

## НОВОСТИ МИРОВОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ

(по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, Южная Корея, Сеул, 4-7 сентября 2013 г.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

### Ключевые слова

панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В сентябре 2013 г. в Сеуле состоялась совместная встреча Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, на которой были доложены последние достижения в диагностике и лечении заболеваний поджелудочной железы (ПЖ).

Наше внимание привлекли результаты исследований, изложенные ниже.

Su Mi Lee et al. (Южная Корея) представили сообщение о влиянии силибинина на клетки аденокарциномы ПЖ. В эксперименте при инкубации клеток аденокарциномы ПЖ с силибинином, выделенным из расторопши пятнистой, был продемонстрирован противораковый эффект, который заключался в снижении жизнеспособности опухолевых клеток прямо пропорционально концентрации силибинина в инкубационной среде (рис. 1). Авторы предполагают, что силибинин в перспективе следует рассматривать как потенциальный терапевтический агент при раке ПЖ.

Y. Kimura et al. (Япония) обследовали 197 больных с острым панкреатитом (ОП) в течение 6 лет. Больным проводили компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием. У 12 (6,1%) пациентов в стационаре или после выписки диагностирован рак ПЖ. У половины больных с раком ПЖ при КТ выявлялось расширение протока еще на этапе поступления в стационар с диагнозом ОП. Авторы отметили, что

частота расширения протока среди всех больных с ОП составляла 31,5%. Больные с диагностированным позже раком ПЖ и расширенным протоком среди всех больных с ОП и расширенным протоком составили 9,7%. Локализация опухоли, диагностированной в стационаре, — 3 (головка):1(тело):1(хвост). Локализация опухоли, диагностированной при последующем наблюдении, — 4 (головка):1(тело):2(хвост). Авторы сделали вывод о необходимости настороженности в плане возможного рака ПЖ у больных с острым, особенно идиопатическим, панкреатитом. Таких больных необходимо наблюдать и после выписки из стационара хотя бы в течение 2-3 месяцев.

Y. Soo Lee et al. (Южная Корея) отметили, что в последние годы стали чаще встречаться случаи развития панкреатита вследствие глистной инвазии, особенно аскаридоза. Авторы представили клиническое наблюдение такого панкреатита в сочетании с острым холангитом и отметили, что при аскаридозе в подавляющей части случаев имеет место именно такое сочетание. Лечение таких больных, как правило, эндоскопическое: оно состоит в папиллосфинктеротомии с последующим извлечением паразита из желчного и/или панкреатического протока.

M. Del Chiaro et al. (Швеция) оценили клиническое значение диагностических ошибок при кистозных опухолях ПЖ. Авторы обследовали

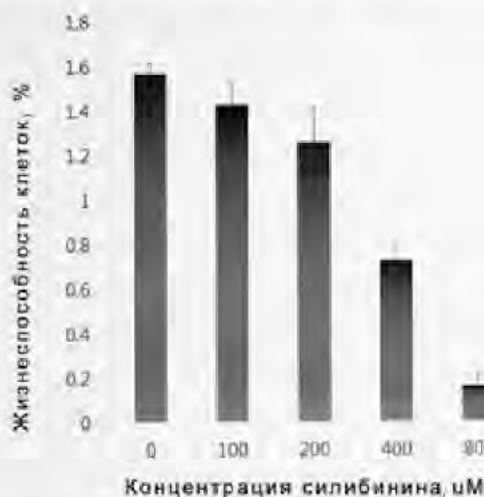


Рис. 1. Зависимость жизнеспособности клеток аденокарциномы ПЖ от концентрации силибинина в инкубационной среде.



Рис. 2. Частота правильных и ошибочных диагнозов по результатам гистологического исследования операционного материала при кистозных опухолях ПЖ.



Рис. 3. Селективная ангиография верхней мезентериальной артерии. Стрелкой показана гемангиома ПЖ.

