

Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога

Профессор Д.С. Бордин^{1,2}, к.м.н. Ю.А. Кучерявый³

¹МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

²ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» МЗ РФ

³ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Современная панкреатология является динамично развивающейся отраслью гастроэнтерологии, что закономерно отражается на растущем числе национальных (включая и Россию) согласительных документов (гайдлайнов) по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП), характеризующихся наличием противоречивых или неоднозначных рекомендаций. Для нивелирования подобных несоответствий впервые было принято решение о создании первого Европейского клинического протокола, составленного с соблюдением принципов доказательной медицины и содержащего научно обоснованные рекомендации по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения ХП. Систематические обзоры научной литературы были составлены по предварительно сформулированным клиническим вопросам 12 междисциплинарными экспертными рабочими группами (ЭРГ). Различные ЭРГ рассматривали вопросы этиологии ХП, инструментальной диагностики ХП с помощью методов визуализации, диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ), хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения ХП, а также вопросы лечения псевдокист ПЖ, панкреатической боли, мальнутриции и питания, панкреатогенного сахарного диабета, оценивали естественное течение болезни и качество жизни при ХП. Освещение основных положений этого консенсуса, более востребованных среди гастроэнтерологов, их анализ и необходимость адаптации к российской клинической практике явились целями написания данной статьи.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение, препараты панкреатина.

Для цитирования: Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. 2017. № 10. С. 730–737.

ABSTRACT

The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist Bordin D.S.^{1,2}, Kucheryavy Yu.A.³

¹Moscow Clinical Scientific And Practical Center named after A.S. Loginov

²Tver State Medical University

³Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Modern pancreatology is a dynamically developing branch of gastroenterology, that naturally results in a growing number of national (including Russia) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (CP), characterized by conflicting or ambiguous recommendations. To compensate such inconsistencies there was taken a decision to make the first European clinical protocol, compiled with observance of the principles of the evidence-based medicine and containing scientifically grounded recommendations on key aspects of conservative and surgical treatment of CP. Twelve interdisciplinary expert working groups (EWG) made systematic literature reviews on the pre-formulated clinical questions. Various ERGs considered the CP etiology, CP diagnostics tools using imaging techniques, diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency, surgical, medical and endoscopic treatment, as well as issues of treatment of pancreatic pseudocysts, pancreatic pain, malnutrition and nutrition, pancreatogenic diabetes, natural history of disease and quality of life at CP. The aims of writing this article were the coverage of the main provisions of this consensus, which are in demand among gastroenterologists, their analysis and the need to adapt them to Russian clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, diagnosis, treatment, pancreatin preparations.

For citation: Bordin D.S., Kucheryavy Yu.A. The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist // RMJ. 2017. № 10. P. 730–737.

Введение

Последние годы ознаменовались переосмыслением наших представлений о хроническом панкреатите (ХП), что обусловлено прорывом в диагностике и открытиями в генетике и патофизиологии болезни. Закономерно об-

новился и пул рандомизированных клинических исследований (РКИ) у больных ХП. Эта тенденция была подхвачена региональными гастроэнтерологическими и панкреатологическими ассоциациями (включая и Россию) с целью создания большого числа национальных

согласительных документов (гайдлайнов) по диагностике и лечению ХП [1–3]. В основном такие клинические рекомендации близки по своей сути, однако обращают на себя внимание варьирование по количеству положений и подходам к достижению консенсуса, наличие противоречивых или неоднозначных решений. Для нивелирования подобных несоответствий впервые было принято решение о необходимости создания международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХП. Была создана рабочая группа по «Унификации принципов диагностики и лечения ХП в Европе» (HaPanEU) в сотрудничестве с Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциацией (United European Gastroenterology, UEG), итогом работы которой стал первый Европейский клинический протокол, составленный с соблюдением принципов доказательной медицины, опубликованный в марте 2017 г. [4]. Двенадцать междисциплинарных экспертных рабочих групп (ЭРГ) выполнили систематические обзоры научной литературы с целью получить ответы на 101 предварительно сформулированный клинический вопрос. Так, ЭРГ 1 рассматривала вопросы этиологии ХП, ЭРГ 2 и 3 – вопросы инструментальной диагностики ХП с помощью методов визуализации, ЭРГ 4 – вопросы диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), ЭРГ 5, 6 и 7 – вопросы хирургического, медикаментозного и эндоскопического лечения ХП соответственно; ЭРГ 8, 9 и 10 – вопросы лечения псевдокист поджелудочной железы (ПЖ), панкреатической боли, мальнутриции и питания, ЭРГ 11 – вопросы панкреатогенного сахарного диабета, ЭРГ 12 – естественное течение болезни и качество жизни при ХП. Рекомендации классифицировались с использованием системы оценки, разработки и изучения рекомендаций, а ответы оценивались всей ЭРГ по дельфийскому методу в режиме онлайн. ЭРГ представили свои рекомендации в рамках ежегодной встречи Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации в 2015 г. На этой однодневной интерактивной конференции были высказаны соответствующие комментарии и замечания, а каждая рекомендация была согласована путем подсчета голосов в ходе пленарного голосования (Управление тестирования и оценки). После заключительного раунда поправок, выполненных на основе этих замечаний, был составлен проект документа, который далее отсылался внешним рецензентам. В ходе подсчета голосов 70% были классифицированы как «сильные», а пленарное голосование выявило «высокую согласованность» по 99 (98%) рекомендациям. Таким образом, предложенный клинический протокол HaPanEU / Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации 2016 г. содержит научно обоснованные рекомендации по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения ХП, составленные на основе современных научных данных, что диктует необходимость их анализа и адаптации к российской клинической практике. Именно этой цели и посвящена настоящая статья, созданная для помощи в работе практикующим врачам. Поскольку невозможно в одной статье отразить всю информацию, проработанную и доложенную ЭРГ, ниже рассмотрены те вопросы и утверждения, которые наиболее актуальны в работе гастроэнтеролога, терапевта, врача общей практики.

