

Новости европейской и мировой панкреатологии

По материалам 41-й встречи Европейского клуба панкреатологов

С 1 по 4 июля 2009 года в г. Сегед (Венгрия) состоялась 41-я встреча Европейского клуба панкреатологов. На встречу были посланы 26 тезисов из Украины, все они приняты в качестве устных или постерных докладов и опубликованы в материалах встречи. По количеству присланных тезисов Украина заняла 3-е место после Германии (27 тезисов) и Венгрии (27 тезисов). По количеству полученных грантов за наиболее интересные работы Украина заняла 1-е место (14 грантов). В работе принимали участие врачи из Донецка, Львова, Запорожья, Харькова.

Внимание делегатов привлекли работы членов нашего клуба из Беларуси (г. Мозель) А.А. Литвина, В.М. Хохи и Д.В. Хохи. Одна из работ была посвящена показаниям к миниинвазивным вмешательствам при остром панкреатите, а также результатам такого лечения. Авторы обследовали 2570 больных острым панкреатитом, из них 81,1 % пациентов лечили консервативно, а 18,9 % — оперативно, из них 38 % больных выполнена традиционная некрэктомиа. Решение о некрэктомии было основано на результатах компьютерной томографии с контрастированием, а также на развитии сепсиса из-за инфицирования панкреонекроза. У 33 % больных выявлены организованные жидкостные коллекторы. В этих случаях выполняли чрескожное дренирование. Госпитальная летальность в последней группе составила 5,3 %, послеоперационная — 24,4 % (при применении открытого оперативного вмешательства — 5,7 и 33,3 % соответственно). Авторы подчеркивают, что для решения вопроса о проведении дренирования лучше применять МРТ, так как именно этот метод позволяет более точно оценить содержимое коллектора и возможность его дренирования. Еще одна работа коллег из Беларуси была посвящена прогнозированию инфицирования некроза поджелудочной железы (ПЖ). С помощью классификационного и регрессионного анализа они разработали прогностическую систему, в которой учитывали развитие системного воспалительного ответа, индекс

массы тела, возраст, уровень азота мочевины в крови и показатель интраабдоминального давления. Предложенная прогностическая шкала оказалась более точной, чем традиционные.

В.Н. Клименко с соавторами (Украина) предложили принципиально новый тип оперативного вмешательства для лечения хронического панкреатита (ХП) — тотальную продольную панкреатовирсунгодуоденопапиллотомию с формированием панкреатоеюнодуоденостомии по Ру. Прооперированы 23 больные. У 86,9 % больных уменьшилась головка ПЖ, у 91,3 % исчез болевой синдром, у 82,6 % улучшились показатели гликемии, всем больным удалось уменьшить дозу «Креона».

А. Албокринов и А.А. Переяслов (Украина) оценили преимущества раннего энтерального питания у детей с тяжелым острым панкреатитом. Авторы обследовали 24 ребенка, у которых изучали уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина-18 в крови в динамике лечения. У 75 % больных, получавших традиционное лечение, включавшее парентеральное питание, отмечалось ухудшение (прогрессирование некротических изменений на компьютерных томограммах, развитие инфекционных осложнений, что сопровождалось ростом показателей провоспалительных цитокинов). Подобное ухудшение наблюдалось только в 12,5 % случаев при назначении энтерального питания, причем показатели цитокинов отчетливо снижались.

А.В. Козаченко с соавторами (Украина) представили убедительные данные о возможности уменьшения выраженности операционной травмы с помощью многоступенчатых вмешательств с использованием мини-доступа. В другой работе А.В. Козаченко обратил внимание на сходство динамики эпидемиологических показателей острого панкреатита и патологии слюнных желез, что подтверждает наличие сходных механизмов заболеваний поджелудочной и слюнных желез.

