УДК 616.37 002(048)

ISSN 1727-5725

Современные достижения в панкреатологии

(По материалам объединенной встречи Американской и Японской ассоциаций панкреатологов; Гонолулу, ноябрь 2009 года)

В Гонолулу (Гавайи, США) 4–7 ноября 2009 г. состоялась объединенная встреча Американской и Японской ассоциаций панкреатологов, посвященная их 40-летию (обе ассоциации основаны в 1969 г.).

На встрече было представлено большое количество работ, интересных как для ученых, так и для практических врачей, в т. ч. для физиологов, терапевтов, семейных врачей, гастроэнтерологов, панкреатологов, хирургов, эндокринологов, онкологов, врачей, занимающихся лучевой диагностикой, и т. д. В данной статье представлены материалы, наиболее интересные для врачей-терапевтов. Хирургическая часть встречи будет представлена проф. В.Н. Клименко в следующем номере журнала.

P.D. Hardt и соавт. (Германия) провели тщательный поиск в базе данных Medline, чтобы сопоставить частоту клинического диагноза хронического панкреатита (ХП), изменений поджелудочной железы (ПЖ) при эндосонографии и аутопсии, характерных для ХП, и частоту внешнесекреторной недостаточности ПЖ, по данным различных функциональных тестов в мире. Оказалось, что внешнесекреторную недостаточность ПЖ диагностируют в среднем у 11,5 % населения различных стран (по результатам широкого спектра функциональных тестов — от копроскопии до фекального эластазного теста и секретин-панкреозиминового теста). В то же время изменения ПЖ, типичные для ХП, находят в 5—10 % случаев при аутопсиях, проведенных по поводу смерти от разных причин. Более высокая частота панкреатической недостаточности по сравнению с частотой морфологических изменений ПЖ свидетельствует о том, что эта недостаточность развивается вследствие не только ХП и других заболеваний ПЖ, но и другой патологии, то есть действительно снижение внешней секреции железы может быть вторичным (билиогенная, гепатогенная, гастрогенная, энтерогенная, сосудистая панкреатическая недостаточность). Кроме того, авторами получены данные о средней частоте выявления признаков ХП при эндосонографии и магнитно-резонансной томографии. Эта частота составила 3,0—3,6 % в общей популяции. То есть даже самые чувствительные методы диагностики позволяют выявить ХП намного реже, чем появляются морфологические изменения ПЖ, характерные для этого заболевания. Клинические же симптомы ХП и соответственно клинический диагноз заболевания ставят еще реже — распространенность ХП по результатам клинического обследования без применения эндосонографии составляет 1:1000. Авторы сделали вывод о том, что подавляющая часть случаев ХП остается недиагностированной даже при применении современных методов исследования; на практике часто не учитывают возможность развития не только первичной, но и вторичной панкреатической недостаточности.

Основной проблемой встречи был аутоиммунный панкреатит (АИП). Дискуссия началась уже с формулирования определения этого заболевания. В качестве рабочего было принято определение, предложенное Японской ассоциацией панкреатологов. АИП — особая форма панкреатита, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные механизмы, наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышение уровней IgG, IgG_4 в сыворотке крови, присутствуют аутоантитела, регистрируется отчетливый положительный ответ на лечение кортикостероидами. Выделяют два типа заболевания: I — лимфоплазмацитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП); II — идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ИПКП).

I тип — ЛПСП

- Возраст старше 50 лет; преимущественно мужчины; равномерное распределение частоты во всем мире; повышенные уровни IgG, IgG_4; определяются аутоантитела; сохранен протоковый эпителий.

· Экстрапанкреатические проявления: редко неспецифический язвенный колит, чаще склерозирующий холангит, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз.

Частота экстрапанкреатических проявлений, по данным Японской ассоциации панкреатологов, следующая: склерозирующий холангит — 60 %, склерозирующий сиалоаденит — 13 %, ретроперитонеальный фиброз — 9 %, интерстициальный нефрит — 9 %, лимфоаденопатия — 9 %, тиреоидит — 7 %, интерстициальная пневмония — 7 %, псевдоопухоли — 2 %.

Кроме того, для ЛПСП характерны определенные гистологические изменения: инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами, IgG_4-позитивными плазмоцидами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит.

