмембранного проводящего регулятора кистозного фиброза); рамосетрон (новый 5-HT₃-антагонист); линаклотид (стимулирует рецепторы кишечной гуанилатциклазы-С и усиливает секрецию хлоридов, бикарбонатов и жидкости через кишечные CFTR-каналы).

Запор

Хронический запор (ХЗ) — второе по распространенности нарушение функции пищеварительной системы в развитых странах, частота которого за последние 15 лет увеличилась более чем в 2 раза. В отношении ведения больных с ХЗ в 2010 г. произошли некоторые изменения. Как показывают данные последних исследований, на



С.М. Ткач

сегодняшний день нет доказательных данных о целесообразности проведения у пациентов с ХЗ таких рутинных тестов, как общий анализ крови и определение глюкозы крови, уровень кальция сыворотки, исследование гормонов щитовидной железы, в связи с чем они не рекомендуются у лиц без «тревожных» симптомов. Несколько гастроэнтерологических ассоциаций (Американская коллегия гастроэнтерологов, Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии и Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии) также не подтвердили пользу рутинной эндоскопии для пациентов с запорами младше 50 лет без «тревожных» симптомов или острого их начала. В настоящее время колоноскопия как скрининговый метод выявления колоректального рака рутинно рекомендована только пациентам среднего риска в возрасте старше 50 лет (для представителей негроидной расы — в возрасте старше 45 лет).

При запорах, стойких к эмпирической терапии, важно обязательно определять его подтип: запор вследствие замедленного кишечного транзита (11-13% случаев); запор вследствие нарушений дефекации при диссинергии мышц тазового дна (13-28%); функциональный запор (когда невозможно точно выявить физиологическое отклонение, объясняющее наличие запора, — 59-71%). С этой целью рекомендуются специальные физиологические исследования, в первую очередь исследование кишечного транзита.

В настоящее время разработан новый высокоинформативный метод исследования кишечного транзита — радиотелеметрическое исследование с помощью зонда, позволяющей мониторировать внутрикишечное pH, давление и температуру. Кроме того, высокую информативность в установлении подтипа запора имеют исследование кишечного транзита с рентгенконтрастными маркерами или с использованием скинтиграфии, динамическая МРТ-дефекография и аноректальная манометрия с тестом извлечения баллона (применяются в специализированных центрах).

По-прежнему в качестве первой линии лечения запора рекомендуется соблюдение диеты, богатой пищевыми волокнами. Показано, что у лиц пожилого возраста, длительное время принимающих слабительные средства, добавление в рацион овсяных отрубей в дозе до 5,1 г/сут в течение 12 нед снизило необходимость в применении слабительных препаратов на 59%, при этом масса тела пациентов не изменилась.

В настоящее время также интенсивно изучается роль пробиотиков в устранении симптомов хронического запора (доказана эффективность ферментированного молока, содержащего *V. animalis* DN-173010).

Любипростон относится к классу кишечных секретогенов и является бициклической жирной кислотой, производным

метаболизма простагландина E1. Он активирует хлоридные каналы 2 типа на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов и увеличивает кишечную секрецию хлоридов путем воздействия на простагландин рецепторы. Исследования показали, что у 80% пациентов в течение 48 ч после приема первой дозы любипростона отмечалась дефекация. Через 4 нед исследования пациенты, получавшие любипростон, отмечают достоверное улучшение консистенции стула и снижение тяжести запора.

К настоящему времени уже завершились или находятся во II и III фазе клинические испытания новых лекарственных препаратов для лечения ХЗ. Новые серотонинергические препараты, находящиеся в стадии исследований, включают селективный агонист 5-HT₄-рецепторов пруклоприд, смешанный агонист 5-HT₄- и антагонист 5-HT₃-рецепторов рензаприд и агонисты 5-HT₄-рецепторов TD-5108 и ATI-7505. На основании результатов клинических испытаний в 2010 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) официально одобрило и рекомендовало применение при ХЗ пруклоприда в дозе 2 мг/сут у взрослых и в стартовой дозе 1 мг/сут у пожилых лиц. В прошлом году также завершилось исследование II фазы по изучению эффективности линаклотиды (агониста гуанилатциклазы — нового представителя класса кишечных секретогенов) при ХЗ. Установлено, что препарат способствует увеличению частоты завершенных дефекаций, размягчению стула и уменьшению степени натуживания.

Для лечения опиоидиндуцированного запора FDA были одобрены два антагониста периферических опиоидных рецепторов: метилналтрексона бромид — для терапии опиоидиндуцированного запора у пациентов с онкозаболеваниями, получающих паллиативную терапию и резистентных к слабительным препаратам, а также алвимопан — для лечения постоперационной кишечной непроходимости вследствие частичной резекции толстой или тонкой кишки.

Как показали проведенные исследования, при ХЗ вследствие расстройств дефекации на фоне диссинергии мышц тазового дна наилучшие результаты оказывает поведенческая терапия, а именно терапия биологической обратной связью (ТОБС), при которой пациенты с помощью специальной методики, позволяющей получать визуальную информацию об активности анальных мышц и мышц тазового дна, обучаются правильно использовать мышцы брюшного пресса и тазового дна во время дефекации. В трех завершившихся в прошлом году РКИ было показано 4-5-кратное преимущество ТОБС перед плацебо или применением слабительных средств, мышечных релаксантов и других видов лечения при функциональных запорах вследствие диссинергии мышц тазового дна, в связи с чем сегодня ТОБС рекомендуется в качестве метода выбора.

Воспалительные заболевания кишечника

В прошедшее десятилетие активно изучалась эффективность применения биологических агентов — антагонистов фактора некроза опухоли α (TNF α) — в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Большая часть РКИ проведена при болезни Крона (БК), меньше исследований проведено у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК). В настоящее время для лечения БК утверждены FDA и разрешены к применению в клинике три антагониста TNF α : инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб, которые демонстрируют примерно одинаковую эффективность (позволяют достичь ремиссии не менее чем у 50% больных) и безопасность. Для лечения НЯК утвержден только инфликсимаб. Все препараты характеризуются примерно одинаковым уровнем снижения первичной эффективности при БК, что, по-видимому, во многом связано с выработкой антител.

Исследования, завершившиеся в прошлом году, показали, что совместное назначение антагонистов TNF α и иммуносупрессивных антиметаболитов (азатиоприна или метотрексата) может уменьшить вероятность недостаточного эффекта вследствие указанного механизма и повысить общую эффективность лечения. В связи с этим тактика лечения больных с активной БК и наличием осложнений несколько изменилась. На первом этапе всем пациентам на 1 мес назначают глюкокортикостероиды (преднизолон — в более тяжелых случаях и при распространенном поражении, будесонид — в более легких случаях). При получении эффекта доза стероидов постепенно в течение 12 нед снижается вплоть до их полной отмены. При отсутствии первичного эффекта либо при формировании стероидозависимости больным назначают комбинированную терапию (антагонист TNF α + азатиоприн или метотрексат). Отмечается, что, несмотря на интенсивную комбинированную иммуносупрессивную терапию, в течение первого года в оперативном вмешательстве нуждаются около 18% больных, а в течение 20 лет — около 80% пациентов с БК.

При БК изучается эффективность других биологических агентов, в частности устекинумаба, представляющего собой антитела против р40-субъединицы интерлейкинов 12 и 23, уже одобренного FDA для лечения псориаза. В настоящее время проходит РКИ III фазы по оценке его эффективности при БК. Продолжается изучение и других новых биологических агентов — натализумаба и ведолизумаба. Натализумаб представляет собой антитела против α -4-интегрин, экспрессирующегося на разных мононуклеарах, включая лимфоциты. Доказана его эффективность при рассеянном склерозе и БК. К сожалению, его применение при БК ограничивает такое потенциальное дозозависимое осложнение, как мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Исследования по изучению ведолизумаба при БК и НЯК продолжаются. Перспективным направлением в лечении БК также считается применение нового класса препаратов — антагонистов хемокиновых рецепторов CCR9. Исследования по изучению единственного пока представителя этого класса — CCX282-B — при БК продолжаются.

Неалкогольная жировая болезнь печени

В настоящее время в зависимости от гистологических данных выделяют 4 категории неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП): 1) только стеатоз печени; 2) стеатоз печени с диффузной инфильтрацией; 3) стеатоз печени с набуханием (баллонированием) клеток; 4) стеатоз печени с баллонированием клеток, гиалиновыми тельцами Мэллори, перипеллюлярным фиброзом с/без сопутствующего воспаления. Большинство пациентов с НАЖБП относятся к 1 и 2 категории; прогрессирование фиброза и возникновение цирроза у них отмечается редко (<5% в течение 15 лет). Пациенты с 3 и 4 категорией имеют более высокий риск развития фиброза и цирроза печени, а также смерти вследствие кардиоваскулярной патологии, заболевания печени или злокачественного новообразования.

Таким образом, клеточное баллонирование сегодня рассматривается в качестве маркера выраженной стадии болезни. Кроме того, другими факторами риска выраженного фиброза (развивается у 20-30% больных) является женский пол, тяжелое ожирение и возраст. При наличии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) прогрессирование в цирроз печени в течение 15-20 лет отмечается у 15% пациентов. Длительное время НАСГ протекает бессимптомно. На момент первичной манифестации около 30-40% больных НАСГ имеют распространенный фиброз, а 10-15% — цирроз печени.

Золотым стандартом диагностики стеатоза и выраженности фиброза печени при НАЖБП остается биопсия печени. Необходимость ее проведения во многом зависит

от клинической ситуации. Если рассматривается возможность лечения потенциально токсическими и дорогими препаратами, такими как тиазолидиндионы, наличие НАСГ должно быть подтверждено гистологически при биопсии печени. Если же применяются нетоксические и недорогие препараты (например, витамин E), то лечение можно начинать без гистологического подтверждения НАСГ, а биопсию резервировать для тех случаев, когда эффект отсутствует. Среди новых неинвазивных маркеров стеатоза печени наиболее перспективным считается определение уровня цитокератина-18, а среди инструментальных методик — спектральная моделированная релаксационно-инвариантная МРТ.

Потенциальные стратегии лечения НАЖБП включают лечение периферической инсулинорезистентности; коррекцию внутрипеченочных изменений, вовлеченных в развитие НАСГ; гепатопротекторную антиоксидантную терапию. Начальной целью лечения НАЖБП является снижение массы тела на 10% от изначальной, что позволяет существенно улучшить чувствительность к инсулину. В идеале снижение веса должно составлять 0,5-0,7 кг/нед, более интенсивная потеря веса, наоборот, повышает риск развития стеатогепатита и даже подострой печеночной недостаточности. Рекомендуется питание с отрицательным энергетическим балансом в 500-1000 ккал/сут, снижение в диете содержания растворимых жиров и общего жира <30% от общей калорийности, снижение очищенных сахаров, повышение содержания растворимой клетчатки. Также рекомендуются физические упражнения, которые способствуют окислительной способности мышечных клеток и утилизации жирных кислот и триглицеридов. В случаях морбидного ожирения рекомендуются более агрессивные методы лечения, в первую очередь — бариатрическая хирургия.

Среди препаратов, способных улучшать течение НАЖБП, снижать инсулинорезистентность и улучшать гистологическую картину при НАСГ, доказанная эффективность в РКИ продемонстрирована для тиазолидиндионов (пиоглитазона). Метформин способствует снижению уровня трансаминаз, но не влияет на гистологию, в связи с чем его клиническое применение при НАСГ не рекомендуется. Такие липидоснижающие агенты, как клофибрат и гемфиброзил, положительного влияния на функцию печени и гистологическую картину при НАСГ не оказывают.

Среди гепатопротекторов, обладающих антиоксидантной активностью, эффективность при НАСГ доказана для витамина E. Длительное применение при этой патологии α -токоферола в дозе 400-1000 МЕ/сут или его сочетание с витамином С (1000 МЕ/сут) способно улучшить как биохимические показатели, так и гистологическую картину.

В прошлом году завершились исследования, которые показали, что доказанной эффективностью при НАСГ обладают высокие дозы урсодезоксихолевой кислоты (25-30 мг/кг/сут). Еще тремя препаратами, продемонстрировавшими свою эффективность (биохимическую и гистологическую) при НАЖБП в небольших исследованиях, являются таурин, бетаин и пентоксифиллин. Однако для подтверждения эффективности этих препаратов необходимы дальнейшие более масштабные исследования.

Заболевания поджелудочной железы

Вследствие пандемии ожирения в последние годы интенсивно изучается взаимосвязь между ожирением, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. Ассоциация ожирения с хроническим воспалительным состоянием и панкреатическим карциногенезом сейчас рассматривается как гипотеза хронического воспаления. Эта теория поддерживается снижением уровня смертности от панкреатического рака пациентов с морбидным ожирением, подвергшимся бариатрическому хирургическому

вмешательству. Улучшение понимания гормональных нарушений при ожирении, особенно изменений адипоинсулярной и энтероинсулярной оси, позволило подтвердить связь между ожирением и раком поджелудочной железы.

Висцеральный жир в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, продуцирующий множество адипоцитокинов. Комбинация высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина ассоциируется с метаболическим синдромом — инсулинорезистентным состоянием, при котором стеатоз и провоспалительные цитокины вызывают дисфункцию органов. Со временем и, возможно, вследствие так называемого «второго удара», при котором происходит внезапное повышение уровня свободных жирных кислот и свободных радикалов, окислительный стресс, TNF α -опосредованное повреждение и ишемия, воспаление приводит к развитию фиброза и в конечном итоге, к раку поджелудочной железы. Уже доказано что эта последовательность событий отмечается при НАЖБП: неалкогольный стеатогепатит → цирроз → гепатоцеллюлярная карцинома. Такие же процессы проявляются и в поджелудочной железе (неалкогольный стеатоз поджелудочной железы → хронический панкреатит → рак поджелудочной железы), что дает основание выделять новую нозологическую форму — неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы.

Последние исследования в области панкреатологии также были сфокусированы на аутоиммунных панкреатитах (АИП). Одним из главных событий 2010 г. в панкреатологии стало принятие международного консенсуса по диагностике АИП — панкреатита, который часто клинически характеризуется развитием обструктивной желтухи, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией и муароформным фиброзом, терапевтически — быстрым и выраженным ответом на глюкокортикостероиды. Выделяют 2 типа АИП: лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (АИП 1 типа) и идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (АИП 2 типа). В качестве диагностических критериев АИП рассматривают изменения протоков при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, серологические данные (повышение уровня IgG₄), вовлечение других органов (симметричное увеличение слюнных желез, стриктуры желчных протоков, ретроперитонеальный фиброз), гистологические данные (лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, муароформный фиброз, множество IgG₄-положительных клеток), быстрый (менее чем через 2 нед) ответ на терапию глюкокортикостероидами ex juvantibus в виде полного разрешения или значительного улучшения в отношении панкреатических и экстрапанкреатических проявлений. Оптимальной дозой глюкокортикостероидов, назначаемых с диагностической целью, принято считать 0,6 мг/кг в течение 2 нед.

В диагностике хронических панкреатитов по-прежнему большое внимание уделяется эндоскопической ультрасонографии, которая рассматривается как суррогатный маркер панкреатической структуры, ультразвуковой эластографии поджелудочной железы, позволяющей оценивать наличие и степень ее фиброза, а также изучению генетических маркеров — генов PRSS1, PRSS2 и CFTR (муковисцидозного трансмембранного регулятора). В лечении болевых форм хронических панкреатитов отмечено возрастание роли различных хирургических вмешательств (более эффективны, чем эндоскопические методики, хотя и не предупреждают прогрессирования заболевания), торакопической спланхэктомии, однократной дозированной радиотерапии на область поджелудочной железы, транскраниальной магнитной стимуляции.