Ряд исследований были посвящены влиянию ожирения на течение панкреатитов. G. Rogoat и

соавторы (Хорватия) показали, что индекс массы тела, окружность талии и бедер прямо коррелируют с тяжестью острого панкреатита и частотой системных осложнений, но не влияют на вероятность развития локальных осложнений. По данным E. Rangelova и соавторов (Швеция), индекс массы тела прямо коррелирует с вероятностью осложнений и с риском формирования свищей после резекции ПЖ. Z. Visnyei и соавторы (Венгрия) показали, что ожирение и гипергликемия являются факторами риска развития осложнений острого панкреатита, повышают вероятность оперативного вмешательства. В то же время гиперлипидемия не является независимым фактором риска полиорганной недостаточности и не коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода острого панкреатита. Эти данные не противоречат тому факту, что легкая или умеренная гипертриглицеридемия может быть этиологическим фактором острого панкреатита. Особенно важно помнить возможность такой этиологии у больных с идиопатическим панкреатитом. Подтверждение этому было найдено в исследовании B. Lindkvist и соавторов (Швеция). Н. Чуклина и соавторы (Украина) обратили внимание на гипертриглицеридемию как причину острого панкреатита у беременных. Уровень триглицеридов в крови при беременности повышается, что является результатом физиологических процессов. Повышение показателя начинается с 3-го месяца беременности и достигает максимума в 3-м триместре (возможно повышение в 2 раза по сравнению с небеременными). Лечение таких случаев включает полное парентеральное питание, введение больших объемов жидкости, анальгетики, отдых кишки. Для разрешения беременности следует применять кесарево сечение в 36–37 нед. После разрешения беременности показатели триглицеридов обычно нормализуются.

На встрече анализировали механизмы развития панкреатической боли. Одной из наиболее интересных в этом отношении была работа I.E. Demir и соавторов (Германия). Авторы помещали ткань нервных сплетений и ганглиев в экстракты нормальной ПЖ, ткань железы при наличии ХП и аденокарциномы. Анализировали плотность нервной ткани, рост нейронов, способность отростков нейронов к контактированию между собой и размер самих нейронов. Все показатели были значительно выше при помещении нейронов в патологическую ткань железы. Авторы пришли к выводу, что под влиянием микроокружения в условиях *in vitro* нервная ткань склонна к пролиферации и гипертрофии, что является основой развития панкреатической нейропатии и приводит к интенсивному болевому синдрому.

A. Nikolic и соавторы (Сербия) изучали полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с различной патологией ПЖ. Авторы получили предварительные данные о том, что одна из аллелей ассоциируется с повышенным риском панкреатической аденокарциномы, а другая чаще встречается при ХП. Авторы планируют продолжить исследование для получения более убедительных данных.

Ряд работ были посвящены диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита. Частота этого заболевания в Европе изучена мало. A. Schneider и соавторы (Германия, Швеция) обследовали 545 больных острым панкреатитом и ХП. У 35 (6,4 %) из них диагностирован аутоиммунный панкреатит. Использовали диагностическую систему критериев HISORt, при этом выделяли определенный, вероятный и возможный аутоиммунный панкреатит. У 26 больных выявлены другие аутоиммунные заболевания, которые сочетались с аутоиммунным панкреатитом. 21 больному назначены кортикостероиды, 3 больным проведено оперативное лечение.

В обзорной лекции M. Otsuki (Япония) подробно обсуждали патогенез и клинику метаболических осложнений ХП (рис. 1).

M. Luaces и соавторы (Испания) показали, что табакокурение более опасно, чем злоупотребление алкоголем, в отношении развития тяжелого ХП. Табакокурение, а не злоупотребление алкоголем, ассоциируется с высоким риском панкреатической недостаточности, кальцификатов и псевдокист ПЖ при первом установлении диагноза ХП. Кроме того, у курящих больных выявляют больше эндосонографических критериев ХП.

J. Iglesias-Garcia и соавторы (Испания) провели проспективное исследование для выявления частоты ХП у больных с диспепсией. Из исследования были исключены пациенты с «тревожными» симптомами, СРК, постпрандиальным дистресс-синдромом, ГЭРБ, ЖКБ, опухолями, воспалительными заболеваниями кишечника и те больные, которые ранее перенесли оперативные вмешательства на пищеварительном канале. Остальным больным с диспепсическими жалобами проводили эзофагогастроуденоскопию. Больных с эрозивно-язвенными изменениями также исключали из исследования. Таким образом, в исследование вошли 176 больных, которым проводили эндосонографию. При наличии 0–2 эндосонографических критериев ХП диагноз снимали, 3–4 критериев ХП был сомнителен, при 5 и более критериях уверенно ставили диагноз ХП. Далее больным с сомнительным ХП проводили МРТ с МРХПГ. Оказалось, что у 22,7 % больных ХП стал причиной диспепсии.