Для ИПКП характерны некоторые особенности по сравнению с ЛПСП:

· Более молодой возраст; чаще болеют женщины; преимущественно в Европе и США; чаще нормальные IgG и IgG_4.
· Аутоантитела не выявляют.
· Гранулоцетарная деструкция протокового эпителия.
· Часто неспецифический язвенный колит, возможна ассоциация с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото.
· Позитивный ответ на кортикостероидную терапию.
· Характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он выражен меньше, чем при I типе.
· Типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами.

Выдающийся патоморфолог из Германии проф. G. Kloppel отметил ряд отличий и общих характеристик ЛПСП и ИПКП:

I. Принципиальные отличия — нет.
II. Меньше выражены при I типе:
- диффузные опухолеподобные изменения;
- стеноз общего желчного протока;
- сужение панкреатического протока;
- вовлечение головки ПЖ по сравнению с хвостом.
III. Общее для обоих типов: стеноз общего желчного протока.

Диагностика АИП должна быть основана на пересмотренных критериях HISORt (2009): Histology, Imaging, Serology, Other Organ involvement, Response to steroid therapy.

Критерии каждой из этих рубрик делятся на основные и сомнительные. Основными гистологическими критериями АИП (H1) являются:

A. Склерозирующий панкреатит с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

B. Обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ IgG_4-позитивными клетками с двумя или более из следующих признаков:
- перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация;
- облитерирующий флебит;
- муароформный фиброз.

Для постановки диагноза АИП достаточно хотя бы одного критерия (A или B). Диагноз является сомнительным, если находят только муароформный фиброз с лимфоплазматической инфильтрацией (H2).

К основным критериям визуализации относят следующие паренхиматозные изменения (I1):

· диффузно увеличенную ПЖ с нечетким контуром и поздним контрастированием с или без капсулоподобного края;
· отсутствие четких признаков рака.

Диагноз АИП является сомнительным при наличии только локального увеличения ПЖ без признаков рака (I2).

К критериям группы I1 следует прибавить также изменения со стороны протоков ПЖ:

· диффузное неравномерное сужение главного протока;
· нерасширенный проток;
· множественные стриктуры;
· боковые ветви, исходящие из области стриктуры.

Сомнительные протоковые изменения (I2) в настоящее время не определены.

Ряд авторов не согласны с указанными выше критериями визуализации для диагностики АИП. Так, A. Sugumar и соавт. (Япония) предлагают учитывать следующие изменения протоков:

· протяженная стриктура главного протока (более 6 см или более 1/3 длины протока) — чувствительность 38 %, специфичность 97 %;
· отсутствие супрастенотического расширения протока (диаметр не более 5 мм) — чувствительность 62 %, специфичность 89 %;
· множественные (больше одной) стриктуры главного протока — чувствительность 26 %, специфичность 98 %;
· боковые ветви, исходящие из области стриктуры главного протока, — чувствительность 66 %, специфичность 73 %;
· сочетание протяженной или множественных стриктур с отсутствием супрастенотического расширения — чувствительность 78 89 %, специфичность 91 %.

Основным серологическим критерием (S1) диагноза АИП решено считать повышение уровня IgG_4 в сыворотке крови более чем в 2 раза относительно нормы, а сомнительным (S2) —

Таблица 1. **Критерии дифференциальной диагностики АИП и рака ПЖ (по N. Takahashi и соавт., 2009)**

Показатель	Высокая вероятность АИП	Предположительный АИП	Высокая вероятность рака
Histology	H1	H2	H3
Imaging	I1	I2	I3
Serology	S1	S2	S3
other Organ involvement	O1	O2	O3
Response to steroid therapy	Rt1	Rt2	Rt3

Примечание. Критерии 1-й и 2-й категории описаны выше, а критерии 3-й категории будут описаны ниже.

повышение показателя, но не более чем в 2 раза относительно нормы.

В категории распространения процесса на другие органы основным критерием при АИП (O1) является гистологическое подтверждение вовлечения «традиционных» органов: желчных протоков, забрюшинного пространства, слюнных желез, почек. Сомнительным критерием диагноза (O2) считают подтверждение вовлечения тех же органов методами визуализации и/или вовлечение других органов.