Основные положения панъевропейских рекомендаций, доказательность и комментарии

Для каждого клинического вопроса были предложены критерии доказательности и применимости научных данных:

1. Рекомендация: степень убедительности рекомендации по системе GRADE (1 – высокий, 2 – низкий).
2. Качество доказательной базы (А – высокое, В – среднее, С – низкое).
3. Уровень согласованности решения (высокий/низкий) в ходе пленарного голосования.

Этиология ХП (ЭРГ 1)

Вопрос 1-1. Что необходимо сделать для определения этиологии ХП у взрослых пациентов?

Утверждение 1-1. У пациентов с ХП необходимо собрать полный и подробный анамнез, выполнить лабораторные анализы и визуализирующие исследования (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. ХП – воспалительное заболевание ПЖ с, как правило, длительным анамнезом, которое приводит к замещению собственной ткани железы фиброзной тканью, развитием эндокринной и/или экзокринной недостаточности ПЖ. У пациентов с ХП повышен риск развития рака ПЖ. Наиболее распространенным фактором риска ХП является злоупотребление алкоголем, причем риск возрастает экспоненциально, и конкретный вид потребляемого алкоголя не имеет значения. Количество и продолжительность потребления алкоголя, необходимые для развития ХП, пока однозначно не установлены. Некоторые авторы говорят о потреблении алкоголя на уровне не менее 80 г/сут в течение как минимум 6 лет. Курение является независимым фактором риска ХП и приводит к прогрессированию ХП, поэтому всем пациентам следует рекомендовать бросить курить [4, 5].

Генетические факторы также способствуют развитию ХП. Наиболее важными генетическими факторами риска являются изменения генов катионного трипсиногена (PRSS1), ингибитора сериновой протеазы типа Казал-1 (SPINK1) и карбоксипептидазы А1 (CPA1). Другими генами, указывающими на генетическую предрасположенность, считаются муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR), хомотрипсиноген С (CTRC) и карбоксиэстролипаза (CEL) [6, 7].

Для диагностики ХП и попытки определения этиологии необходимо собрать полный анамнез жизни и болезни, провести клиническое обследование, включающее визуализирующие исследования и функциональные тесты. Этиологию ХП устанавливают после тщательного обследования пациента с учетом всех известных факторов риска, в т. ч. с оценкой алкогольного анамнеза и стажа курения, определения скрытой приверженности к алкоголю (например, с помощью вопросника AUDIT), а также с использованием скринингового блока лабораторных показателей (уровень триглицеридов, уровень ионизированного кальция для исключения первичного гиперпаратиреоза; уровень углеводно-дефицитного трансферрина / фосфатидилэтанола в крови и семейного анамнеза [4].

В соответствии с действующими согласованными рекомендациями следует исключить аутоиммунный панкреатит (АИП), в т. ч. тогда, когда не удается установить другую этиологию. К признакам АИП относят повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина IgG4, наличие аутоантител к

лактоферрину и карбоангидразе, а также типичные признаки АИП при использовании методик визуализации [8].

Холецистолитиаз и/или холедохолитиаз сами по себе не считаются факторами риска развития ХП. Повышают ли анатомические аномалии, например, расщепленная ПЖ (*pancreas divisum*), риск ХП, пока остается предметом дискуссий; однако при наличии дополнительных факторов риска расщепленная ПЖ может привести к развитию ХП. Если этиологический фактор установить не удастся, можно предложить генетический скрининг по вариантам в генах предрасположенности [4].

В недавних клинических рекомендациях ХП классифицировали по различным формам (кальцифицирующий, обструктивный, аутоиммунный и бороздчатый (*groove pancreatitis*)). Эта классификация основывается на клинических признаках, морфологических характеристиках и ответе на лечение. При кальцифицирующем ХП, к примеру, имеют место перилобулярный фиброз и разрушение ацинарного аппарата с воспалительной инфильтрацией клеток. Обструктивный ХП развивается как вторичный процесс вследствие разрушения части ПЖ с развитием блока и дистальной дилатации протока ПЖ, последующей атрофией ацинарных клеток и фиброза. Характеристики АИП подробно обсуждаются ниже. Наконец, бороздчатый панкреатит поражает борозду между головкой ПЖ, двенадцатиперстной кишкой и желчным протоком.

Вопрос 1-4. Следует ли исключать диагноз АИП у всех пациентов с панкреатитом?

Утверждение 1-4. Если у пациента не удастся установить этиологию ХП, то следует исключить диагноз АИП (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. АИП представляет собой редкую форму заболевания, составляющую до 5% от всех ХП с наличием гендерных отличий в пользу мужчин (отношение 2:1). Примерно у 5% пациентов с подозрением на рак ПЖ в конце концов диагностируют АИП. Условно специфичны для АИП рецидивирующая абдоминальная боль и механическая желтуха примерно у 50% пациентов. Выделяют 2 типа АИП. При АИП 1-го типа сывороточный уровень IgG4 в большинстве случаев оказывается повышенным, а гистологическая картина соответствует лимфоплазмодитарному склерозирующему панкреатиту (ЛПСП) с облитерирующим флебитом и перидуктулярным фиброзом. При АИП 2-го типа сывороточный уровень IgG4 остается в пределах нормы, гистологически выявляются идиопатический протоково-концентрический панкреатит (ИПКП) и гранулоцитарные эпителиальные поражения. Если АИП 1-го типа часто сочетается с широким спектром IgG4-ассоциированных заболеваний, то АИП 2-го типа может сопровождаться язвенным колитом [9]. Важной особенностью АИП является хороший ответ на иммуносупрессивную терапию, своевременное назначение которой может способствовать нормализации экзокринной и эндокринной функций ПЖ [10]. Однако постановка диагноза АИП остается сложной задачей, поскольку у пациентов с этим заболеванием часто присутствует атипичная симптоматика [11]. Таким образом, АИП может лежать в основе любого воспаления ПЖ, следовательно, необходимо выполнить комплексную диагностику.

Классификация

Вопрос 1-5. Существует ли рекомендованная система классификации, которую следует использовать при определении этиологии заболевания?

Утверждение 1-5. Оптимальная система классификации ХП с определением этиологии отсутствует, имеющиеся системы классифицирования необходимо изучить в рамках РКИ с конечными точками заболеваемости и смертности. Только таким образом можно будет рекомендовать в будущем наиболее обоснованную систему классификации ХП (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. Системы классификации имеют большое значение для определения стратегий ведения пациентов, поскольку стратегия лечения не может основываться исключительно на типе и степени морфологических изменений в ПЖ, но должна включать результаты клинических, функциональных и визуализирующих исследований. К настоящему времени общепринятая система классификации не создана. Наиболее известны следующие классификации:

1. Манчестерская классификация.
2. Классификация ABC.
3. Классификация M-ANNHEIM.
4. Классификация TIGAR-O.
5. Классификация Rosemont.

Манчестерская классификация использует методы визуализации и клинические признаки ХП [12]. Степень тяжести заболевания в большей степени зависит от наличия экзокринной и/или эндокринной недостаточности или наличия осложнений, в то время как результаты визуализирующих исследований имеют второстепенное значение. Классификация ABC базируется на тех же положениях, что и Манчестерская классификация [13]. Классификация Rosemont была разработана для диагностики ХП с использованием эндо-УЗИ [14]. В классификационной системе M-ANNHEIM объединены степень, тяжесть и клинические характеристики ХП, учитывается индекс тяжести заболевания [15]. Классификация TIGAR-O включает 6 этиологических групп ХП: токсико-метаболического, идиопатического, генетического, аутоиммунного, обструктивного ХП и рецидивирующего острого панкреатита [16]. Таким образом, фактор этиологии ХП принимается во внимание только в классификациях TIGAR-O и M-ANNHEIM.

Клиническое течение ХП

Вопрос 1-6. Может ли ХП протекать по-разному?

Утверждение 1-6. В зависимости от этиологии ХП характеризуется разными клиническими вариантами течения и отдаленными осложнениями (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Течение ХП и риск развития рака ПЖ значительно варьируют между разными этиологическими группами. Кальцификация, экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются у пациентов с алкогольным и наследственным ХП после более короткого периода времени, чем при другой этиологии. Отказ от потребления алкоголя позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания, уменьшить панкреатическую боль [17, 18]. Курение признано независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ [5]. У пациентов с ранним началом ХП (<20 лет), особенно наследственной этиологии, риск рака ПЖ значительно увеличивается, и отказ от курения может снизить риск в этой группе [19]. При наследственном ХП риск развития аденокарциномы ПЖ возрастает в 69 раз, в то время как при другой этиологии – в 13 раз [20]. Риск развития аденокарциномы ПЖ не связан с генотипом [18], ранний дебют заболевания у этих пациен-

тов и более продолжительное течение болезни являются основными причинами повышенного риска развития рака ПЖ. Комбинация различных генетических факторов риска или прочих факторов риска, например, *pancreas divisum* с генетическими мутациями [21] может увеличивать риск развития ХП. Следовательно, правильное определение этиологии заболевания врачом имеет важное значение.

Диагностика

Вопрос 2-1. Каков наилучший из всех метод визуализации для установления диагноза ХП?

Утверждение 2-1. Эндо-УЗИ, МРТ и КТ считаются лучшими методами визуализации для постановки диагноза ХП (GRADE 1С, высокая согласованность).

Комментарии. Самыми распространенными методами визуализации ПЖ являются УЗИ, эндо-УЗИ, МРТ, КТ и ЭРХПГ. Метаанализ, посвященный получению сводных оценок чувствительности и специфичности различных методов визуализации, используемых для оценки ХП (42 исследования, 3392 пациента) [22], показал, что эндо-УЗИ, ЭРХПГ, МРТ и КТ имеют сопоставимую высокую диагностическую точность при первоначальной диагностике ХП. Эндо-УЗИ и ЭРХПГ превосходят в этом другие методы визуализации, а УЗИ считается наименее точным методом. ЭРХПГ сегодня не рассматривается в качестве диагностического исследования при ХП ввиду значимой инвазивности, локальной малодоступности, высокой стоимости. Результаты метаанализа согласуются с опубликованными ранее немецкими клиническими рекомендациями S3 [23].

Вопрос 2-2. Какой метод является наиболее подходящим для выявления кальцинатов ПЖ?

Утверждение 2-2. КТ-исследование является наиболее подходящим методом для обнаружения кальцинатов ПЖ, а для выявления микрокальцинатов предпочтительной считается КТ без контрастного усиления (GRADE 2С, высокая согласованность).

Комментарии. Кальцификация ПЖ – распространенное явление у пациентов с ХП. По имеющимся оценкам, у 90% пациентов при длительном наблюдении развивается кальциноз, особенно у пациентов с алкогольным ХП [24]. Визуализация с помощью КТ в портальную фазу с болюсным контрастным усилением имеет умеренную чувствительность и очень высокую специфичность (приближающуюся к 100%) для выявления интрапротоковых конкрементов [25]. Однако кальцификаты малого размера могут оказаться в тени контрастированной паренхимы ПЖ; таким образом, КТ в фазу без контраста может быть необходимым дополнением к КТ в портальную фазу с болюсным контрастным усилением для визуализации кальцинатов, пропущенных в более позднюю фазу.

Вопрос 2-3. Достаточно ли для постановки диагноза ХП выполнить МРТ/МРХПГ-исследование для оценки неравномерности контура главного панкреатического протока (ГПП), его патологически измененных боковых ветвей, стриктур и расширений?

Утверждение 2-3. Наличие признаков, типичных для ХП, на МРТ/МРХПГ считается достаточным для установления диагноза; тем не менее результаты МРТ/МРХПГ в пределах нормы не всегда позволяют исключить наличие легких форм заболевания (GRADE 1С, высокая согласованность).

Комментарии. МРХПГ в значительной мере основывается на T2-взвешенных изображениях, позволяя выявить при ХП сужение, расширение и дефекты заполнения про-

токов с умеренной и высокой точностью, сопоставимой с точностью ЭРХПГ. Однако при ХП легкой степени МРХПГ характеризуется относительно низкой чувствительностью, уступая ЭРХПГ в выявлении малозаметных изменений в ГПП и его боковых ветвях.

Вопрос 2-4. Какие преимущества дает внутривенное (в/в) введение секретина при проведении МРХПГ с целью диагностики ХП?

Утверждение 2-4. Использование секретина увеличивает диагностический потенциал МРХПГ при обследовании пациентов с подтвержденным/предполагаемым ХП (GRADE 1С, высокая согласованность).

Комментарии. В/в введение секретина стимулирует экзокринную функцию ПЖ и увеличивает экскрецию секрета протоковой системой ПЖ, что обеспечивает следующие преимущества:

1. Более качественная визуализация ГПП и патологически измененных боковых ветвей по сравнению с таковыми при МРХПГ без стимуляции, что обеспечивает увеличение чувствительности диагностики ХП с 77% до 89% [26].

2. Возможность выполнить количественную оценку экзокринной функции ПЖ, коррелирующую с тяжестью панкреатита [27].

3. Теоретическая возможность диагностики интрапротоковой папиллярно-муцинозной опухоли ПЖ, что следует доказать в специально спланированных исследованиях.

Вопрос 2-6. Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ХП?

Утверждение 2-6. УЗИ органов брюшной полости может использоваться только для диагностики ХП более тяжелой степени (GRADE 1А, высокая согласованность).

Комментарии. УЗИ органов брюшной полости, как правило, является первым методом визуализации, применяемым у пациентов с болями в животе и при подозрении на ХП. УЗИ широко доступно в большинстве учреждений, в т. ч. для повторных исследований без рисков, присущих другим методам визуализации (рентгеновское облучение и/или контрастные вещества). Чувствительность и специфичность УЗИ (67% / 98%) ниже, чем у КТ (75% / 91%) и эндо-УЗИ (82% / 91%) соответственно, что определяется зависимостью результатов УЗИ от опыта и знаний врача-диагноста, а также затрудненной визуализацией ПЖ у больных ожирением, при метеоризме и др. [28].

Вопрос 2-7. Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подтвержденном ХП?

Утверждение 2-7. УЗИ можно назначать пациентам с подозрением на осложнения ХП (GRADE 2С, высокая согласованность).

Комментарии. УЗИ может использоваться для визуализации осложнений ХП, таких как скопление жидкости, псевдокисты, обострение ХП и псевдоаневризмы. РКИ, которые сравнивают УЗИ с другими методами визуализации, отсутствуют. УЗИ также можно использовать для проведения диагностических и терапевтических вмешательств на ПЖ под контролем УЗИ (биопсия, дренирование) [29].

Вопрос 2-8. Каковы показания для проведения эндо-УЗИ с контрастным усилением?

Утверждение 2-8. Эндо-УЗИ с контрастом может повысить диагностическую точность у пациентов с ХП с кистозными и солидными очагами в ПЖ (GRADE 1С, высокая согласованность).

Комментарии. Контрастирование повышает точность при описании очаговых поражений ПЖ, однако РКИ, оценивающие контрастирование при эндо-УЗИ у больных ХП, отсутствуют. Стандартный В-режим УЗИ не позволяет дифференцировать псевдотуморозный ХП от рака ПЖ. При контрастировании протоковая аденокарцинома обычно гипозохогенна в артериальную фазу из-за ее низкой васкуляризации, тогда как очаговый ХП обычно демонстрирует контрастное усиление, аналогичное тому, что наблюдается в окружающей паренхиме ПЖ [30]. При ХП с длительным анамнезом может наблюдаться гетерогенная гиповаскуляризация вследствие фиброза, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику с раком ПЖ [31].

Вопрос 2-9. Какова роль эндо-УЗИ у пациентов с подозрением на ХП?

Утверждение 2-9. Эндо-УЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики раннего ХП, а его специфичность возрастает с ростом числа диагностических критериев (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Эндо-УЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики ХП. Разработаны определенные критерии ХП, подразделяемые на паренхиматозные и протоковые. Для постановки диагноза ХП наиболее часто используется пороговая сумма из 3–4 критериев. Исходя из того, что не все критерии одинаково важны, классификация Rosemont предлагает конкретные диагностические критерии эндо-УЗИ с указанием их специфической достоверности [14]. По сравнению с гистологическим исследованием в качестве «золотого стандарта» чувствительность эндо-УЗИ превышает 80%, а специфичность достигает 100% [32].

Диагностика ВНПЖ

Вопрос 3-2. Каковы клинические последствия недостаточности ПЖ разной степени тяжести?

Утверждение 3-2. С учетом больших резервных возможностей ПЖ «легкая» и «умеренная» ВНПЖ могут быть компенсированы самим организмом, а явная стеаторея возникает уже тогда, когда секреция панкреатической липазы снижается до <10% от нормы («тяжелая»/«декомпенсированная» недостаточность). Однако пациенты с «компенсированной» ВНПЖ также имеют повышенный риск мальнутриции (в частности, жирорастворимых витаминов с соответствующими клиническими последствиями) (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Пациенты со стеатореей обычно жалуются на потерю веса и учащение дефекаций в течение дня с жирным обильным стулом, который трудно смывается в туалете (главным образом это происходит после еды с высоким содержанием жиров). При сокращении жира в рационе стеаторея может отсутствовать [33]. Клинические симптомы и признаки нарушенной абсорбции жирорастворимых витаминов включают: дефицит витамина К – экхимозы; дефицит витамина Е – атаксия, периферическая нейропатия; дефицит витамина А – нарушение зрения, ксерофтальмия; дефицит витамина D – мышечные сокращения или спазмы, остеопения и остеопороз. Кроме того, клинические последствия ВНПЖ могут включать гипероксалурию, оксалатные камни в мочевых путях, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции и, следовательно, работоспособности [33]. Снижение аб-

сорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствие стеатореи у пациентов с легкой и умеренной ВНПЖ [34].

Вопрос 3-5. Можно ли диагностировать или исключить ВНПЖ с помощью различных методов визуализации (морфологических исследований)?

Утверждение 3-5.1. Симптомы ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, хотя и не всегда (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. У большинства пациентов с ХП отмечается ассоциация между тяжестью морфологических и функциональных изменений, но у 25% пациентов обнаруживается их несоответствие [35].

Вопрос 3-6. Какой анализ/исследование показаны для диагностики ВНПЖ в клинической практике?

Утверждение 3-6. В клинических условиях необходимо провести неинвазивное функциональное исследование ПЖ. Анализ на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1) является широко доступным, а дыхательный тест с использованием 13С-смешанных триглицеридов (13С-СТГ-ДТ) представляется альтернативным вариантом исследования. Применение МРХПГ с секретинном может также использоваться в качестве метода диагностики ВНПЖ, но он дает только полуквантитативные данные (Grade 1B, согласованность авторами в оригинальной публикации не указана [4], но, по мнению авторов настоящей публикации, согласованность должна соответствовать высокому уровню ввиду большого количества доказательных релевантных исследований).

Комментарии. Определение ФЭ-1 (эластазный тест) – очень простой и широко доступный анализ для косвенной и неинвазивной оценки секреции ПЖ. К сожалению, эластазный тест не позволяет исключить легкую и умеренную ВНПЖ. Пороговое значение ФЭ-1, свидетельствующее о ВНПЖ, составляет менее 200 мкг/г. Нужно учитывать вероятность ложноположительных результатов из-за разжижения кала и использовать моноклональный тест в клинической практике [36].

Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) считается «золотым стандартом» для диагностики стеатореи при тяжелой ВНПЖ и является единственным тестом, утвержденным Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) для диагностики и динамического контроля за заместительной ферментной терапией в клинических исследованиях. Анализ на КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день, в течение 5 дней, и сбора всего стула за последние 3 дня из этого 5-дневного периода. Показатель КАЖ < 93% считается патологическим. К недостаткам метода относятся применимость только при тяжелой ВНПЖ, низкая специфичность (ложноположительные результаты при множестве причин вторичной панкреатической недостаточности или непанкреатической мальабсорбции), низкая доступность, трудоемкость, сложности логистики. Поэтому в некоторых европейских странах он больше не используется.

13С-СТГ-ДТ является альтернативой тесту на КАЖ – как для диагностики ВНПЖ, так и для оценки эффективности терапии панкреатином в клинической практике, а новые модификации теста могут выявлять легкую и умеренную ВНПЖ. Однако и у этого теста есть ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные резуль-

таты при непанкреатической мальабсорбции жира) [37], кроме того, он еще не так широко доступен. Тест коммерциализирован только в некоторых европейских странах. В России этот тест также недоступен из-за отсутствия субстрата (13С-меченных триглицеридов).

Только прямые тесты, требующие забора дуоденального сока в ответ на гормональную стимуляцию (секретином и/или холецистокинином), позволяют количественно оценивать экзокринную секрецию ПЖ и надежно определять наличие ВНПЖ легкой или умеренной степени. На основании этого они были приняты в качестве стандарта [23]. Ранее эти тесты выполнялись путем введения назодуоденального зонда, хотя уже разработаны и эндоскопические варианты процедуры, которым в настоящее время отдается предпочтение в США и некоторых европейских странах [38]. Однако, независимо от того, какой конкретно метод используется для забора сока двенадцатиперстной кишки (ДПК), само обследование является инвазивным, трудоемким и дорогостоящим, выполнимым только в специализированных центрах.

Вопрос 3-7. Всегда ли требуется функциональное исследование ПЖ при диагностике ХП?

Утверждение 3-7. Для диагностики ХП требуется функциональное исследование (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Диагноз ХП основывается на комбинации клинических, гистологических, визуализирующих и функциональных критериев. Доказательство нарушения экзокринной функции с помощью функционального исследования особенно показано в случае проведения диагностики у пациентов с ХП с неубедительными морфологическими данными. Кроме того, экзокринная функция принимается во внимание в некоторых диагностических и классификационных системах [13, 15].

Вопрос 3-8. Следует ли проводить функциональное исследование ПЖ после диагностирования ХП?

Утверждение 3-8. Каждый пациент с впервые поставленным диагнозом ХП должен быть обследован на ВНПЖ (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Даже при убедительных морфологических признаках ХП клинические симптомы ВНПЖ не всегда проявляются на момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет надежно исключить экзокринную недостаточность [4].

Вопрос 3-10. Следует ли выполнять функциональное исследование ПЖ для мониторинга заместительной ферментной терапии панкреатином (ЗФТП)?

Утверждение 3-10. Для оценки эффективности ЗФТП в большинстве случаев достаточно убедиться в нормализации нутритивного статуса и улучшении клинической симптоматики. Если симптомы ВНПЖ сохраняются даже несмотря на адекватную ЗФТП, для оценки эффективности лечения рекомендуется выполнить функциональное исследование (13С-СТГ-ДТ или тест на КАЖ) (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Как правило, при назначении пациентам с ВНПЖ адекватной ЗФТП наблюдаются быстрое улучшение клинических симптомов и увеличение веса / индекса массы тела. Оценить эффект лечения следует и путем определения показателей нутритивного статуса в сыворотке крови в динамике, поскольку отсутствие симптомов не исключает наличия латентной ВНПЖ [39].

Вопрос 3-12. Какие параметры в крови позволяют определить мальнутрицию?

Утверждение 3-12. Необходимо выполнить анализы на доказанные маркеры мальнутриции: преальбумин, ретинол-связывающий белок, 25-ОН холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы (включая сывороточное железо, цинк и магний) (GRADE 2C, высокая согласованность).

Комментарии. Мальнутриция (истощение), вызванная ВНПЖ, ничем не отличается от нарушения питания вследствие других причин, что определяет отсутствие строго специфических маркеров панкреатогенной мальнутриции [40].

Медикаментозное лечение экзокринной недостаточности ПЖ (ЭРГ 6)

Вопрос 4-2.1. Каковы показания для ЗФТП при ХП?

Утверждение 4-2.1. ЗФТП показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Для выявления признаков мальнутриции рекомендуется провести соответствующую оценку питания (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. ВНПЖ при ХП четко ассоциируется с биохимическими маркерами нарушения питания (истощения). Классическим показанием для ЗФТП считается стеаторея с экскрецией жира с калом на уровне > 15 г/день. Однако количественное определение жиров в кале часто не проводится. Поэтому показаниями к ЗФТП также являются патологические результаты функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции [40, 41]. К таким симптомам относят потерю веса, диарею, выраженный метеоризм, а также боли в животе. Низкие значения наиболее распространенных маркеров нутритивной недостаточности (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинол-связывающий белок и магний) также являются показанием к назначению ЗФТП. При неопределенных ситуациях допускается в качестве пробного экспериментального режима фармакотерапии назначение ЗФТП в течение 4–6 нед.

Вопрос 4-2.2. Какие ферментные препараты считаются предпочтительными?

Утверждение 4-2.2. Препаратами выбора при ВНПЖ являются микрокапсулированные препараты панкреатина в кишечнорастворимой оболочке, размер – до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет намного меньше. Сравнительные РКИ различных ферментных препаратов отсутствуют (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Эффективность ферментных препаратов ПЖ зависит от ряда факторов: а) связь с приемом пищи; б) синхронная эвакуация вместе с пищей; в) адекватная сегрегация в ДПК; г) быстрое высвобождение ферментов в ДПК.

Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-чувствительных микросфер/микротаблеток с кишечнорастворимой оболочкой, которая защищает ферменты от кислоты желудочного сока и позволяет им быстро высвободиться панкреатин при pH 5,5 в ДПК. Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбильные препараты. Недавний Кокрановский обзор, посвященный оценке эффективности

панкреатина при муковисцидозе с ВПНЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микрокапсулированных препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [42].

Вопрос 4-2.3. Как следует принимать препараты панкреатина?

Утверждение 4-2.3. Пероральные препараты панкреатина должны равномерно распределяться в течение дня на все основные и дополнительные приемы пищи (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Эффективность ферментов ПЖ зависит от адекватности перемешивания микрочастиц панкреатина с химусом, что определяет необходимость принимать препарат во время еды. Если за 1 прием пищи нужно принимать больше 1 капсулы, разумно разделить прием всей дозы – дробно в течение всего приема пищи.

Вопрос 4-2.4. Какова оптимальная доза панкреатина при ВПНЖ на фоне ХП?

Утверждение 4-2.4. Рекомендованная минимальная доза липазы для начальной терапии составляет 40–50 тыс. ЕД с основными приемами пищи и половина этой дозы – в промежуточный прием пищи (GRADE 1A, высокая согласованность).

Комментарии. Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% дозы липазы, физиологически секретироваемой в ДПК после обычного приема пищи, т. е. для переваривания нормальной пищи требуется минимальная активность липазы на уровне 90 000 ЕД, что достигается суммированием эндогенно секретироваемых ферментов и экзогенно (перорально) поступающих [4].

Вопрос 4-2.5. Как оценивать эффективность ЗФТП?

Утверждение 4-2.5. Об эффективности ЗФТП можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, недостаточно ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (анализ на КАЖ или 13С-СТГ-ДТ) на фоне ЗФТП (GRADE 1B, высокая согласованность).

Комментарии. Несмотря на то что исчезновение клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием успеха ЗФТП, что связано с улучшением качества жизни, более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда сочетается с нормализацией нутритивного статуса. Недавний обзор подтверждает, что оптимальным способом оценки эффективности ЗФТП является нормализация параметров нутритивного статуса – как антропометрических, так и биохимических [39].

Отсутствие полноценного эффекта ЗФТП может быть обусловлено вторичными механизмами. Успех ЗФТП нельзя оценить по концентрации ФЭ-1, поскольку в этом случае измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не терапевтически введенного фермента, содержащегося в панкреатине. Анализ на экскрецию химотрипсина с калом не дает информации о влиянии ЗФТП на пищеварение и абсорбцию питательных веществ; однако его можно использовать для проверки комплаентности (низкие значения соответствуют неправильному приему препаратов) [23]. Только 13С-СТГ-ДТ позволяет эффективно оценить усвоение жира и пригоден для мониторинга эффективности ЗФТП [43].

Вопрос 4-2.6. Что следует делать в случае неудовлетворительного клинического ответа?

Утверждение 4-2.6. В случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТП следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы (ИПП). Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину нарушения пищеварения (GRADE 2B, высокая согласованность).

Комментарии. Рекомендованная начальная доза на уровне 10% активности от совокупно секретироваемой в ДПК липазы после нормального приема пищи (см. выше) будет достаточной для предотвращения мальабсорбции и стеатореи более чем у половины пациентов. Хотя убедительных научных данных, подтверждающих это, недостаточно, клинический опыт показывает, что некоторым пациентам требуется удвоение или утроение этой дозы, которое оказывается эффективным. Ингибирование секреции желудочного сока с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу фермента [44]. Пока остается неясным, что более эффективно у этих пациентов – повышение дозы ферментов или добавление ИПП, поэтому обе стратегии следует рассматривать как приемлемые [4]. У пациентов с ХП часто отмечается патологически избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что может рассматриваться в качестве возможной причины рефрактерности симптомов [45, 46].

Заключение

В данной статье представлен обзор ряда важнейших положений недавно опубликованного панъевропейского консенсуса по диагностике и лечению ХП [4], большей частью согласующихся с отечественными согласительными документами [1–3]. Данная публикация представляет собой материал, в значительной степени полезный практикующим гастроэнтерологам и терапевтам (ввиду лимита объема и невозможности рассмотреть хирургические аспекты). Суммируя вышесказанное, следует отметить, что у больных ХП в результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ происходят атрофия и фиброз ацинусов, что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатоцитов с параллельным уменьшением объема секреции панкреатических ферментов и к развитию первичной ВПНЖ. Высочайший физиологический функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции при снижении объемной секреции ферментов в ДПК до 10%, что определяет необходимость использования в качестве ЗФТП высоких доз (40–50 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи) современных ферментных препаратов, характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, значительно повышающих вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и уберігающих панкреатин от разрушения желудочным соком (энтеросолюбильные микротаблетки/мини-микросферы). В большинстве случаев ХП с ВПНЖ ферментные препараты назначают пожизненно, тогда на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости лечения. Препараты «чистого» панкреатина – одни из наиболее безопасных среди применяемых в гастроэнтерологии. Существуют убедительные ретроспективные [47] и проспективные [48] фармакоэкономические исследования, демонстрирующие экономическую целесообразность

применения более совершенных микрокапсулированных препаратов панкреатина по сравнению с более дешевыми, но устаревшими таблетированными формами панкреатина. Объяснением подобному фармакоэкономическому эффекту более совершенных и дорогостоящих препаратов панкреатина является форма выпуска, обеспечивающая за счет размера микрокапсул до 1,8 мм адекватный гастродуоденальный транспорт и эффективную сегрегацию частиц панкреатина с химусом в ДПК, а также адекватные дозы липазы в препарате. Ярким примером подобной лекарственной формы панкреатина является препарат «Эрмиталь®» (АО «Нижфарм», Россия), свойства которого отвечают современным требованиям к данным препаратам, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ, описанных выше.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. № 4 (24). С. 70–97 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V. et al. Rekomendacii rossiyskoy gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniu chronicheskogo pancreatita // Ross. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2014. № 4 (24). S. 70–97 (in Russian)].
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017. № 2 (27). С. 54–80 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Ohlobystin A.V. et al. Clinicheskie rekomendacii rossiyskoy gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniu exocrinnoy nedostatocnosti podzheludochnoy zhelezy // Ross. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2017. № 2 (27). S. 54–80 (in Russian)].

Реклама

3. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и соавт. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Тер. архив. 2017. № 2 (89). С. 105–113 [Hatkov I.E., Maev I.V., Abdulhakov S.R. et al. Rossiyskiy consensus po diagnostike i lecheniu chronicheskogo pancreatita // Ter. arhiv. 2017. № 2 (89). S. 105–113 (in Russian)].
4. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5(2). P. 153–199.
5. Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // Gut. 2005. Vol. 54. P. 510–514.
6. Fjeld K., Weiss F.U., Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis // Nat. Genet. 2015. Vol. 47. P. 518–522.
7. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Петрова Н.В. и соавт. Хронический панкреатит в свете последних открытий в молекулярной генетике // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2012. № 4. С. 3–10 [Kucheryavyy Y.A., Maev I.V., Petrova N.V. et al. Chronicheskii pancreatit v svete poslednih otkrytiy v moleculyarnoy genetike // Clin. perspect. gastroenterol. hepatol. 2012. № 4. S. 3–10 (in Russian)].
8. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology // Pancreas. 2011. Vol. 40. P. 352–358.
9. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте принт, 2014. 128 с. [Bueverov A.O., Kucheryavyy Y.A. IgG4-associirovannaya bolezni. M.: Forte print, 2014. 128 s. (in Russian)].
10. Detlefsen S., Lohr J.M., Drewes A.M. et al. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis // Rec Pat Inflamm Allergy Drug Disc. 2011. Vol. 5. P. 136–149.
11. Van Heerde M.J., Buijs J., Rauws E.A. et al. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis // Pancreas. 2014. Vol. 43. P. 559–564.
12. Bagul A., Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis // J. Pancreas. 2006. Vol. 7. P. 390–396.
13. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: The ABC system // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 35. P. 67–70.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Эрмиталь® – классика легкого пищеварения

панкреатин



✓ Производится в Германии по европейским стандартам качества GMP*

✓ Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь ниже на 30% по сравнению с таблетированными препаратами**

* № Certificate of GMP compliance of a manufacturer №DE_SH_01_GMP_2012_0031 dated 10.12.2013

** И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый «Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью». Фарматека № 13 № 13 — 2010



Дата выпуска рекламного модуля – май 2017 г. РУ-ЛСР-002032/08-220714

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит размещению только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

АО «Нижфарм», Россия. 603950, Нижний Новгород,
Бокс-459, ул. Салганская, 7.
Тел.: 8 (495) 648-95-01; факс: 8 (495) 648-95-03
www.stada.ru