Рис. 1. **Метаболические осложнения ХП** (М. Otsuki, 2009)

Таким образом, ХП — одна из самых частых причин диспепсии, однако для диагностики заболевания необходимо проводить эндосонографию, а в сомнительных случаях дополнять ее МРТ с МРХПГ.

J. Laukkarinen и соавторы (Финляндия) обратили внимание на повышенный риск формирования желчных конкрементов в холедохе, а не в желчном пузыре, у больных с гипотиреозом. Патогенетическая основа образования желчных камней именно в холедохе — гипертонус сфинктера Одди (тироксин способствует расслаблению этого сфинктера, а при дефиците гормона развивается склонность к спазму). При обследовании более 14 000 больных с гипотиреозом авторы выявили конкременты в холедохе в 0,23 % случаев (в контроле — 0,16 %; $p < 0,05$). Важно, что у больных с гипотиреозом и конкрементами чаще, чем в контроле, в холедохе развивались холестаз и панкреатит. Эти данные указывают на необходимость прицельного обследования больных с гипотиреозом в отношении конкрементов общего желчного протока.

Большое внимание на встрече было уделено новым диагностическим методам в панкреатологии. Одним из них является эндосонография с контрастированием. Авторы (А. Seicean и соавт., Румыния) сопоставляли результаты этого метода с данными тонкоигольной биопсии или гистологического исследования послеоперационного материала. Обследован 41 больной. Из них рак ПЖ диагностирован в 17 случаях, ХП — в 7,

псевдокисты ПЖ — в 5, острый панкреатит — в 4, цистаденома — в 3 случаях, метастазы гипернефромы или рака желудка в ПЖ — в 2 случаях, нейроэндокринная опухоль — в 1, интрапанкреатическое варикозное расширение вен при портальной гипертензии — в 1, лимфома — в 1 случае. При аденокарциноме в 88,2 % случаев определялось гиповаскулярное образование. Такая же картина была характерна для метастазов в печень, которые при обычной сонографии обнаружены только в 3 из 17 случаев. Изоваскулярная структура определялась в 4 из 7 случаев псевдотуморозного ХП. Гиперваскулярные образования были типичными для лимфомы, нейроэндокринной опухоли и метастазов гипернефромы в ПЖ. Таким образом, эндосонография с контрастированием значительно повышает возможности диагностики и дифференциальной диагностики заболевания ПЖ и метастазов в печень.

Е. Deegenberg и соавторы (Нидерланды) показали возможности эндосонографии в установлении причины обструкции холедоха у больных с предполагаемым раком ПЖ при негативных результатах КТ. Авторы обследовали 221 больного с обструкцией холедоха (проводили мультидетекторную КТ). У 21 (10 %) больного причина обструкции осталась неясной. Этим больным проведена эндосонография. У 10 больных диагностирован рак ПЖ, у 3 — предраковые заболевания (ампулярная аденома, внутрипротоковая слизистая неоплазия, кисты), у 5 диагностирован ХП, у одного пациента исследование оказалось

неінформативним, у 2 після додаткового проведення МРТ також діагностований рак ПЖ. Автори зробили висновок про високу чутливість ендосонографії (85 %) в діагностиці раку ПЖ при негативних результатах КТ.

Отримані перші результати використання другого покоління пристроїв ендозонеластографії для диференціальної діагностики очагових образований ПЖ (J. Larino-Noia і соавт., Іспанія). Автори провели кількісну оцінку результатів еластографії. Індекс розтягнення (відношення між показателями еластографії в області очагового утворення і в нормальної тканини) для раку ПЖ склав 16,62, а для панкреатиту — 3,46 ($p < 0,001$). Еластографічний індекс для раку ПЖ склав 0,02, а для панкреатиту — 0,22 ($p < 0,001$). Чутливість методу в діагностиці злоякісних образований ПЖ — 100 %, специфічність — 92 %.

Введення в клінічну практику ендосонографії дозволило оптимізувати техніку блокади сонячного сплетення у хворих з вираженим болевим синдромом. Т. Winternitz і соавтори (Венгрія) провели блокаду сонячного сплетення 50 хворим. 27 з них страждали раком ПЖ, 23 — ХП. 31 пацієнту блокаду виконали під контролем ендосонографії, 19 — під контролем УЗІ. Вводили 20 мл 0,5 % розчину бупівакаїна і 7 мг бетаметазона. Значительне зменшення болю було досягнуто відповідно в 67 і 48 % випадків. Ефект зберігався через 4 і 8 нед, а у 32 % хворих — і через 12 нед після блокади.