Если под влиянием кортикостериодной терапии достигнуто полное исчезновение каких-либо симптомов АИП, то это относят к основному критерию диагностики (Rt1). В случае неполного разрешения изменений со стороны ПЖ результат лечения считают сомнительным критерием (Rt2).

Для дифференциальной диагностики АИП и рака ПЖ N. Takahashi и соавт. (США) предложили пользоваться табл. 1.

Критерием H3 считают гистологическое подтверждение рака ПЖ.

К категории I3 (высокая вероятность рака) относят: образование с низкой плотностью, атрофию вышележащих отделов паренхимы, расширение главного протока с «ампутацией» выше образования.

Кроме того, те же авторы разработали шкалу критериев визуализации ПЖ, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между АИП и раком железы (рис. 1).

Критерием S3 является нормальный уровень IgG_4 в сыворотке крови, критерием O3 — очаговые изменения в печени, критерием Rt3 — отсутствие какого-либо влияния кортикостероидной терапии.

T. Kamisawa и соавт. (Япония) представили принятую в Японии схему лечения АИП (рис. 2).

В США принят другой подход к лечению АИП, который зависит от того, впервые ли поставлен диагноз или развился рецидив заболевания (рис. 3, 4).

На наш взгляд, интересны результаты еще нескольких исследований по проблеме АИП. H. Anjiki и соавт. (Япония) обследовали 60 пациентов с АИП, разделив их на группы согласно возрасту: 1-я — 45 лет и младше; 2-я — старше 45 лет. Абдоминальная боль как первый симптом заболевания возникла у 86 % пациентов 1-й и только у 13 % больных 2-й группы. Желтуха из-

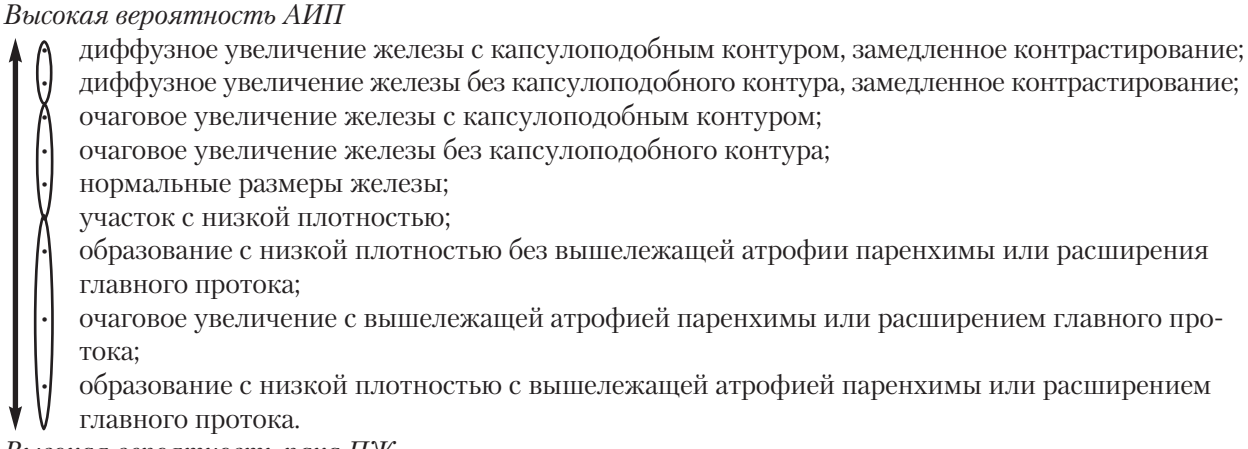
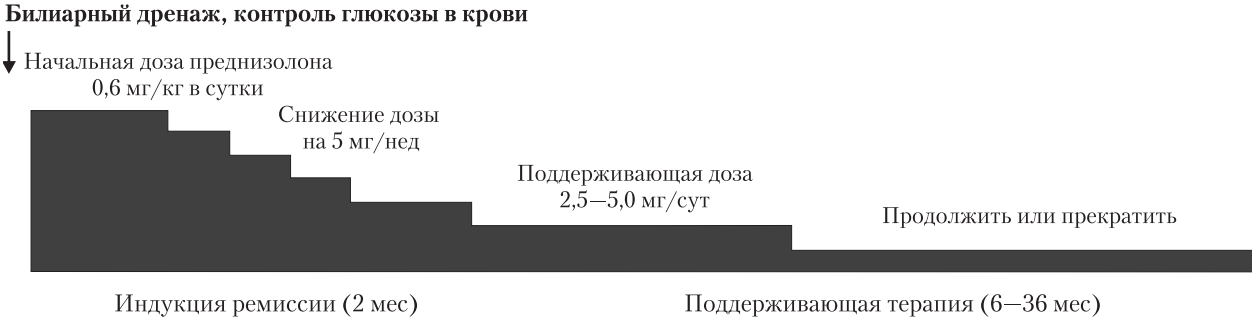