141 больного, прооперированного по поводу кистозных опухолей ПЖ. Гистологическое исследование подтвердило предоперационный диагноз в 61% случаев. У 13 больных (9,2%) хирургическое лечение было избыточным. Чаще клинические ошибки имели место при серозных кистозных опухолях ПЖ, несколько реже — при внутрипротоковой слизистой неоплазии (IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm — внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль)) (рис. 2). Это исследование представляет интерес в отношении того, что серозные кистозные опухоли ПЖ имеют очень низкий потенциал малигнизации, в то время как IPMN, напротив, склонны к малигнизации. В связи с этим, совершенствование предоперационной диагностики имеет принципиальное значение.

Редчайшее клиническое наблюдение гемангиомы ПЖ, подтвержденной при гистологическом исследовании резецированной части органа, представили T. Shibata et al. (Япония). У больного в течение пяти лет выявляли стабильное по размерам очаговое образование в области перехода головки в тело ПЖ. При проведении селективной целиакографии и ангиографии верхней мезентериальной артерии (рис. 3) заподозрена гемангиома. После операции диагноз был подтвержден.

Особый интерес у участников Конгресса вызвала лекция проф. M. Tanaka (Япония) о современных подходах к диагностике, классификации, лечению IPMN. Обсуждались также вопросы усовершенствования международного консенсуса по диагностике и лечению IPMN, которая является внутрипротоковой опухолью ПЖ с высоким цилиндрическим эпителием, содержащим муцин, с папиллярными разрастаниями или без них, поражающей главный панкреатический проток (MD-IPMN) и/или его ветви (BD-IPMN). Как было отмечено выше, IPMN имеет высокий риск малигнизации, особенно MD-IPMN. При решении вопроса о тактике наблюдения и лечения необходимо учитывать степень дисплазии протокового эпителия, которая может быть низкой, высокой (рак *in situ*), вплоть до инвазивного рака. Кроме того, следует учитывать типы дисплазии: желудочный тип (легкая/низкая степень атипии); кишечный тип (умеренная или выраженная/высокая степень атипии); панкреатобилиарный тип (выраженная/ высокая степень

атипии); онкотип (выраженная/высокая степень атипии).

С программной лекцией об основных положениях Немецкого консенсуса по хроническому панкреатиту (ферментная терапия и питание) выступил проф. M. Lerch (Германия). Докладчик осветил следующие принципиальные позиции:

— хронический панкреатит (ХП) — прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание ПЖ, которое характеризуется необратимыми структурными изменениями, в результате которых развивается экзокринная и/или эндокринная недостаточность ПЖ. Структурные изменения включают неравномерный фиброз и диффузную или очаговую деструкцию, потерю ацинарных и островковых клеток, воспалительную инфильтрацию и изменения протоков ПЖ;

— типичные осложнения: псевдокисты, стеноз панкреатических протоков и двенадцатиперстной кишки, мальнутриция, хроническая боль;

— первым симптомом нередко является абдоминальная боль;

— ХП — фактор риска рака ПЖ;

— ХП снижает продолжительность и качество жизни;

— основные симптомы ХП:

- боль, стеаторея, похудание;
- боль — рецидивирующая опоясывающая, часто сочетается с болью в пояснице;
- стеаторея — экскреция более 7 г жира в сутки как результат мальабсорбции;
- похудание — потеря более 20% массы тела.

В течении ХП выделяют три стадии (рис. 4).

В качестве скринингового метода диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ целесообразно использовать фекальный эластазный тест. Он имеет относительно невысокую стоимость, предполагаются несложные условия хранения материала, отсутствие необходимости отмены ферментных препаратов перед исследованием. Важно, что при низких показателях фекальной эластазы-1 имеет место стеаторея (т. е. тест информативен при тяжелой панкреатической недостаточности) (рис. 5), а также корреляция между результатами этого исследования и уровнем метаболита витамина D в крови (рис. 6).

Согласно Немецкому консенсусу, ферментные препараты назначаются в соответствии с активностью липазы: начальная доза — 2-40 тыс. Ph.U. на основной прием пищи и 10-20 тыс. Ph.U. на промежуточный прием пищи; при недостаточном эффекте необходимо удвоить или утроить дозу; при резистентности к ферментной терапии следует добавить ингибитор протонной помпы.



Рис. 4. Стадии течения ХП и динамика основных клинических проявлений заболевания.

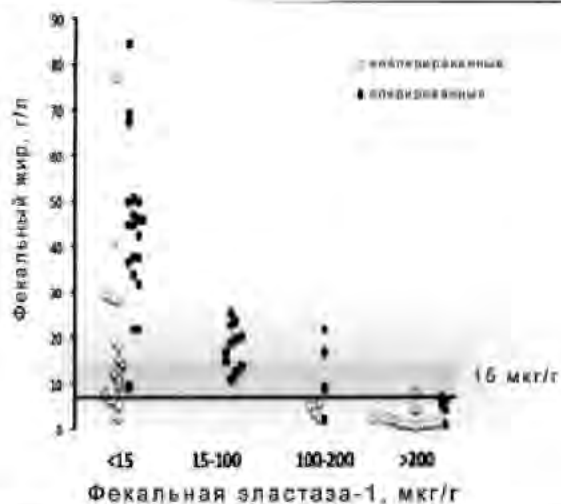


Рис. 5. Взаимосвязь между результатами фекального эластазного теста и стеатореей при ХП.

Проф. М. Lerch представила алгоритм ферментной заместительной терапии, сформулированный в Немецком консенсусе (рис. 7).

Особое внимание проф. М. Lerch уделил диете, которую следует назначать больным ХП. Основные положения питания при ХП состоят в следующем:

- пациенты должны получать нормальный рацион при условии адекватной заместительной терапии;
- необходимо компенсировать дефицит витаминов (А, D, E, К) и микроэлементов;
- нельзя рекомендовать уменьшение количества жиров по сравнению с нормой;
- необходимо принимать пищу 4-6 раз в день малыми порциями;
- рекомендовано сбалансированное питание с достаточной калорийностью с учетом вкусов больного;
- нет доказательств о необходимости назначения специальной панкреатической диеты.

R. Vijay et al. (США) выдвинули гипотезу о липотоксичности ненасыщенных жирных кислот, которая ухудшает исход ОП при ожирении. В патогенезе более тяжелого течения ОП у больных с ожирением большое значение придается дисбалансу адипокинов, источником которых является висцеральный жир, а также адипоциты, локализующиеся непосредственно в ткани ПЖ (рис. 8). В последнее время особое внимание уделяется висфатину. Однако, по мнению докладчика, велика и роль липотоксичности ненасыщенных жирных кислот (рис. 9).

N. J. Zyromski (США) рассказал о современных представлениях о значении панкреатического жира в развитии и прогрессировании аденокарциномы ПЖ и выдвинул собственную гипотезу (рис. 10).

Интерес участников Конгресса вызвал доклад К. Furukawa (Япония) об эффектах периоперативного иммунного питания после панкреатодуоденэктомии. Автор провел исследование эффективности смеси Imraft, которая включает: аргинин (стимуляция репарации и иммуномодуляции); РНК (источник пиримидинов и пуринов для модуляции иммунитета); омега-3 жирные кислоты (стимуляция иммунитета, подавление стрессовой реакции). Были сделаны следующие выводы о том, что преоперативное и постоперативное иммунное питание:

- улучшает результаты оперативного лечения;
- уменьшает риск послеоперационных осложнений и их тяжесть;

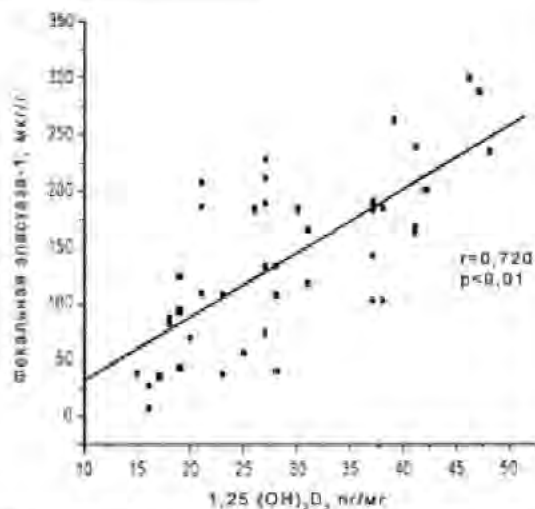


Рис. 6. Взаимосвязь между результатами фекального эластазного теста и уровнем метаболита витамина D в крови при ХП.

— уменьшает частоту бактериальных осложнений и стоимость лечения;

- оказывает иммунометаболическое действие;
- уменьшает риск послеоперационной стрессовой иммуносупрессии.

Мне была оказана большая честь и поручено прочитать лекцию о заместительной ферментной терапии больным, перенесшим оперативные вмешательства на ПЖ и других органах пищеварения. Патофизиологические изменения после резекции ПЖ сводятся к следующему:

- Изменения физиологии желудка:
  - нарушение фундальной релаксации из-за исчезновения антрофундального и дуодено-фундального рефлексов;
  - нарушение нервной стимуляции панкреатической секреции из-за отсутствия фундальной релаксации.
- Изменения физиологии двенадцатиперстной кишки:
  - снижение холецистокининовой стимуляции панкреатической секреции;
  - вторичные нарушения из-за резекции двенадцатиперстной кишки.
- Изменения физиологии ПЖ:
  - резекция ПЖ и ее основное заболевание приводят к снижению секреции;
  - нарушения, связанные с изменением взаимоотношений с желудком и ДПК.
- Нарушения пищеварения:
  - изменения топографических взаимоотношений приводят к асинхронизму между эвакуацией из желудка и секрецией желчи, панкреатического сока;
  - после резекции желудка крупные и трудноперевариваемые частицы поступают в просвет тощей кишки.

Как результат патофизиологических механизмов, мальдигестия после резекции ПЖ и/или желудка развивается в 80% случаев. Значительно реже она формируется после дуоденум-сохраняющих резекций ПЖ. Обращает на себя внимание высокий риск патологических переломов, особенно переломов бедра не только после резекции ПЖ, но и после гастрэктомии. После резекции желудка по Бильрот I риск панкреатической недостаточности низкий, т. к. дуоденальный пассаж не изменен. После

резекции желудка по Бильрот II риск панкреатической недостаточности высокий — 64-70% («слепая петля», отсутствие холецистокининовой стимуляции).

Я также доложила о результатах Северо-Европейского исследования «Заместительная ферментная терапия при экзокринной недостаточности ПЖ», проведенного E. Sikkens et al. (Нидерланды). Понятно, что основное лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ — ферментные препараты. Что усложняет это лечение?

- Время приема препарата различно.
- Разнообразие больных: остаточная функция ПЖ, количество принимаемого с пищей жира, различные дозы ферментных препаратов.
- Нет практических рекомендаций.

**Цель** Северо-Европейского исследования: оценить адекватность лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ в Нидерландах и Германии.

**Методы:** анонимный опрос Датской и Немецкой ассоциацией больных с патологией ПЖ.

**Вопросы:** прием ферментных препаратов, консультация диетолога, диетические ограничения, клинические проявления панкреатической недостаточности.

Были включены все больные, принимающие ферментные препараты по поводу панкреатической недостаточности. В исследование вошли 182 больных: 137 (75%) — ХП, 45 (25%) — рак ПЖ (до и после операции).

**Получены следующие результаты:**

- обращение к диетологу: ХП 25%, рак ПЖ 44%;
- обращение к диетологу: 35% оперированных больных, 21% неоперированных больных;
- диетические ограничения: ХП 67%, рак ПЖ 64%;
- диетические ограничения: 59% оперированных больных, 71% неоперированных больных;
- симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ: 58% оперированных больных, 57% неоперированных больных.

**Выводы:**

- недостаточно часто устраняются симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ;
- редкое обращение к диетологу;
- рекомендации диетолога не влияют на дозу ферментных препаратов и питание больных;
- недостаточные дозы ферментных препаратов.

Больные не всегда выполняют рекомендации врача в отношении дозы ферментного препарата.

Больным с постоперационной мальдигестией,

согласно рекомендациям проф. J. E. Domínguez-Muñoz (Испания), необходимо назначать адекватные дозы Креона: 40-50 тыс. Ph.U. на основной прием пищи и 20-25 тыс. Ph.U. на промежуточный прием пищи.

В своей лекции я также рассказала об итогах двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования C. M. Seiler et al. (Германия), посвященного эффективности и безопасности минимикросфер панкреатина 25 000 при внешнесекреторной недостаточности после резекции ПЖ. В обследование были включены 58 больных, которые были рандомизированы на 2 группы. 32 больных получали Креон 25 000 по 3 капсулы на основной прием пищи (3 раза в день) и по 2 капсулы на промежуточный прием пищи (3 раза в день). Основная часть исследования состояла из двойной слепой фазы (7 дней) и открытой фазы (51 неделя, во время которых все больные получали Креон). Исследование проведено с апреля 2008 г. по июль 2011 г. в 17 центрах в Болгарии, Германии, Венгрии и Италии. Имело место значительное увеличение коэффициентов абсорбции жира и белка в группе Креона за период от начала до окончания двойной слепой фазы, тогда как в группе плацебо достоверной динамики показателей не было (рис. 11). Оба коэффициента оставались стабильными в течение открытой фазы. В открытой фазе достигнуто достоверное уменьшение частоты стула (рис. 12). Лечение хорошо переносилось больными, а частота побочных эффектов была низкой и сравнимой в обеих группах.

Свою лекцию я завершила алгоритмом лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, разработанным в 2013 г. проф. J. E. Domínguez-Muñoz (Испания) (рис. 13).

Большой интерес представлял симпозиум по аутоиммунному панкреатиту, на котором проводился разбор трех сложных клинических случаев, причем в разборе принимали участие четыре профессора, занимающихся этой проблемой, и все слушатели.

Критический анализ «Международный консенсус по диагностике аутоиммунного панкреатита — есть ли возможность оптимизации?» провел проф. M. Lerch. Он выделил следующие практические проблемы в отношении аутоиммунного панкреатита (АИП):

- АИП — редкое, очень редкое заболевание, если больные неазиатского происхождения;
- значительно чаще встречаются атипичные, а не классические случаи;
- дифференциальная диагностика между

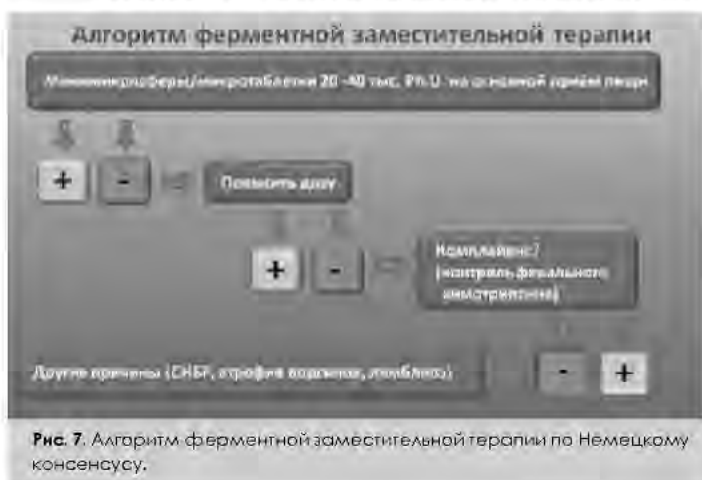


Рис. 7. Алгоритм ферментной заместительной терапии по Немецкому консенсусу.

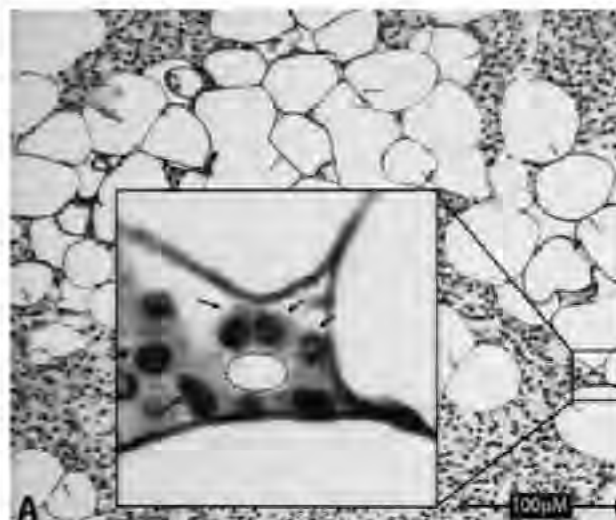


Рис. 8. Адипоциты в ПЖ (окраска на маркер адипоцитов перилипин).

очаговыми изменениями при АИП и раком ПЖ нечеткая → необходим курс стероидной терапии ex juvantibus 2 недели;

- необходимы новые надежные биомаркеры АИП;
- рецидивы развиваются часто, но рецидив не означает, что было назначено неправильное лечение;

- нет согласия по дозе кортикостероидов: в Европе — 1 мг/кг, в Японии — 0,5 мг/кг; не доказаны преимущества иммунодепрессантов и биологических препаратов;

- в настоящее время не существует надежных лабораторных тестов для диагностики АИП: Ig G4 и аутоантитела могут быть нормальными — на этом основании не уходите от правильного диагноза;

- для диагностики АИП II типа необходима полноценная пункционная биопсия ПЖ под контролем эндосонографии;

- изменения панкреатических и желчных протоков при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии имеют невысокую ценность для диагностики; информативность магнитно-резонансной холангиопанкреатографии не уточнена.

Обсуждалось практическое значение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии с введением секретина для диагностики панкреатической недостаточности (L. Frulloni, Италия). В настоящее время принята следующая трактовка результатов. Через 10 минут после введения секретина:

- тяжелая панкреатическая недостаточность — заполнена только луковица двенадцатиперстной кишки;
- умеренная панкреатическая недостаточность — заполнение до нижнего изгиба;
- норма — заполнение за нижним изгибом.

D. I. Conwell (США) рассказал о предсказательной ценности функционального эндоскопического теста для диагностики ХП: позитивная предсказательная ценность — 45%, негативная предсказательная ценность — 97%.

D. K. Lee (Южная Корея) рассказал об основаниях для выбора эндоскопического или хирургического лечения при протоковых стриктурах и панкреолитиазе. Основные выводы:

- вначале эндоскопическое лечение;
- недостаточная эффективность эндоскопического лечения → хирургия;
- не спешите с хирургическим лечением (стратегия Step up);
- возможность проведения хирургического лечения зависит от состояния пациента;



Рис. 9. Гипотеза роли липотоксичности ненасыщенных жирных кислот в ухудшении исхода ОП при ожирении.

- хирургическое лечение облегчает боль на более длительный срок, чем эндоскопическое лечение;
- при необходимости хирургическое лечение может быть первым;
- гибкий подход с учетом всех особенностей клинической ситуации с последующим «балансированием».

Отдельный симпозиум был посвящен внешнесекреторной недостаточности ПЖ. На симпозиуме лекцию прочитал проф. J. E. Domínguez-Muñoz. Особое внимание было обращено на тот факт, что при мальнутриции выше частота рецидивов ХП, а также частота госпитализации, что подтверждается результатами исследования B. S. Sandhu et al. (рис. 14а, б).

Действительно, один из патогенетических вариантов боли у больных ХП объясняется именно панкреатической недостаточностью (рис. 15). У таких пациентов эффективными в купировании боли оказываются именно двухфазочные минимикросферические ферментные препараты (Креон).

В рамках Конгресса состоялась встреча Совета Международной Ассоциации Панкреатологов, на которой обсуждалась перспектива работы Ассоциации, в т. ч. первые шаги в организации встречи Европейского Клуба Панкреатологов в Киеве в 2016 г. Уже оформлен сайт нашей встречи (erc2016.com), который будет постепенно дополняться. С удовольствием примем пожелания по оформлению сайта!

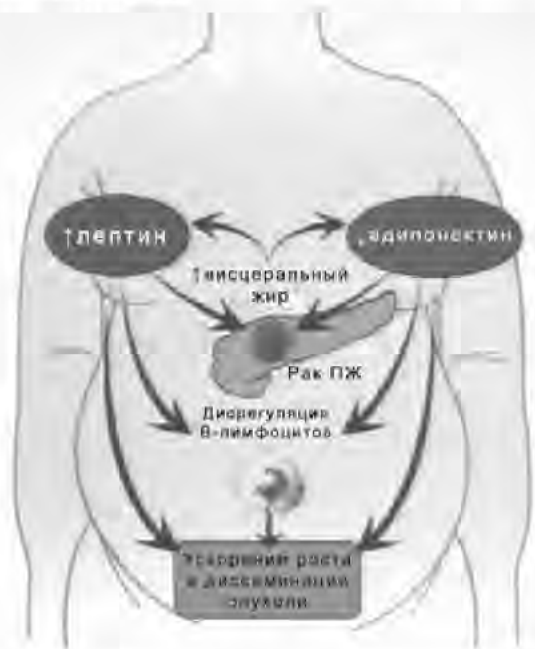


Рис. 10. Гипотеза значения панкреатического жира в развитии и прогрессировании аденокарциномы ПЖ.

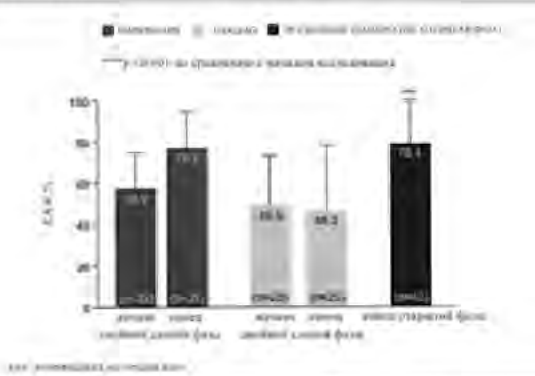


Рис. 11. Динамика коэффициента абсорбции жира.

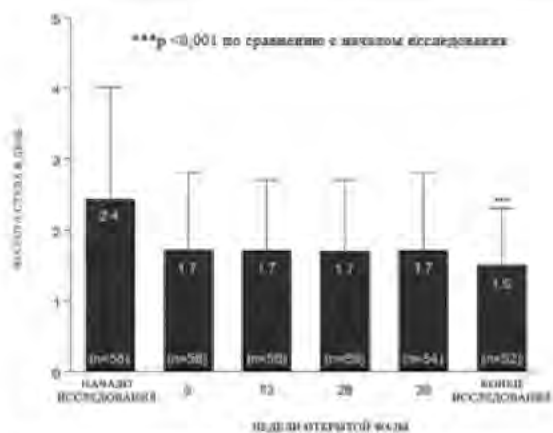


Рис. 12. Динамика частоты стула.

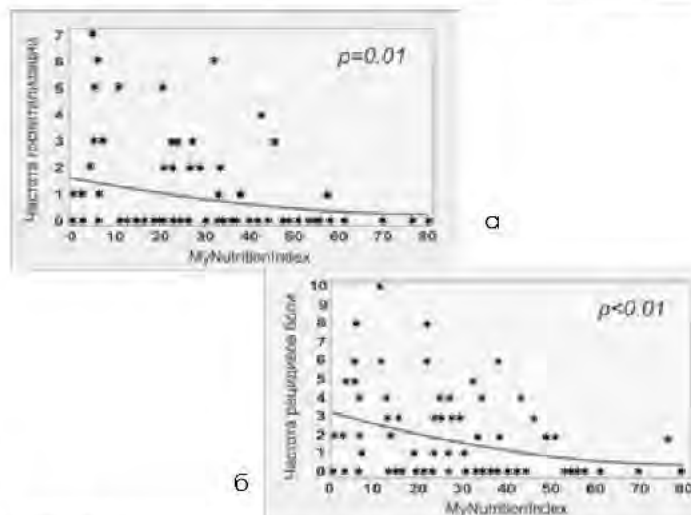


Рис. 14. Зависимость индекса мальнутриции и частоты госпитализаций (а), индекса мальнутриции и частоты рецидивов (б).



Рис. 13. Алгоритм лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) в 2013 г. (по J. E. Dominguez-Muñoz, 2013). СИБР — синдром избыточного бактериального роста.



Рис. 15. Патогенез панкреатической боли у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Литература

1. Integrated Approaches to the Pancreas: Basic Science and Cutting-edge Practice. — Joint Meeting of the International

Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association, Seoul, Korea, September 4-7. — 2013. — 243 p.

УДК 616.37

**НОВОСТИ МИРОВОЙ ПАНКРЕАТОЛОГИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ СОВМЕСТНОЙ ВСТРЕЧИ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ ПАНКРЕАТОЛОГОВ И КОРЕЙСКОЙ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ АССОЦИАЦИИ, ЮЖНАЯ КОРЕЯ, СЕУЛ, 4-7 СЕНТЯБРЯ 2013 Г.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

УДК 616.37

**НОВИНИ СВІТОВОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ СПІЛЬНОЇ ЗУСТРІЧІ МІЖНАРОДНОЇ АСОЦІАЦІЇ ПАНКРЕАТОЛОГІВ І КОРЕЙСЬКОЇ ПАНКРЕАТОБІЛІАРНОЇ АСОЦІАЦІЇ, ПІВДЕННА КОРЕЯ, СЕУЛ, 4-7 ВЕРЕСНЯ 2013 Р.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

**NEWS OF THE WORLD PANCREATOLOGY (ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE JOINT MEETING OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF PANCREATOLOGY AND KOREAN PANCREATOBILIARY ASSOCIATION, SOUTH KOREA, SEOUL, SEPTEMBER 4-7, 2013)**

N. B. Gubergričs, N. V. Byelyayeva  
Donetsk National Medical University  
n. a. M. Gorky, Ukraine

**Ключевые слова:** панкреатология, панкреатит, рак поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, лечение

В статье представлен обзор результатов совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, описаны основные достижения в области диагностики и лечения панкреатитов, рака поджелудочной железы. Особое внимание уделено лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, диагностике аутоиммунного панкреатита, а также патогенезу панкреатитов у больных с ожирением.

**Ключові слова:** панкреатологія, панкреатит, рак підшлункової залози, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, лікування

У статті представлено огляд результатів спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів і Корейської панкреатобіліарної асоціації, описано основні досягнення у галузі діагностики і лікування панкреатитів, раку підшлункової залози. Особливу увагу приділено лікуванню зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, діагностиці аутоімунного панкреатиту, а також патогенезу панкреатитів у хворих із ожирінням.

**Key words:** pancreatology, pancreatitis, pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, treatment

Article presents an overview of the results of the Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Korean Pancreatobiliary Association, describes the main achievements in the field of diagnosis and treatment of pancreatitis, pancreatic cancer. Particular attention is paid to the treatment of exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics of autoimmune pancreatitis, as well as the pathogenesis of pancreatitis in patients with obesity.