Більшій інтерес представляє робота К. Sjöberg і соавторів (Швеція), присвячена аналізу кистозної рідини з використанням методів протеоміки. Хворим з різними кистозними захворюваннями ПЖ проводили тонкоігольну аспірацію рідини з кист під

контролем ендосонографії. Для аналізу пептидів в рідині використовували спектрометрію. Чутливість спектрометрії для виявлення кистозних опухольових склала 89 %, тоді як для цитології чутливість була набагато нижче — 52 %. Специфічність обох методів склала схожою — 83 %. Чутливість визначення СЕА в кистозній рідині для діагностики опухольових кистозних захворювань склала 44 %. Після оперативного втручання автори зіставили результати лабораторного дослідження і остаточного гістологічного висновку. Чутливість виявлення експресії MUC1 в рідині при злоякісних кистозних утвореннях склала 57 %, специфічність — 100 %. Відповідні показники для цитології — 14 і 50 %. Автори зробили обґрунтований висновок про те, що MUC1 — надійний маркер злоякісних кистозних образований ПЖ.

Л. Neugies і соавтори (Франція) показали, що хворим з хронічним кальцифікуючим панкреатитом перед виконанням ЕРХПГ і ендоскопічного лікування цілеспрямовано проводити екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію (она дозволила провести діагностичні і лікувальні маніпуляції у 6 з 8 хворих, у яких до цього їх виконання було неможливим).

На зустрічі були представлені результати двох рандомізованих досліджень.

Першим з них було рандомізоване контрольоване дослідження ефективності антиоксидантів для зменшення болю у хворих з ХП. 127 хворих були розділені на 2 групи. 56 пацієнтів отримували антиоксиданти — препарат «Бетамор G» (Osper Pharmaceuticals, Індія), який включає 600 мг селена, 0,54 г аскорбинової кислоти, 9000 ЕД β -каротина, 270 ЕД

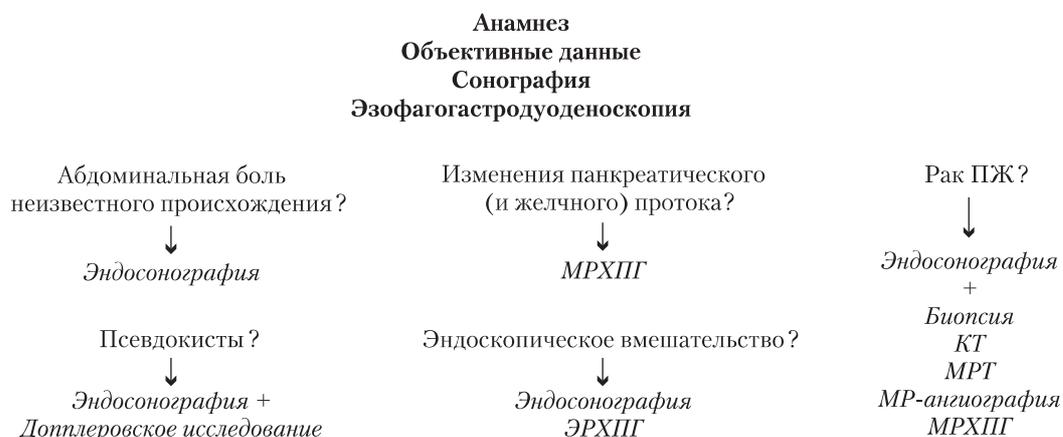


Рис. 2. Рекомендації по діагностиці ХП (J. Mössner, 2009)

α -токоферолу, 2 г метіоніну. 71 пацієнт отримав плацебо. Лікування тривало 6 міс. Після закінчення дослідження кількість днів в місяць з болем у хворих, отримавших антиоксиданти, становило $3,2 \pm 4,0$, а у хворих, отримавших плацебо, — $7,4 \pm 6,8$ ($p < 0,001$). Кількість таблеток анальгетиків в місяць в групі хворих, отримавших антиоксиданти, становило $4,4 \pm 5,8$, а в групі хворих, отримавших плацебо, —

$10,5 \pm 11,8$ ($p = 0,001$). 32 % хворих, отримавших антиоксиданти, повністю звільнилися від болю (в групі плацебо — 13 %; $p = 0,009$). Антиоксиданти сприяли значимому покращенню показників антиоксидантної захисти і зниженню інтенсивності перекисного окислення ліпідів.