Рис. 1. **Дифференциальная диагностика между АИП и раком железы**



Контроль: компьютерная томография/ультразвуковое исследование, IgG_4, эндоскопическая ретроградная/магнитно-резонансная холангиопанкреатография для своевременной диагностики рецидива и мониторинга эффективности лечения

Рис. 2. **Схема лечения АИП, принятая в Японии** (по T. Kamisawa и соавт., 2009)

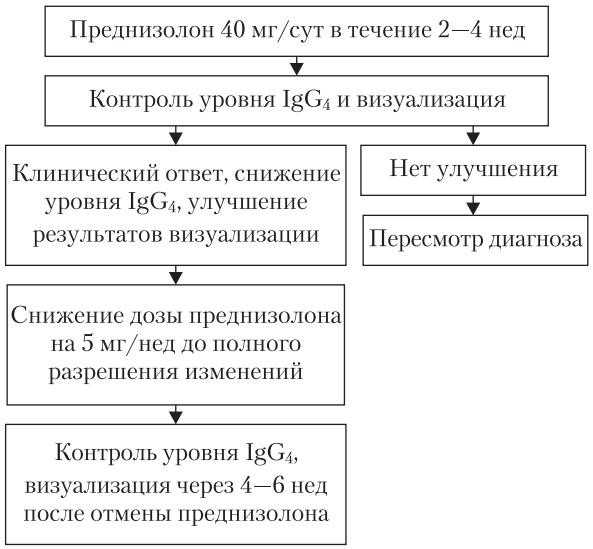


Рис. 3. **Схема лечения при первой постановке диагноза АИП, принятая в США** (по T. B. Gardner и соавт., 2009)

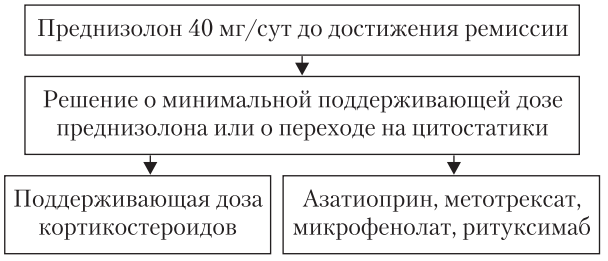


Рис. 4. **Схема лечения рецидива АИП, принятая в США** (по T. B. Gardner и соавт., 2009)

за сужения протока наблюдалась соответственно у 29 и у 70 % больных, повышение активности амилазы крови — у 71 и у 13 % пациентов. Фиброзирующие процессы других органов наблюдались только у 55 % больных 2-й группы.

T. Kamisawa и соавт. обнаружили значительные мутации K-ras при АИП в ткани ПЖ, стенках желчных протоков и желчного пузыря, причем количество мутаций коррелировало со степенью инфильтрации IgG_4-позитивными клетками. Авторы сделали вывод о возможной роли АИП в развитии рака ПЖ.

Те же авторы, обследовав 18 больных с АИП, обнаружили 63 экстрапанкреатических изменений — в среднем 3,5 на одного больного (от 1 до 9 у каждого пациента). Частота поражений различных органов была следующей: склерозирующий холангит — 100,0 %, лимфоаденопатия — 55,5 %, сахарный диабет — 50,0 %, сиалоаденит — 44,4 %, аортит — 27,8 %, синусит — 22,2 %, простатит — 16,7 %, ретроперитонеальный фиброз — 11,1 %, псевдоопухоли печени — 5,6 %, патология почек — 5,6 %, тромбоцитопеническая пурпура — 5,6 %, дакриоаденит — 5,6 %.

