

Достижения европейской панкреатологии (по материалам 42-й встречи Европейского клуба панкреатологов)*

16—19 июня 2010 г. в Стокгольме состоялась очередная встреча Европейского клуба панкреатологов. Отдельное заседание было посвящено этиологии, патогенезу, диагностике и лечению фиброза поджелудочной железы (ПЖ). В лекции проф. А. Drewes (Дания) были подробно изложены современные взгляды на эту проблему. Было показано, что фиброз ПЖ при хроническом панкреатите (ХП) — это лишь небольшая надводная часть айсберга, основная часть которого «скрыта» от врача. Эту основную часть составляет фиброз ПЖ на ранних стадиях ХП, при целиакии, системных заболеваниях соединительной ткани, хронической абдоминальной ишемии у пожилых и т. д. Были подробно обсуждены механизмы развития и виды фиброза при различных этиологических вариантах ХП. Так, для алкогольного ХП характерен преимущественно междольковый фиброз, а для аутоиммунного ХП — перидуктальный. Большая часть лекции была посвящена так называемому физиологическому очаговому фиброзу ПЖ, который развивается у пожилых и ассоциируется с протоковой папиллярной гиперплазией.

Х. Zhang и соавт. (США) в экспериментальном исследовании доказали, что длительное питание с повышенным содержанием жира приводит к повышению содержания свободных жирных кислот и активации перекисного окисления липидов в ткани ПЖ, что способствует ее повреждению, активации звездчатых клеток и синтезу коллагена.

М. Patel и соавт. (Великобритания) представили новую гипотезу механизма развития фиброза ПЖ. На экспериментальных животных они доказали, что звездчатые клетки ПЖ экспрессируют рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-1. Стимуляция этих рецепторов усиливает апоптоз звездчатых клеток, следовательно, рецепторы могут служить мишенью для терапевтических воздействий препаратов, тормозящих фиброз ПЖ.

Е. Lindgren и соавт. (Швеция) представили результаты ретроспективного исследования этиологии ХП у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет за период 2004—2010 гг. В 36 % случаев ХП был наследственным, в 20 % — билиарным, в 12 % — идиопатическим, в 8 % — аутоиммунным, в 8 % — связан с аномалиями ПЖ, в 8 % — метаболическим (гипертриглицеридемия), в 4 % — лекарственным, в 4 % — связанным с системными заболеваниями соединительной ткани. Детей лечили преимущественно консервативно (ферментная заместительная терапия) — в 48 % случаев. В 36 % случаев требовалось хирургическое или эндоскопическое вмешательство, в 16 % — лечение не понадобилось.

А. Schneider и соавт. (Германия) доложили результаты анализа этиологии ХП у 458 больных с использованием классификации M-ANNHEIM. Оказалось, что никотин — наиболее частый фактор риска панкреатита (при наличии 1 фактора риска — в 26 % случаев, при наличии 2 и более факторов риска — в 93 % случаев, а в 83 % — в сочетании с алкоголем). Никотин — более частый фактор риска панкреатита, чем алкоголь. Идиопатический панкреатит — редкость (12 %). Авторы сделали вывод, что классификация M-ANNHEIM удобна для выделения групп пациентов по этиологии и для изучения сочетания факторов риска панкреатита.

Е. Dominguez-Munoz и соавт. (Испания) обследовали 239 больных с ХП для выяснения частоты железодефицитной анемии. Панкреатическая секреция не влияет на всасывание железа. Однако у больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, возможно развитие железодефицитной анемии из-за снижения желудочной секреции (в большинстве случаев резекция ПЖ сопровождается резекцией желудка) и уменьшения всасывающей поверхности кишечника. Авторы изучали уровень гемоглобина, сывороточного железа, средний объем эритроцита, а для верификации панкреатической недостаточности проводили триглицеридный дыхательный тест. Оказалось, что железодефицитная анемия имеет место у 45,0 % больных, перенесших панкреатодуоденальную

* 42nd European Pancreatic Club (EPC) meeting // Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. — P. 259—400.

резекцію, у 18,9 % неоперированих больных с панкреатической недостаточностью и у 11,0 % больных без внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Частота дефицита железа составила соответственно 35,0 %, 9,5 % и 13,0 %. Показатели больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию, достоверно отличались от показателей других больных. Панкреатодуоденальная резекция — независимый фактор риска развития железодефицитной анемии и снижения уровня железа в крови при ХП.

Несколько работ были посвящены роли курения в развитии ХП. V. Rebours и соавт. (Франция) обследовали 108 больных с алкогольным ХП. Все больные были курильщиками. Пациенты были разделены на группы в зависимости от количества выкуриваемых сигарет и длительности курения. При разделении больных по показателю на границе 10 пачко-лет существенных различий в течении ХП между группами выявлено не было. При разделении на границе 15 пачко-лет диагноз ХП или острого панкреатита у больных с превышением данного показателя устанавливали достоверно раньше. При разделении на границе 20 пачко-лет также у больных с более высоким показателем раньше устанавливали диагноз ХП или острого панкреатита, достоверно чаще выявляли рак ПЖ, ее кальцификаты и изменения протоков. При разделении на границе 30 пачко-лет у больных с более высоким показателем, кроме указанных выше характеристик течения ХП, чаще и раньше развивалась панкреатическая недостаточность.

Проф. E. Dominguez-Munoz (Испания) прочитал проблемную лекцию по эндосоноэластографии ПЖ и новых возможностях метода, связанных с использованием количественной оценки результатов. 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 эндосоноэластографии ПЖ используют классификацию Rosemont (табл. 1, 2). Доказано, что коэффициент деформации положительно коррелирует с количеством эндосоноэластографических критериев ХП по классификации Rosemont. Кроме того, коэффициент нарастает по мере прогрессирования ХП. Так, для нормальной ПЖ характерен индекс деформации 1,80 (доверительный интервал (ДИ) 95 % 1,73—1,87); для состояния, промежуточного между нормой и ХП, — 2,41 (ДИ 95 % 2,23—2,60); для предположительного ХП — 2,89 (ДИ 95 % 2,73—3,05); для определенного ХП — 3,69 (ДИ 95 % 3,37—4,00). Следовательно, коэффициент дефор-

мации отражает степень фиброза ПЖ. Было показано, что коэффициент деформации достоверно отличается при воспалительных процессах ПЖ, ее аденокарциноме, эндокринных опухолях, лимфоме, псевдопапиллярных опухолях, метастазах опухолей другой локализации в ПЖ.

Возможностям эндосоноэластографии было посвящено исследование J. Iglesias-Garcia и со-

Таблица 1. Эндосонографические критерии ХП (классификация Rosemont)

Показатель	Главные критерии	Дополнительные критерии
Паренхима		
Гиперэхогенные фокусы с тенью	A	
Дольчатость с ячеистостью	B	
Дольчатость без ячеистости		+
Гиперэхогенные фокусы без тени		+
Кисты		+
Тяжистость		+
Протоки		
Камни в главном протоке	A	
Неравномерный просвет главного протока		+
Расширение боковых протоков		+
Расширение главного протока		+
Гиперэхогенность стенки главного протока		+

Таблица 2. Вероятность ХП по результатам эндосоноэластографии (классификация Rosemont)

Определенный ХП
1 главный критерий A + более 3 дополнительных критериев
1 главный критерий A + 1 главный критерий B
2 главных критерия A
Предположительный ХП
1 главный критерий A + менее 3 дополнительных критериев
1 главный критерий B + более 3 дополнительных критериев
Более 5 дополнительных критериев
«Промежуточный» ХП
3—4 дополнительных критерия
Только 1 главный критерий B или в сочетании с менее чем 3 дополнительными критериями
Норма
Меньше 3 дополнительных критериев, нет главных критериев

авт. (Испания). Авторы обследовали 92 больных с ХП и 99 здоровых, определили коэффициент деформации ткани ПЖ. Оказалось, что он не отличается в головке, теле и хвосте ПЖ у здоровых. Кроме того, у больных с «промежуточным», предположительным, определенным ХП выявлено диффузное однородное поражение ПЖ. При всех стадиях ХП величина коэффициента деформации в головке, теле и хвосте ПЖ не имела достоверных отличий в пределах каждой стадии. Следовательно, гипотеза об очаговых изменениях ПЖ при ХП опровергнута.

С программной лекцией по купированию боли при ХП выступил проф. P. Dite (Чехия). Выделяют 3 типа панкреатической боли:

- ноцицептивная — связана с активацией специфических ноцицептивных рецепторов простагландинами, лейкотриенами, субстанцией P и т. д.;
- нейропатическая — связана с повреждением сенсорных нервных волокон или центральной нервной системы (отек, повреждение периневрия и др.);
- нейрогенная.

Патогенез боли может быть связан с периневрозом (при болезни «малых» протоков), с протоковой гипертензией (при болезни «больших» протоков), с вовлечением парапанкреатической клетчатки, соседних органов. Для купирования боли применяют консервативные, эндоскопические и хирургические методы. Эндоскопическое лечение проводят при необходимости улучшения оттока секрета ПЖ, хирургическое — как для улучшения оттока, так и для удаления части паренхимы, вовлеченной в воспалительный процесс (резекции ПЖ). Для консервативного лечения применяют прежде всего средства, способствующие отказу от алкоголя, ненаркотические анальгетики, легкие и мощные опиоиды, адьювантные средства (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты). Вопрос о целесообразности назначения антисекреторных препаратов для купирования боли остается открытым. Актуальными являются рекомендации ВОЗ по купированию боли, адаптированные для ХП:

- Шаг 1* Ненаркотические анальгетики
Шаг 2 Слабые наркотические анальгетики
Шаг 3 Мощные наркотические анальгетики
Шаг 4 Хирургические или другие инвазивные (эндоскопические) вмешательства

Адьювантные средства: медикаменты (например, трициклические антидепрессанты), психотерапия, прекращение курения и употребления алкоголя.

Кроме анальгетиков к средствам купирования боли при ХП относятся эндоскопическая декомпрессия и хирургические вмешательства.

Особое внимание было уделено литотрипсии при кальцинатах и кальцификатах ПЖ. Лучшими кандидатами для проведения литотрипсии являются пациенты среднего возраста, с ранней стадией ХП, камнями в препапиллярной области. Сомнительными кандидатами являются больные с наличием 2 и более камней, с диаметром конкрементов 12 мм и более, с камнями преимущественно в области хвоста ПЖ, с длительностью заболевания более 8 лет. При сравнении результатов эндоскопического и хирургического лечения по данным двух рандомизированных исследований выяснилось, что более эффективным является хирургическое вмешательство (табл. 3).

Выделены группы больных, для которых эндоскопическое лечение является приоритетным:

- неэффективность консервативной терапии;
- пожилые больные с сопутствующими заболеваниями;
- болевой обструктивный панкреатит;
- панкреолитиаз — показание для литотрипсии;
- псевдокисты с клиническими проявлениями.

Проф. P. Dite отметил, что необходимы мультицентровые исследования, сравнивающие эффективность эндоскопического и хирургического лечения при панкреатической боли (ХП). В настоящее время проведены лишь два сравнительных доказательных исследования. Данные литературы по этому поводу проанализировали С. Kugiakides и соавт. (Великобритания). Им удалось обнаружить результаты 19 исследований, однако, как было указано выше, доказательными являются лишь 2. Авторы проанализировали их результаты. Обследовано 180 больных ХП. Полное исчезновение боли достигнуто в 33,16 % случаев при хирургическом лечении и в 25,31 % — при эндоскопическом. Частичный контроль над болью достигнут соответственно в 13,42 и 4,79 % случаев. Осложнения чаще развивались после хирургического лечения

Таблица 3. Эффективность эндоскопического и хирургического лечения боли при ХП

Показатель	Эндоскопия	Хирургия
Инвазивность	++	+++
Длительность эффекта	++	+++
Осложнения	++	++
Рецидив боли	++	+
Сохранение функции ПЖ	?	?

(11,03 % случаев), тогда как после эндоскопического лечения они были достаточно редкими (5,83 %).

Итоги современных представлений об аутоиммунном панкреатите подвел проф. L. Frulloni (Италия). В настоящее время выделяют два типа аутоиммунного ХП: лимфоплазматический склерозирующий и идиопатический центропротоковый (табл. 4).

По Веронской классификации выделяют диффузную и очаговую формы аутоиммунного ХП. В первом случае имеет место диффузное увеличение ПЖ, во втором — заболевание протекает по типу псевдотуморозного панкреатита с наличием очагового образования. Диффузный вариант аутоиммунного ХП следует дифференцировать с острым панкреатитом, банальным ХП, реже — с лимфомой ПЖ, холангиокарциномой. Очаговый аутоиммунный ХП необходимо дифференцировать с аденокарциномой ПЖ. Проф. L. Frulloni рекомендовал для дифференциальной диагностики диффузного аутоиммунного ХП и острого панкреатита применять компьютерную томографию с внутривенным усилением. Наиболее отчетливые отличия выявляются в артериальной фазе. Так, для острого панкреатита характерен парапанкреатит и нормальная перфузия ПЖ, для аутоиммунного ХП — отсутствие вовлечения парапанкреатической клетчатки и гипоперфузия ПЖ.

Начало клинических проявлений аутоиммунного ХП с эпизода острого панкреатита имеет место в 26 % случаев, с боли — в 20 %, с желтухи — в 51 %, с сахарного диабета — в 9 %, со стеатореи — в 9 %, с потери массы тела — в 44 % случаев. Клинические проявления отсутствуют лишь в 4 % случаев.

Особенно сложной является дифференциальная диагностика при очаговом аутоиммунном

ХП. О наличии опухоли свидетельствует целый ряд симптомов этого ХП: начало в возрасте старше 50 лет, наличие желтухи, потери массы тела, прогрессирующей панкреатической недостаточности, повышение уровня СА19—9 в крови (около половины случаев), наличие очагового образования в ПЖ. Эти симптомы нередко приводят к ошибочному диагнозу аденокарциномы ПЖ и к хирургическому лечению.

К сожалению, выявление повышенного уровня IgG₄ в крови и различных аутоантител не является достаточно информативным и специфичным для аутоиммунного ХП. Чаще других выявляют антинуклеарные антитела (75 %), антитела к лактоферрину (75 %), к карбоангидразе-II (55 %), к панкреатическому секреторному ингибитору трипсина (25 %), антигладкомышечные антитела (15 %).

Проф. L. Frulloni сформулировал новую гипотезу патогенеза аутоиммунного ХП, связав развитие заболевания с инфекцией *Helicobacter pylori* (рисунок).

Тему аутоиммунного ХП продолжил проф. G. Webster (Великобритания), который рассказал о диагностических критериях и лечении этого заболевания. В настоящее время существует целый ряд классификаций и диагностических систем аутоиммунного ХП: Японского общества панкреатологов, корейские, азиатские, HISORt (клиника Мэйо, США), итальянские, а также система критериев M-ANNHEIM. Наиболее распространенными являются критерии HISORt (Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, Response to steroid Therapy). Согласно этим критериям всех больных распределяют на 3 группы в зависимости от вероятности аутоиммунного ХП.

Таблица 4. Типы аутоиммунного ХП

Тип I (n = 78)	Тип II (n = 19)
Лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (LPSP)	Идиопатический центропротоковый панкреатит (IDCP)
Доминирует фиброз	Доминирует воспаление
IgG ₄ +, GEL-	IgG ₄ -, GEL+
IgG ₄ -системное заболевание	Ассоциация с неспецифическим язвенным колитом
Частые рецидивы	Нет рецидивов

Примечание. IgG₄+ — инфильтрация паренхимы ПЖ IgG₄-позитивными плазмочитами; GEL+ — повреждение эпителия панкреатических протоков гранулоцитами.



Рисунок. Гипотеза патогенеза аутоиммунного ХП UBR2 — один из интраацинарных энзимов ПЖ

Распределение больных аутоиммунным ХП на группы в зависимости от вероятности диагноза согласно критериям HISORt

Группа А:

гистологически подтвержденный диагноз

Наличие одного или обоих критериев:

- Лимфоплазмоцитарная инфильтрация с явлениями облитерирующего флебита и фиброза паренхимы. Наличие только лимфоплазмоцитарного инфильтрата не является диагностическим критерием аутоиммунного ХП
- ≥ 10 IgG₄-позитивных клеток в поле зрения при иммуногистологическом исследовании лимфоплазмоцитарного инфильтрата

Группа В:

типичные данные визуализирующих методов + серология

Наличие всех перечисленных критериев:

- КТ или МРТ выявляют диффузно увеличенную ПЖ, замедленное контрастирование и капсулоподобную границу с окружающими тканями
- На ЭРХПГ — неравномерно измененный вирсунгов проток
- Повышенный уровень IgG₄ в крови

Группа С:

ответ на стероидную терапию

Наличие всех перечисленных критериев:

- Необъяснимое заболевание ПЖ при исключении известных вариантов этиологии, включая рак ПЖ
- Повышение уровня IgG₄ в крови или поражение других органов, выявляемое по наличию инфильтрации IgG₄-позитивными клетками
- Разрешение симптомов (панкреатических и/или экстрапанкреатических) или значительное улучшение состояния после применения стероидов

Для аутоиммунного ХП, как и для других аутоиммунных заболеваний, характерна системность проявлений. Так, проф. G. Webster при обследовании 41 больного обнаружил следующие внепанкреатические поражения: неврологические (n = 2), изменения слюнных желез (n = 3), почек (n = 7), ретроперитонеальный фиброз (n = 2), изменения со стороны печени и/или желчных путей (n = 30), поражение фатерова соска (n = 6), костного мозга (n = 1).

Длительные наблюдения течения аутоиммунного ХП в литературе практически отсутствуют. Однако известно, что атрофия паренхимы ПЖ развивается в 30–50 % случаев. Кортикостероидная терапия приводит к быстрому улучшению результатов визуализации ПЖ: уменьшению ее

размеров при исходном увеличении, исчезновению очаговых образований, разрешению протоковых стриктур. Однако при лечении кортикостероидами атрофия паренхимы ПЖ развивается в 33 %, а без них — в 42 % случаев. Осложнения при длительном течении (25 месяцев) имеют место в 70 % случаев без применения кортикостероидов, в 32 % случаев — при их использовании. Нет убедительных данных о том, что кортикостероидная терапия способствует нормализации функционального состояния ПЖ. По данным японских авторов, панкреатическая секреция снижена в 88 % случаев до лечения кортикостероидами и в 42 % — после него. В то же время, по результатам G. Webster, уровень фекальной эластазы-1 остается сниженным после терапии кортикостероидами в 73 % случаев, снижается ниже нормы — в 9 %, остается нормальным или нормализуется при исходно сниженном в единичных случаях. Таким образом, необходимо длительное наблюдение за результатами лечения кортикостероидами и цитостатиками, т.к. имеющиеся в настоящее время данные разноречивы.

На встрече были представлены диагностические критерии аутоиммунного ХП, сформулированные в виде системы M-ANNHEIM (авторы A. Schneider, Германия; J.M. Lohr, Швеция) (табл. 5).

Был представлен ряд современных диагностических методов, в частности, холедохопанкреатоскопия с возможностью биопсии стенки протоков.

R. Vadea и соавт. (Румыния) предложили оптимизировать диагностические возможности сонографии кистозных образований ПЖ с помощью количественной оценки. В частности, они разработали формулы расчета восходящего градиента и площади под кривой, отображающей акустические свойства стенки кистозного образования, его содержимого и артериальных сосудов. Авторы показали, что характеристики стенки кистозного образования значительно отличаются у больных с псевдокистами и опухолевыми кистами ПЖ.

На встрече Европейского клуба панкреатологов в Стокгольме выяснилось, что Украинский клуб панкреатологов — наиболее многочисленный клуб в Европе. Только «тройных» членом (Украинский клуб + Европейский клуб + Международная ассоциация панкреатологов) у нас в стране 148 и еще 3 врача присоединились к нам прямо в Стокгольме. В состав нашего Клуба входят панкреатологи из Украины, России, Армении, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Туркмени, Таджикистана, Азербайджана, Молдовы. Еще около 300 врачей — члены только Украинского клуба. Для сравнения: на 2-м месте по численности — Клуб панкреатологов Германии,

Таблиця 5. **Диагностические критерии M-ANNHEIM для аутоиммунного ХП**

I	Гистология	Типичные гистологические изменения
II	Визуализация и серология	Типичные изменения (КТ/МРТ и ЭРХПГ) И подъем уровня IgG ₄ в сыворотке ИЛИ других аутоантител (например, ANA)
III	Ответ на кортикостероиды	Патология ПЖ (например, острый панкреатит, атрофия ПЖ с клиническими проявлениями) И подъем сывороточных IgG ₄ или вовлечение других органов с гистологическим подтверждением наличия IgG ₄ -позитивных клеток ИЛИ другие аутоиммунные заболевания ИЛИ другие аутоантитела (например, ANA) И ответ на кортикостероиды (или другую иммуносупрессию)
IV	Серология и другие аутоиммунные заболевания	Патология ПЖ (например, острый панкреатит, атрофия ПЖ с клиническими проявлениями) И подъем сывороточных IgG ₄ И другие аутоиммунные заболевания
V	Серология или другие аутоиммунные заболевания	Патология ПЖ (например, острый панкреатит, атрофия ПЖ с клиническими проявлениями) И подъем сывороточных IgG ₄ ИЛИ другие аутоиммунные заболевания

Примечание. Определенный аутоиммунный ХП — I или II, или III, вероятный — IV, возможный — V.

включающий 92 члена. Украинские врачи составляют около трети всех членов Европейского клуба панкреатологов (в его состав входит 481 врач). На нынешнюю встречу Клуба в Стокгольме было послано 37 работ только из Украины (не считая работ членов нашего Клуба из других стран СНГ), что составляет 10 % всех присланных тезисов. Для сравнения: из Германии было послано 55 тезисов (15 %), из Италии — 54 (15 %), из Швеции — 33 (9 %), из Великобритании — 33 (9 %), из России — 20 (5 %). В Стокгольме при-

ехали 40 представителей Украины (6 % всех участников).

Члены Украинского клуба панкреатологов представили устные и постерные доклады, были модераторами и устных, и постерных сессий, участвовали в работе «круглых столов».

К сожалению, наша заявка на проведение встречи Европейского клуба панкреатологов в 2014 году в Украине не прошла. Победила Великобритания. Следующая встреча состоится в Саус-Хэмптоне.

Підготувала Н.Б. Губергриц
Донецький національний медичинський
університет ім. М. Горького

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 29 червня 2010 р.