По результатам другого дослідження «Креон» одобрено FDA (30 квітня 2009 г.) як єдин-

Таблиця. **Рекомендації по ліценню ХП** (по J. Mössner)

Метод	Цель
Припинення прийому алкоголю	Соціальна адаптація Улучшення комплаєнса Торможение прогрессирования заболевания (?) Снижение риска осложнений (?)
Припинення курення	Торможение атеросклероза Уменьшение боли (?) Снижение риска осложнений (?)
Медикаментозное ліцення болю: анальгетики — <i>per os</i> під язик, внутривенно, чрескожно, перидурально, подбололочно, блокада сонячного сплетення	Припинення болю
Ендоскопія	
Дренування жовчного протока	Разрешение холестаза Предотвращение вторичного билиарного цирроза Предотвращение холангита Лечение зуда
Дренування панкреатического протока	Припинення болю Торможение хронического деструктивного воспаления (?)
Дренування псевдокисти	Припинення болю Предотвращение осложнений (кровотечения, разрыва псевдокисты и др.)
Извлечение панкреатических камней: литотрипсия + эндоскопическая экстракция	Припинення болю Торможение хронического воспаления (?)
Трансгастральная некрэктомия	Предотвращение сепсиса Оптимизация заживления
Ліцення екзокринной недостаточности	
Минимикросферы с кислотоустойчивой оболочкой («Креон») При гипо- и ацидности — таблетированные безоболочечные препараты Жирорастворимые витамины Диета	Устранение мальдигестии
Ліцення эндокринной недостаточности	
Инсулин	Устранение дефицита инсулина
Хірургия	
Оперативные вмешательства	Уменьшение боли Лечение осложнений Снижение риска рака

ственный эффективный безопасный препарат для заместительной терапии при панкреатической недостаточности. Исследование проводили с апреля 2007 г. по август 2008 г. В нем приняли участие 46 центров из Болгарии, Польши, России, Сербии, Украины и США. Были скринированы 180 больных, из них рандомизированы только 54 (40 больных с ХП и 14, перенесших резекцию ПЖ или панкреатэктомию). Больные были разделены на две группы. В группу «Креона» вошли 26 больных, которые получали по 288 тыс. ЕД FIP липазы в течение 5 сут (6 капсул по 12 тыс. ЕД FIP 3 раза в 1 сут во время основных приемов пищи и по 3 капсулы 2 раза в 1 сут во время промежуточных приемов пищи). Пациенты 2-й группы получали по 24 капсулы плацебо в день в течение 5 сут. В исследование вошли только больные с коэффициентом абсорбции жира менее 80 % (норма больше 95 %). До лечения коэффициент абсорбции жира был сходным у больных обеих групп и составил в группе «Креона» 54,5 %, в группе плацебо — 57,1 %. После лечения коэффициент абсорбции жира составил соответственно 85,6 и 66,6 % ($p < 0,0001$). Было показано, что «Креон» эффективен при панкреатической боли. Так, после лечения в группе «Креона» умеренная боль наблюдалась у 18 % больных, легкая — у 40 %, боли не наблюдалось в 42 % случаев. В группе плацебо после лечения в 4 % случаев больные отмечали выраженную абдоминальную боль, в 30 % — умеренную, в 41 % — легкую и только в 25 % случаев боли не отмечено. Побочные эффекты в группе «Креона» наблюдались в 20,0 % случаев, а в группе плацебо — в 20,7 % случаев, что свидетельствует о безопас-



«Старожилы» Европейского клуба панкреатологов проф. Н.Б. Губергриц (Донецк) и проф. А.А. Переяслов (Львов). С нас все начиналось...

ности «Креона». Подробно результаты этого исследования будут опубликованы в конце 2009 г.

После встречи был проведен курс последипломного обучения, причем лекции читали очень известные ученые: физиологи, гистологи, биохимики, терапевты, хирурги. Учитывая наш интерес к ХП, представим лишь рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания, изложенные в лекции проф. J. Mössner (Германия) (рис. 2; таблица).

Приглашаем врачей вступать в Клуб. Добро пожаловать в мир панкреатологии!

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