N. Kishikawa и соавт. (Япония) представили результаты клинического наблюдения 67-летнего мужчины с АИП и панкреатогенным диабетом. После эндоскопической терапии (извлечение камня из протока) и стентирования дозу инсулина удалось снизить более чем в 2 раза. Однако после извлечения стента доза инсулина вернулась к исходной. Вероятно, повышенное внутрипротоковое давление привело к ишемии и повреждению паренхимы ПЖ, следствием чего и явился сахарный диабет.

A. Kon и соавт. (Япония) обследовали 17 больных с ХП и внешне- и внутрисекреторной недостаточностью ПЖ. Всем больным был назначен «Креон», доза которого зависела от степени панкреатической недостаточности. У больных достоверно увеличились масса тела и уровень альбумина в крови. Дозу инсулина пришлось при приеме «Креона» увеличить, что объясняется

улучшением усвоения углеводов. Однако у больных достоверно снизилась частота эпизодов гипогликемии, реже возникала необходимость в изменении дозы инсулина.

Несколько работ были посвящены изменениям экзокринной части ПЖ при сахарном диабете 2 типа. Например, E.J. Bastyr и соавт. (США) при обследовании 440 больных сахарным диабетом 2 типа без клинических симптомов панкреатита обнаружили повышение активности липазы крови в 13 %, амилазы — в 5 % случаев, причем в 16 % наблюдался подъем показателя одного из этих ферментов, а в 2 % — обоих ферментов.

Большой интерес вызвала лекция D.K. Andersen (США) «Диабет и рак ПЖ: курица или яйцо?». С одной стороны, рак ПЖ — это «яйцо, которое снесла курица», — сахарный диабет, то есть именно сахарный диабет в ряде случаев является причиной рака. В этом аспекте лектор опирался на следующие положения:

- риск рака ПЖ и других злокачественных опухолей при длительно протекающем сахарном диабете 2 типа повышен в 2—3 раза;
- эффективное лечение сахарного диабета 2 типа может снизить риск развития рака в 1/3 случаев;
- метформин ингибирует рост раковых клеток ПЖ *in vitro* и *in vivo*;
- скрининг больных сахарным диабетом 2 типа для выявления рака ПЖ считают неоправданным, так как он позволяет выявить не более 1 % случаев рака ПЖ.

С другой стороны, рак ПЖ — это «курица, которая снесла яйцо», — сахарный диабет, то есть сахарный диабет может быть результатом рака ПЖ. В этом аспекте D.K. Andersen сделал следующие выводы:

- рак ПЖ — причина половины случаев сахарного диабета 3 типа;
- выявление сахарного диабета 3 типа позволяет с большой вероятностью рано диагностировать рак ПЖ;
- низкий уровень панкреатического полипептида в крови, который является маркером сахарного диабета 3 типа, считается указанием на необходимость в тщательном обследовании для выявления рака или предрака ПЖ.

Последнее положение подтверждено также исследованием D. Chang и соавт. (США).

Обратили на себя внимание два клинических наблюдения M. Furukawa и соавт. (Япония) и A. Kurita и соавт. (Япония). Были представлены случаи ассоциации рака ПЖ с лямблиозом. Это еще раз заставляет задуматься, таким ли уж безобидным заболеванием является лямблиоз. Вероятно, своевременные диагностика и лечение имеют принципиальное значение.

Еще одна проблема, обсуждавшаяся на встрече, это связь между патологией ПЖ и нарушениями жирового обмена, в т. ч. ожирением. Интересное наблюдение было представлено H. Tanioka (Япония), который наблюдал больного с подозрением на рак ПЖ. Однако после резекции головки ПЖ опухолевидное образование оказалось не опухолью, а участком с большим количеством макрофагов, нагруженных жиром. Больному был поставлен диагноз ксантогранулематозного панкреатита. D. Thirabanjasak (Япония) представил клиническое наблюдение липоматозной псевдогипертрофии ПЖ, когда участок паренхимы был замещен жировой тканью. Подобные случаи редки и наблюдаются преимущественно в поздних стадиях ХП, у пожилых пациентов. Клинические проявления обычно связаны с внешне- и внутрисекреторной недостаточностью ПЖ.

S. Fritz и соавт. (Германия) в эксперименте на животных показали, что в развитии бактериальных осложнений острого панкреатита преимущественную роль играет грамотрицательная флора тонкой кишки, проникающая туда при развитии синдрома избыточного бактериального роста.

Y. Kitaura и соавт. (Япония) в эксперименте доказали, что липополисахарид грамнегативной кишечной флоры, воздействуя на клетки рака ПЖ, увеличивает способность опухоли к инвазивному росту. Последние два исследования указывают на необходимость в микробной деконтаминации тонкой кишки при заболеваниях ПЖ.

На встрече были сообщения и о новых методах диагностики заболеваний ПЖ. Так, F. Swahn и соавт. (Швеция) доложили о результатах использования конфокальной лазерной эндомикроскопии панкреатического и желчных протоков, представили наблюдения, подтверждающие преимущества этого метода при диагностике опухолей ПЖ небольшого размера, а также внутрипротоковой слизистой неоплазии ПЖ.

Исследование H. Imai и соавт. (Япония) посвящено сравнительной оценке диагностических возможностей УЗИ с контрастированием, эндосонографии и полипозиционной КТ в выявлении опухолей ПЖ небольшого размера (табл. 2).

Безусловно, по представленным в табл. 2 данным можно сделать вывод о преимуществах эндосонографии при диагностике опухолей ПЖ малых размеров.

Были представлены непосредственные и отдаленные результаты литотрипсии при хроническом кальцифицирующем панкреатите (T. Ishihara и соавт., Япония). Непосредственный эффект (прекращение боли) наблюдался в 95,7 %

Таблица 2. **Сравнительная оценка частоты выявления опухолей ПЖ небольшого размера в зависимости от локализации (по H. Imai и соавт., 2009), %**

Локализация	УЗИ с контрастом	Эндо УЗИ	КТ
Крючковидный отросток	69,2	100,0	84,6
Головка	100,0	100,0	94,4
Тело	92,3	92,3	92,3
Хвост	78,6	100,0	85,7
Всего	86,2	98,3	90,0

случаев, долговременный (отсутствие боли в течение нескольких лет) — в 56,9 %. Полный эффект литотрипсии (полное раздробление конкрементов) достигнут в 54,1 %, а в случае комбинации литотрипсии с эндоскопией — в 57,0 %. Авторы при длительном наблюдении за больными отметили продолжение прогрессирования функциональной недостаточности ПЖ преимущественно при алкогольном ХП.

N.S. Shah и соавт. (Великобритания) представили на встрече результаты лечения ХП препаратом Antox (комплекс антиоксидантов). В группе больных, получавших этот препарат, необходимость в анальгетиках сохранялась в 57,0 %, в т. ч. в опиатах — в 28,8 % случаев. Эти же показатели в группе больных, не получавших антиоксиданты, составили 96,0 и 80,0 %. Это еще одно подтверждение целесообразности включения антиоксидантов в комплексное лечение ХП. Тем более, что авторы наблюдали достоверное улучшение показателей физического, ролевого, эмоционального, социального и когнитивного функционирования при таком лечении.

M.S. Kaufman и соавт. (США) провели метаанализ шести исследований по оценке эффективности лучевой терапии для купирования боли при ХП. Боль значительно уменьшилась или исчезла в 54 % случаев (в метаанализ вошли наблюдения за 174 больными ХП).

Во встрече участвовали четыре делегата из Украины (проф. В.Н. Клименко, канд. мед. наук А.В. Клименко из Запорожья, проф. Н. Б. Губергриц и аспирантка Н.В. Беляева из Донецка), а также один делегат из России (проф. Е.И. Егоров из Москвы). Все делегаты являются членами Украинского и Европейского клубов панкреатологов, Международной ассоциации пакреатологов. Авторами из Украины и России были представлены четыре постерных доклада, которые вызвали определенный интерес. Мы рады, что смогли достойно участвовать в таком представительном форуме, а еще больше довольны, что узнали очень много нового. К сожалению, не все сможем использовать на практике, но будем следовать основным направлениям развития панкреатологии.

Подготовила Н.Б. Губергриц,
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького