

# Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>,  
Э. В. Бережная<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

<sup>2</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

Факты в тысячу раз важнее слов.

И. П. Павлов [2]

Современная панкреатология, как и вся медицина, должна основываться на результатах доказательных исследований. Путь к истине в медицине лежит через высокодоказательные исследования. Настоящий обзор посвящен данным современных доказательных исследований в области патологии поджелудочной железы (ПЖ) и продолжает аналогичный обзор, опубликованный в 2017 году [1].

Высший уровень доказательности — это метаанализ. В 2017 г. и в начале 2018 г. опубликованы результаты 22 новых метаанализов в области панкреатологии. Большая часть из них включает рандомизированные клинические исследования, сравнивающие различные хирургические методы лечения и посвященные раку ПЖ. Нас интересовали исследования, касающиеся патогенеза, течения, диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП), поэтому мы провели поиск литературных данных среди англоязычных публикаций, опубликованных в 2017–2018 гг. по следующим ключевым словам: ХП, заместительная ферментная терапия (ЗФТ), препараты в форме минимикросфер, применение у человека. Поиск осуществляли в самых крупных и известных электронных базах данных: AdisInsight: Safety Reports, Allied & Complementary Medicine™, Analytical Abstracts, BIOSIS Previews®, Embase®, EMCare®, International Pharmaceutical Abstracts, MEDLINE®, PubMed, ToxFile®.

Оказалось, что доказательные исследования в области панкреатологии последних лет распределяются по следующим направлениям:

- протеомные исследования — поиск новых серологических маркеров панкреатитов и фиброза ПЖ;
- совершенствование методов визуализации ПЖ;
- экспериментальные исследования с изучением

новых генетических факторов — предикторов заболеваний ПЖ, включая сахарный диабет, различных рисков развития ХП и внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ).

Изложим результаты заинтересовавших нас исследований, опубликованных за указанный период времени, в зависимости от изучаемого направления: патогенетические механизмы возникновения ХП и ВНПЖ, новые способы диагностики и лечения указанных состояний.

## Патогенетические механизмы

Чрезвычайный интерес для понимания патогенеза ХП имеют результаты метаанализа о частоте возникновения и роли синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при ХП [27]. Авторы этой работы выполнили метаанализ и систематический обзор, пытаясь установить связь между появлением СИБР и симптомами ХП, а также нутритивным статусом пациентов. По результатам 9 исследований (n = 336), частота возникновения СИБР при ХП составила 36% (95% доверительный интервал (ДИ) 17–60%). Риск СИБР при наличии ХП возрастал в 4,1 раза по сравнению с контролем (95% ДИ 1,6–10,4). Чёткая взаимосвязь СИБР с симптомами ХП не зафиксирована, но установлено, что коррекция СИБР способствовала улучшению клинического состояния больных ХП.

Подобной проблеме посвящён систематический обзор, раскрывший потенциальную роль микробиоты пищеварительного тракта в возникновении патологии ПЖ [18]. Авторами проанализированы 2833 статьи, опубликованные на протяжении 1940–2017 гг. Оказывается, больным ХП свойственны количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и увеличение численности

*Enterobacteriaceae*. Наличие сопутствующих заболеваний сказывалось на составе микробиоты: у больных ХП без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacteria* возрастала при отсутствии ВНПЖ. Только в одном исследовании зафиксировано увеличение числа *Enterococcus* и снижение популяции *Bifidobacterium* при остром панкреатите. Для рака ПЖ характерно уменьшение численности *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* и увеличение количества *Porphyromonas gingivalis* и *Granulicatella adiacens*. Полученные данные требуют дальнейшего анализа для определения дальнейшей тактики и возможных способов коррекции указанных изменений.

По-прежнему публикуется большое количество работ, посвящённых генетическим аспектам заболеваний ПЖ, в частности ХП. Особое внимание уделяется мутации гена карбоксилэстеразы [23]. Этот фермент гидролизует в двенадцатиперстной кишке жиры, сложные эфиры холестерина и жирорастворимые витамины. Некоторые мутации ассоциируются с экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ, стеатозом ПЖ.

V. K. Singh et al. (2017) выполнили систематический обзор литературы, посвященный определению риска возникновения ВНПЖ при разных заболеваниях [12]. ВНПЖ является одной из самых важных причин нарушения пищеварения и возникновения мальабсорбции, она может быть следствием заболевания ПЖ (первичная ВНПЖ) или вторичного нарушения экзокринной функции ПЖ при исходном нарушении работы других органов (вторичная ВНПЖ). Помимо муковисцидоза и ХП, ВНПЖ развивается при раке ПЖ, некоторых метаболических заболеваниях (сахарном диабете), нарушении гормональной стимуляции экзокринной функции ПЖ (целиакии) и воспалительных заболеваниях кишечника. ВНПЖ возникает после хирургических вмешательств на пищеварительном тракте (47–100%), ее диагностируют у большинства больных раком ПЖ (66–92%), сахарным диабетом 1-го (26–57%) и 2-го (20–36%) типа, целиакией (80%). Частота ВНПЖ при воспалительных заболеваниях кишечника колеблется от 14% до 74%. Авторы подчеркнули наличие настоящей необходимости в проведении доказательных клинических исследований для оценки эффективности и безопасности ЗФТ при различных заболеваниях, сопровождающихся ВНПЖ.

## Диагностика

### Клинические особенности

Один из популяционных анализов (со средней длительностью наблюдения 10 лет) был посвящён изучению естественного течения ХП [17]. Средний возраст диагностики ХП составил 56 лет; при этом данное заболевание чаще диагностировали у мужчин (56%). Несмотря на то, что подавляющее большинство больных (76%) жаловалось на выраженную абдоминальную боль, только 33% пациентов нуждались в инвазивном вмешательстве: эндоскопические и хирургические вмешательства выполнены, соответственно, в 23% и 11% случаев. При сравнении

особенностей течения алкогольного и неалкогольного ХП оказалось, что абдоминальная боль достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще беспокоила пациентов, злоупотребляющих алкоголем (87% vs 65%, соответственно), им было свойственно рецидивирующее течение острого панкреатита (44% vs 23%), частое формирование псевдокист (41% vs 16%), высокая суммарная частота развития экзокринной недостаточности (60% vs 21%) и большая частота госпитализаций в течение года после диагностики ХП (0,79 vs 0,25). Совокупный риск развития сахарного диабета, кальцификации ПЖ, выполнения хирургических вмешательств и показатель общей выживаемости при алкогольном ХП оказались сопоставимыми с таковыми при неалкогольном ХП.

Крупное популяционное исследование по изучению этиологии, клиники и эффективности лечения ХП ( $n = 521$ ) в Северной Америке проведено J. Romagnuolo et al. (2016) [4]. Почти половина обследованных пациентов являлись лицами женского пола (45%). Алкогольная этиология ХП оказалась совершенно нетипичной для женщин по сравнению с мужчинами (30% vs 58,5%, соответственно;  $p < 0,05$ ), представительницы слабого пола чаще страдали идиопатическим (32% vs 18%), обструктивным (12% vs 2,4%), генетически обусловленным (12,8% vs 7,3%) ХП. Другие характеристики (особенности абдоминально-болевого синдрома, морфологические данные, выраженность экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, частота инвалидизации, обусловленной ХП, эффективность различных методов лечения) не имели достоверных гендерных различий. Сфинктеротомия чаще выполнялась у женщин, чем у мужчин (билиарная: 33% vs 24%, соответственно; панкреатическая: 38% vs 28%;  $p < 0,05$ ), тогда как представители сильного пола чаще перенесли операции по поводу кист/псевдокист ПЖ (6,6% vs 2,6%, соответственно;  $p = 0,02$ ).

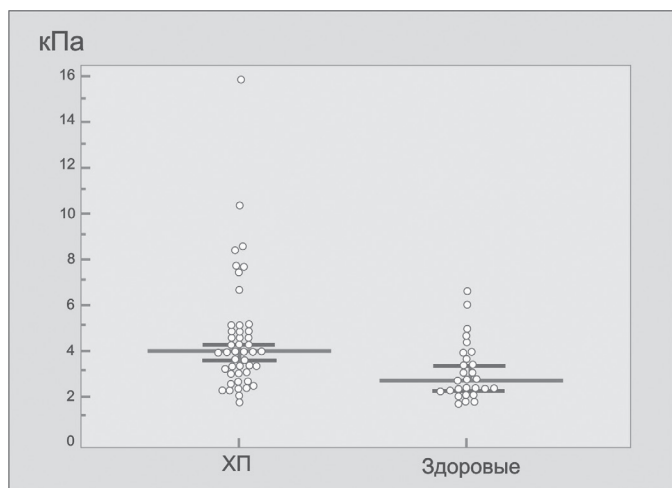
### Инструментальная диагностика

Проведен целый ряд исследований, оценивавших информативность различных диагностических методов при патологии ПЖ. Исследование H. C. Oh et al. (2017) [13] посвящено диагностическому значению снижения активности амилазы и липазы крови в диагностике ХП. В соответствии с дизайном работы обследованы пациенты с некальцифицирующим ( $n = 99$ ) и кальцифицирующим ( $n = 112$ ) ХП, а также практически здоровые лица ( $n = 170$ ). У пациентов с некальцифицирующим ХП средняя концентрация амилазы крови составила 34,0 Ед/л (24,5–49,0 Ед/л), липазы крови — 19,0 Ед/л (9,0–30,0 Ед/л), у больных кальцифицирующим ХП, соответственно, — 30,0 Ед/л (20,0–40,8 Ед/л) и 10,0 Ед/л (3,0–19,0 Ед/л), тогда как у здоровых лиц значения этих показателей были равны 47,0 Ед/л (39,8–55,3 Ед/л) и 25,0 Ед/л (18,0–35,0 Ед/л), соответственно. Пограничный уровень, ниже которого можно дифференцировать некальцифицирующий ХП от нормы, определен в 40 Ед/л для амилазы и 20 Ед/л для липазы; отличить кальцифицирующий ХП от нормального состояния можно при уровне амилазы и липазы ниже 38 Ед/л и 15 Ед/л, соответственно. Положительное и отрицательное

предсказательное значение низких концентраций указанных ферментов составило, соответственно, 37,4% и 88,8%; 66,1% и 70,9%.

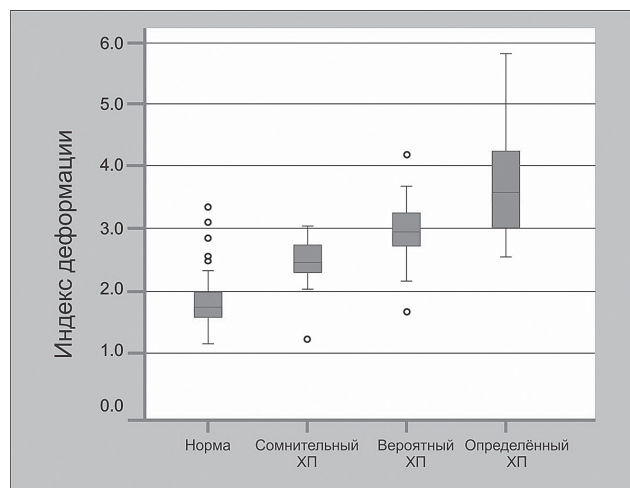
Представлены результаты метаанализа и систематического обзора, сравнивавшего информативность эндосонографии и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии при идиопатическом остром панкреатите [5]. Анализ данных 34 исследований (n = 2338) показал, что информативность эндосонографии в определении этиологии заболевания составляет 64%, а холангиопанкреатографии — 34% (p < 0,001). Сравнив диагностическую ценность этих методик в различных подгруппах (в зависимости от этиологии панкреатита), авторы исследования установили, что при остром билиарном панкреатите и ХП большую значимость приобретает эндосонография (p < 0,001), а при pancreas divisum — магнитно-резонансная холангиопанкреатография (p < 0,001).

Попытка связать данные эндосонографии и эластографии ПЖ со степенью тяжести ХП предпринята в рандомизированном исследовании, что необходимо для определения критериев различных стадий фиброза ПЖ, аналогично критериям, используемым для диагностики фиброза печени [16]. Эластография ПЖ и печени выполнена 52 больным ХП и 42 здоровым волонтерам. Доказано, что при ХП плотность ПЖ значительно превышает таковую у здоровых лиц — (4,3 ± 2,4) кПа vs (2,8 ± 1,1) кПа, соответственно; p = 0,001 (рис. 1). Более значимое повышение плотности железы зафиксировано у пациентов с длительно существующим ХП, принимающих анальгетики, а также у больных со сниженной массой тела.

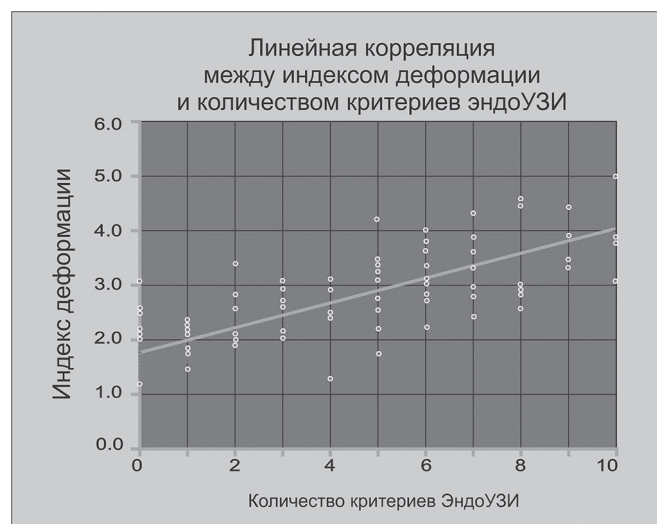


**Рис. 1.** Плотность ПЖ у больных ХП и здоровых лиц (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).

Кроме того, подтверждены результаты, опубликованные ранее J. Iglesias-Garcia et al. (2013) [21]: зафиксирована линейная зависимость между количеством эндосонографических критериев ХП и индексом деформации, представляющим собой отношение плотности ткани ПЖ обследуемого пациента к таковой у здорового человека (норма) (рис. 2); доказано повышение индекса деформации от сомнительного до определённого ХП в соответствии с классификацией M-ANNHEIM [25] (рис. 3).



**Рис. 2.** Линейная корреляция между количеством эндосонографических критериев ХП и индексом деформации (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).



**Рис. 3.** Повышение индекса деформации от сомнительного до определённого ХП (по R. Pozzi et al., 2017 [16]).

Чрезвычайно важны результаты метаанализа и систематического обзора, посвящённого анализу связи ХП и рака ПЖ [11]. Изучены результаты 13 рандомизированных исследований. Вероятность возникновения рака ПЖ у пациентов с ХП составила 16,16% (95% ДИ 12,59–20,73) для пациентов с подтвержденным раком ПЖ, который был выявлен в течение 2 лет после диагностики ХП. Риск развития рака ПЖ у больных ХП снижался при возрастании длительности наблюдения до 5 лет — 7,90 (95% ДИ 4,26–14,66) и достигал минимальных значений при 9-летнем периоде наблюдения — 3,53 (95% ДИ 1,69–7,38). Следовательно, пациенты с ХП нуждаются в тщательном скрининге рака ПЖ на протяжении, как минимум, 5 лет после диагностики ХП.

В систематическом обзоре и метаанализе вновь проведена оценка диагностической ценности различных визуализирующих методов исследования в диагностике ХП [6]. Метаанализ основывается на результатах 43 исследований, проведенных с участием больных ХП (n = 3460). Чувствительность эндоскопической

ретроградной холангиопанкреатографии оценена в 82% (95% ДИ 76–87%), она превышала аналогичное значение рутинной сонографии – 67% (95% ДИ 53–78%,  $p = 0,018$ ). Чувствительность эндосонографии, магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии составила, соответственно, 81% (95% ДИ 70–89%), 78% (95% ДИ 69–85%) и 75% (95% ДИ 66–83%); указанные показатели статистически не отличались друг от друга. Сравнение показателей специфичности продемонстрировало сопоставимость исследований: эндосонография – 90% (95% ДИ 82–95%), ретроградная холангиопанкреатография – 94% (95% ДИ 87–98%), компьютерная томография – 91% (95% ДИ 81–96%), магнитно-резонансная томография – 96% (95% ДИ 90–98%), трансабдоминальная сонография – 98% (95% ДИ 89–100%). Выбор метода визуализации следует проводить с учетом степени инвазивности исследования, его доступности в конкретном лечебном учреждении, стоимости, а также опыта врача.

## Лечение

В 2017 г. опубликованы первые унифицированные Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП, которые являются результатом продолжительной 3-летней работы европейских экспертов, в том числе – ведущих украинских специалистов [28]. В этом документе детально освещены все аспекты диагностики и лечения ХП.

## ЗФТ

На наш взгляд, самыми важными для практикующих гастроэнтерологов являются нюансы проведения ЗФТ при ВНПЖ. Учитывая значение этого вопроса, повторим соответствующие этому аспекту положения из нашей статьи, опубликованной в прошлом году [28].

Безусловно, всеми необходимыми качествами и преимуществами обладает минимикросферический ферментный препарат Креон, который уже несколько десятилетий сохраняет за собой право быть «золотым стандартом» ЗФТ во всем мире.

- *Вопрос 4.2-1: Какие показания к назначению ЗФТ при ХП?*

*Положение 4.2-1: Заместительная терапия показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная).*

- *Вопрос 4.2-2: Какие ферменты являются препаратами выбора?*

*Положение 4.2-2: Покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером менее 2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм могут быть также эффективны, но научные доказательства их результативности при ХП ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют (уровень доказательности – 1В; степень согласия экспертов – сильная).*

*Комментарии.* Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивания с пищей; 2) эвакуации из желудка с пищей; 3) смешивания с дуоденальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрого высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке. Было показано, что минимикросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются из желудка одновременно с пищей и имеют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами размером 1,8–2,0 мм, которые тем не менее работают удовлетворительно.

- *Вопрос 4.2-3: Как следует назначать ферментные препараты?*

*Положение 4.2-3: Ферментные препараты следует распределять между основными и промежуточными приемами пищи (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная).*

- *Вопрос 4.2-4: Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ, обусловленной ХП?*

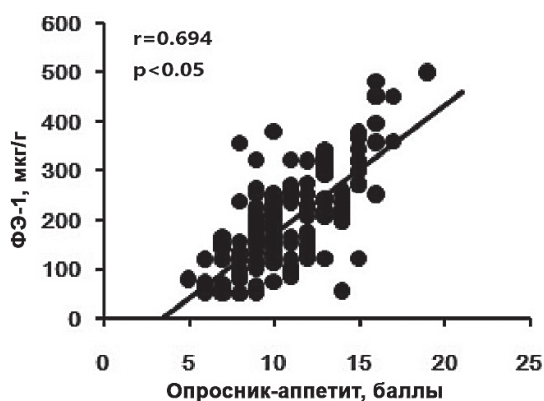
*Положение 4.2-4: Минимальная доза липазы составляет 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный прием пищи (уровень доказательности – 1А; степень согласия экспертов – сильная). Самые последние и хорошо методологически построенные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали эффективность ЗФТ ВНПЖ с применением минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 40 000 до 80 000 ЕД липазы на каждый основной прием пищи и в половинной дозе на каждый промежуточный прием пищи на один перекус.*

*Вопрос 4-2.5: Как оценивать эффективность ЗФТ ВНПЖ?*

*Положение 4-2.5: Об эффективности ЗФТ ВНПЖ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение коэффициента абсорбции жира или <sup>13</sup>С-смешанные триглицериды) параллельно с приемом ферментных препаратов. (уровень доказательности – 1В; степень согласия экспертов – сильная).*

*Комментарии.* Несмотря на то, что исчезновение клинических симптомов мальабсорбции обычно считается самым важным критерием успеха ЗФТ ВНПЖ, что связано с улучшением качества жизни, более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса. Подтверждена концепция контроля нормализации нутритивных параметров (и антропометрических, и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗФТ ВНПЖ.

Целый ряд высокодоказательных исследований, проведенных в 2017 г., был посвящен рассмотрению эффективности ЗФТ при ВНПЖ. Интересные данные получены в одном рандомизированном исследовании, в ходе которого наблюдали за состоянием больных с хронической недостаточностью кровообращения ( $n = 104$ ) и здоровых лиц ( $n = 20$ ). Изучались частота изменения показателей фекального эластазного теста, зависимость между ВНПЖ и степенью снижения аппетита, трофологическим статусом. Зафиксирована положительная корреляционная зависимость между результатами анкетирования, проведенного для оценки выраженности аппетита (Опросник-аппетит), и фекальной эластазой-1 (ФЭ-1) (рис. 4).



**Рис. 4.** Корреляция между результатами анкетирования, предназначенного для оценки аппетита, и ФЭ-1 (по T. Xia et al., 2017 [29]).

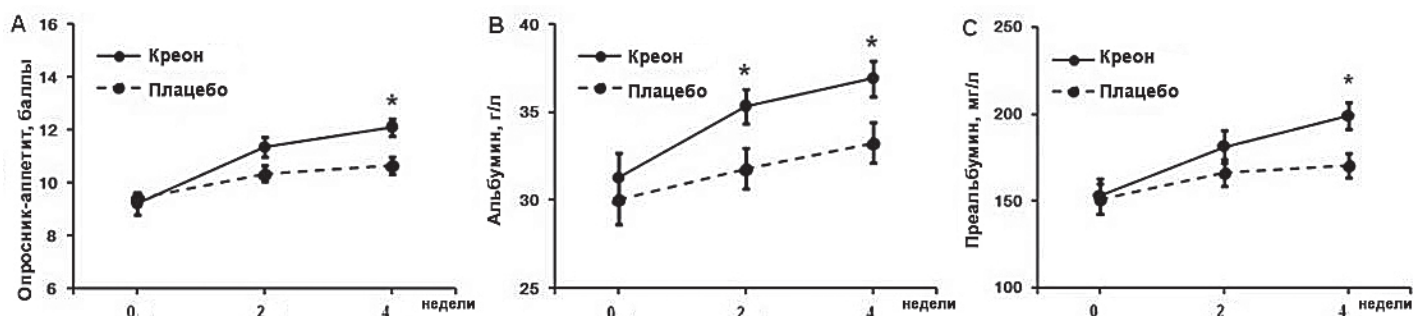
Пациентам со сниженной концентрацией ФЭ-1 назначали Креон 10 000 по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение месяца. Такое лечение способствовало достоверному улучшению аппетита, повышению содержания альбумина и преальбумина в сыворотке крови (рис. 5).

Авторы исследования резюмировали, что снижение аппетита при хронической недостаточности кровообращения частично связано с ВНПЖ, а заместительная терапия Креоном улучшает аппетит. Эти результаты предполагают наличие возможной патогенетической связи между снижением аппетита и развитием ВНПЖ при хронической недостаточности кровообращения. Необходимы дальнейшие

исследования для выяснения возможных патогенетических механизмов.

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Центральном госпитале Королевы Елизаветы (Майямы, США), было посвящено изучению эффективности и безопасности ЗФТ у детей в возрасте 6–60 месяцев с тяжелой мальнутрицией ( $n = 90$ ) [15]. Все дети получали стандартное лечение; дополнительно некоторым маленьким пациентам назначали 28-дневную ЗФТ. Прибавка массы тела у детей, получавших ферментные препараты, не превышала таковую в контрольной группе ( $15,3\% \pm 11,3\%$  vs  $13,7\% \pm 9,0\%$ , соответственно;  $p = 0,56$ ). Уровень смертности в группе детей, находившихся на ЗФТ, достоверно был ниже, чем контрольной группе ( $18,6\%$  vs  $37,8\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Дети, получавшие ЗФТ, чаще ( $p = 0,02$ ) выписывались из госпиталя, в отличие от пациентов, находившихся на стандартной терапии.

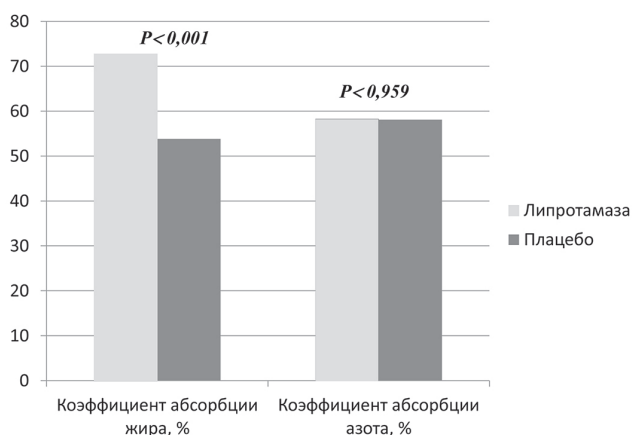
V. K. Singh (2017) проанализировал Кохрейновский обзор 13 рандомизированных исследований, посвященных определению эффективности и безопасности ЗФТ при муковисцидозе [26]. Подавляющее большинство больных муковисцидозом (85–90%) рождаются с ВНПЖ либо приобретают ее в раннем детском возрасте и нуждаются в пожизненной ЗФТ для минимизации мальдигестии и мальабсорбции. Чаще всего для ЗФТ используют препараты панкреатина. Большое значение имеет наличие энтеросолюбильной оболочки, которая предотвращает инактивацию ферментов в кислой среде желудка и растворяется в двенадцатиперстной кишке, обеспечивая высвобождение ферментов в «безопасной» среде с рН 5,0–5,5. Ферментный препарат должен иметь оптимальный размер частиц, который обеспечит его равномерное перемешивание с пищей и одновременное поступление с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку, что возможно только при использовании микросфер и минимикросфер панкреатина. В Кохрейновском обзоре показано, что минимикросферы с энтеросолюбильным покрытием оказывают большее влияние на клинические симптомы ВНПЖ по сравнению с препаратами, не имеющими кислотоустойчивой оболочки. Ферментные препараты следует принимать во время еды. Существует три потенциальные стратегии ВНПЖ. В настоящее время оптимальная стратегия пока не разработана, отчасти из-за того, что существует множество факторов,



**Рис. 5.** Влияние назначения Креона больным с хронической недостаточностью кровообращения и низким уровнем ФЭ-1 на исследуемые показатели (по T. Xia et al., 2017 [29]).

влияющих на физиологическую секрецию ПЖ, в т. ч. возраст, пол и особенности питания. Дозирование панкреатина, основанное на содержании жира в пище (500–4000 ЕД липазы на грамм жира), представляется логичным, но для большинства пациентов оно достаточно сложно. Возможным способом дозирования может быть подбор дозы панкреатина с учетом массы пациента (500–2500 ЕД/кг на основной прием пищи и половинная доза на промежуточный приём пищи у пациентов старше грудного возраста). Последняя стратегия основана на назначении фиксированной дозы панкреатина. Принимая во внимание тот факт, что во время еды секретруется примерно 480 000–960 000 ЕД липазы, а 5–10% от общего объема липазы требуется для предотвращения мальабсорбции, то следует назначать 50 000–100 000 ЕД липазы на основной прием пищи.

Среди новых ферментных препаратов неживотного происхождения, имеющих большой клинический потенциал, следует особо выделить Липротамазу, представляющую собой комбинацию бактериальной липазы, грибковой протеазы и амилазы. Эффективность Липротамазы при муковисцидозе показана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [10, 24] (рис. 6), но в настоящее время препарат пока не получил одобрения FDA.



**Рис. 6.** Влияние Липротамазы на коэффициенты абсорбции жира и азота при муковисцидозе (по J. E. Neubi et al., 2016 [24]).

Метаанализ и систематический обзор, имеющий большое значение для практической деятельности, подтвердил эффективность ЗФТ панкреатином при ХП [8]. Проанализировав результаты 17 рандомизированных исследований (n = 511), авторы доказали достоверное увеличение коэффициента абсорбции жира в динамике лечения панкреатином по сравнению с плацебо. Эффективность лечения повышалась при использовании оптимальных доз (40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 20 000–25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи) панкреатина. Причем дальнейшее повышение дозы ферментного препарата не оказывало значимого влияния на коэффициент абсорбции жира. Эффективность ЗФТ возрастала при применении

кислотоустойчивых лекарственных средств (с энтеросолюбильной оболочкой), приеме ферментного препарата во время еды, а также при одновременном назначении ингибиторов протонной помпы.

T. Saito et al. (2017) провели проспективное когортное исследование, посвященное изучению результативности ЗФТ при нерезектабельном раке ПЖ [22]. Пациентов (n = 91) рандомизировали для проведения стандартной химиотерапии (n = 45) и дополнительного назначения панкреатина (n = 46) в дозе 48 000 ЕД липазы на основной приём пищи во время проведения химиотерапии. Перед назначением ЗФТ оценивали состояние внешнесекреторной функции ПЖ посредством теста с бензоил-тирозил-парааминобензойной кислотой (ПАБК-тест, или бентираминовый тест). Значения ПАБК-теста оказались сниженными у 94% пациентов, рандомизированных для приема панкреатина. Анализировались исходные и конечные значения нутритивных маркеров, их последовательные изменения (определенные как соотношение значений маркеров на 16-й неделе к первоначальным показаниям) в динамике лечения. Последовательные изменения индекса массы тела в группе панкреатина по сравнению с группой традиционной терапии составили 1,01 vs 0,95, соответственно (p < 0,001), сывороточного альбумина — 1,03 vs 0,97 (p = 0,131). Авторы сделали вывод о высокой распространенности экзокринной недостаточности ПЖ у больных нерезектабельным раком ПЖ и потенциальной эффективности ЗФТ в коррекции нутритивного статуса во время химиотерапии.

Еще одно многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование, представленное S. Tomotaka et al. (2017), анализировало результативность ЗФТ при нерезектабельном раке ПЖ [14]. Пациентов (n = 88) поровну распределили в основную и контрольную группы. Больным, составившим основную группу, назначали панкреатин в дозе 48 000 ЕД липазы на основной приём пищи во время проведения химиотерапии; пациенты контрольной группы получали стандартную химиотерапию. Перед началом исследования всем пациентам выполняли ПАБК-тест. Первичной конечной точкой являлось изменение нутритивного статуса через 8 недель (индекс массы тела, альбумин и общий холестерин сыворотки крови). В качестве вторичных конечных точек использовали общую выживаемость и другие трофологические маркеры спустя 8 и 16 недель терапии. Значения ПАБК-теста оказались сниженными в 90% случаев. Исследователи не зафиксировали достоверных различий в значениях трофологических маркеров спустя 8 и 16 недель терапии, т. е. в данном исследовании назначение ЗФТ не влияло на достижение первичной конечной точки. Медиана общей выживаемости в группе панкреатина составляла 21,0 месяца, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 14,5 месяца (p = 0,078). Таким образом, результаты данного исследования не подтвердили оптимистические данные предыдущего проспективного исследования. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение эффективности ЗФТ при раке ПЖ с участием большего количества пациентов.

### Не только ЗФТ

Важный вывод о возможности купирования боли при ХП посредством назначения ингибиторов протонной помпы сделан в проспективном рандомизированном исследовании, выполненном А. К. Pujahari et al. (2017) [20]. Больных ( $n = 137$ ) разделили на 2 группы: контрольную (традиционное лечение панкреатической боли анальгетиками) и основную (омепразол по 60 мг 2 раза в сутки на протяжении 1 года). В течение двух недель болевой синдром купирован у 68,1% и 96,96% пациентов контрольной и основной группы, соответственно. Спустя 1 год терапии оказалось, что больные, получавшие омепразол, чаще прибавляли в массе тела (95%), чем пациенты контрольной группы (69,5%). В группе омепразола отмечено разрешение всех псевдокист ПЖ; нежелательные явления при терапии омепразолом не зафиксированы.

### Хирургические методы лечения

В ретроспективном исследовании ( $n = 168$ ) изучались прогностические факторы результативности терапии, в том числе долгосрочной эффективности эндоскопического лечения ХП [19]. Средняя длительность наблюдения после выполнения вмешательства составила 10 месяцев; эндоскопическое лечение в 83% случаев способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома. Молодой возраст (до 40 лет) признан достоверным фактором, повышающим эффективность эндоскопического лечения, тогда как курение ассоциировалось с наихудшими результатами терапии. Необходимость в госпитализации после вмешательства чаще возникала у курящих больных и пациентов с алкогольным ХП.

Проблема эффективности лечения панкреатической боли при ХП изучалась в метаанализе и систематическом обзоре, основанном на результатах 16 исследований ( $n = 1498$ ) [7]. Непосредственное облегчение или купирование болевого синдрома после выполнения эндоскопического лечения зафиксировано в 88% случаев (95% ДИ 81,0–94%). Долгосрочная эффективность эндоскопической терапии составила 67% (95% ДИ 58–76%), а вероятность развития осложнений эндоскопического лечения (преимущественно острый панкреатит, окклюзия или миграция стента) – 7,85%.

В исследовании J. Cornman-Homonoff et al. (2017) [3] доказана целесообразность проведения блокады солнечного сплетения и нейролизиса для купирования панкреатической боли. Блокада солнечного сплетения представляет собой минимально инвазивную манипуляцию, которая эффективно уменьшает боль, способствует улучшению функции ПЖ и снижению зависимости от опиатов, улучшению качества жизни. Вероятность возникновения осложнений достаточно низка. Ученые резюмировали, что блокада солнечного сплетения и нейролизис могут использоваться для купирования панкреатической боли на ранних стадиях заболевания.

Популяционное исследование качества жизни пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию 5 лет назад по различным показаниям ( $n = 245$ , из них 157 больных не имели злокачественной патологии), выполнили панкреатологи США и Великобритании [9]. Сахарный диабет диагностирован у 10,6% больных; 50,4% пациентов принимали ферментные препараты, 54,6% участников – антациды. Используя для оценки качества жизни опросник EORTC QLQ-C30, исследователи зафиксировали более высокий уровень качества жизни у пациентов, перенесших панкреатодуоденэктомию, по сравнению с представителями контрольной группы (78,7 vs 69,7;  $p < 0,001$ ). Показатели физического и ролевого функционирования у больных, перенесших оперативное вмешательство (86,7 и 86,3, соответственно), достоверно превосходили аналогичные показатели у пациентов контрольной группы (77,9 и 74,1, соответственно; во всех случаях  $p < 0,001$ ). Дополнительная статистическая обработка (линейная регрессия, поправка на социально-экономические данные) не выявила достоверных различий исследуемых показателей в зависимости от характера (доброкачественного или злокачественного) основного заболевания. Прием панкреатипазы (–6,8,  $p = 0,035$ ) или антацидов (–6,3,  $p = 0,044$ ) ассоциировался с более низкими социальными показателями.

### Мобильное приложение

В 2017 г. Европейский Клуб панкреатологов выпустил приложение, содержащее «Унифицированные Европейские клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП», которое доступно как для Android, так и для iOS (Apple). Для того, чтобы загрузить это приложение в телефон, достаточно сделать три простых действия:

- 1) зайти в App Store (Apple) или Google Play (Android);
- 2) набрать в поисковой строке «pancreatitis»;
- 3) выбрать бесплатное приложение UEG и загрузить его на свой телефон/планшет.

Используя это приложение, практические врачи могут в любой момент получить легкий и быстрый доступ к положениям действующего Европейского руководства по лечению ХП и применять их в своей клинической практике.

Подводя итог, подчеркиваем, что разработка инновационных диагностических методов и генетический скрининг позволят обеспечить раннюю диагностику ХП и снизить риск функциональной недостаточности ПЖ. Совершенствование клинических рекомендаций на основании результатов доказательных исследований – это самый правильный путь к улучшению диагностики и лечения в панкреатологии, что, однако, не исключает, а подразумевает необходимость практического опыта врача. Как говорил И. П. Павлов: «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов» [2].

**Литература:**

1. Доказательная панкреатология 2016–2017 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту) / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2017. — № 2. — С. 5–10.
2. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / Авт. композиции Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
3. Celiac plexus block and neurolysis in the management of chronic upper abdominal pain / J. Cornman-Homonoff, D. J. Holzwanger, K. S. Lee [et al.] // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2017. — Vol. 34, No 4. — P. 376–386.
4. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women: analysis of a large multicenter cohort / J. Romagnuolo, J. Talluri, E. Kennard [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45, No 7. — P. 934–940.
5. Comparison of EUS with magnetic resonance cholangiopancreatography in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / J. Wan, Y. Ouyang, C. Yu [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2017. — Available online 7 December 2017. — In Press.
6. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. C. van Santvoort [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2017. — Vol. 27, No 9. — P. 3820–3844.
7. Efficacy of endotherapy in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / M. Jafri, A. Sachdev, J. Sadiq [et al.] // *JOP.* — 2017. — Vol. 18, No 2. — P. 125–132.
8. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis / D. de la Iglesia-Garcia, W. Huang, P. Szatmary [et al.] // *Gut.* — 2017. — Vol. 66, No 8. — P. 1474–1486.
9. Health-related quality of life and functional outcomes in 5-year survivors after pancreaticoduodenectomy / Z. V. Fong, D. M. Alvino, C. F.-D. Castillo [et al.] // *Ann. Surg.* — 2017. — Vol. 266, No 4. — P. 685–692.
10. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients / D. Borowitz, C. Stevens, L. R. Brettman [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* — 2011. — Vol. 10, No 6. — P. 443–452.
11. Kirkegård J. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis / J. Kirkegård, F. V. Mortensen, D. Cronin-Fenton // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 112, No 9. — P. 1366–1372.
12. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency / V. K. Singh, M. E. Haupt, D. E. Geller [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23, No 39. — P. 7059–7076.
13. Low serum pancreatic amylase and lipase values are simple and useful predictors to diagnose chronic pancreatitis / H. C. Oh, C. I. Kwon, I. I. Hajj [et al.] // *Gut Liver.* — 2017. — Vol. 11, No 6. — P. 878–883.
14. A multicenter, open-label, randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer / S. Tomotaka, I. Hiroyuki, N. Yousuke [et al.] // *Gastroenterology.* — 2017. — Vol. 152, No 5. — P. S491–S492.
15. Pancreatic enzyme replacement therapy in children with severe acute malnutrition: a randomized controlled trial / R. H. Bartels, C. Bourdon, I. Potani [et al.] // *J. Pediatrics.* — 2017. — Vol. 190. — P. 85–92.
16. Point shear-wave elastography in chronic pancreatitis: a promising tool for staging disease severity / R. Pozzi, I. Parzanese, A. Baccarin [et al.] // *Pancreatology.* — 2017. — Vol. 17, No 6. — P. 905–910.
17. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis / J. D. Machicado, S. T. Chari, L. Timmons [et al.] // *Pancreatology.* — 2018. — Vol. 18, No 1. — P. 39–45.
18. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review / R. Memba, S. N. Duggan, H. M. Ni Chonchubhair [et al.] // *Pancreatology.* — 2017. — Vol. 17, No 6. — P. 867–874.
19. Prognostic factors of response to endoscopic treatment in painful chronic pancreatitis / A. Tantau, A. Mandrutiu, D. C. Leucuta [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 23, No 37. — P. 6884–6893.
20. Pujahari A. K. A novel method for pain relief in chronic pancreatitis: an old drug in a new pack: a controlled study / A. K. Pujahari // *Indian J. Surg.* — 2017. — Vol. 79, No 6. — P. 549–554.
21. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia, J. E. Domínguez-Muñoz, M. Castiñeira-Alvariño [et al.] // *Endoscopy.* — 2013. — Vol. 45, No 10. — P. 781–788.
22. The role of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer: a prospective cohort study / T. Saito, K. Hirano, H. Isayama [et al.] // *Pancreas.* — 2017. — Vol. 46, No 3. — P. 341–346.
23. The role of the carboxyl ester lipase (CEL) gene in pancreatic disease / B. B. Johansson, K. Fjeld, K. Jellas [et al.] // *Pancreatology.* — 2018. — Vol. 18, No 1. — P. 12–19.
24. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial / J. E. Heubi, D. Schaeffer, R. C. Ahrens [et al.] // *J. Pediatr.* — 2016. — Vol. 176. — P. 156–161.
25. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
26. Singh V. K. Pancreatic enzyme replacement therapy in CF / V. K. Singh // *Pediatric Pulmonology.* — 2017. — Suppl. 52. — P. 164–165.
27. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis / G. Capurso, M. Signoretti, L. Archibugi [et al.] // *United*

European Gastroenterol. J. — 2016. — Vol. 4, No 5. — P. 697–705.

28. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Löhr, E. Domínguez-Muñoz, J. Rosendahl [et al.] // United European

Gastroenterology Journal. — 2017. — Vol. 5, No 2. — P. 153–199.

29. Xia T. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic heart failure and its possible association with appetite loss / T. Xia, X. Chai, J. Shen // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, No 11. — P. e0187804.

УДК 616.37-002.2+616.37-008.64(047.31)61"2017/2018"

**RU Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>, Э. В. Бережная<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

<sup>2</sup>Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** панкреатология, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, исследования, стеаторея, сахарный диабет, панкреатин

В статье представлен обзор европейских рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита. Проанализированы результаты доказательных исследований, касающихся эпидемиологии, течения хронического панкреатита, оценки информативности различных методов визуализации, лечения панкреатической недостаточности при хроническом панкреатите, муковисцидозе, раке поджелудочной железы. Сделан вывод о необходимости дальнейшего проведения доказательных исследований.

**EN Evidence-based pancreatology 2017/2018 (review of the results of studies on chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency)**

**N. B. Gubergrits<sup>1,2</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1,2</sup>, G. M. Lukashevish<sup>1</sup>, P. G. Fomenko<sup>1</sup>, E. V. Berezhnaya<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine (Lyman)

<sup>2</sup>Medical Centre «Medikap», Odessa, Ukraine

**Key words:** pancreatology, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, research, steatorrhea, diabetes, pancreatin

The article provides an overview of the European recommendations on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. The results of evidence-based research related to the epidemiology, course of chronic pancreatitis, assessment of the informative value of various imaging techniques, treatment of pancreatic insufficiency upon chronic pancreatitis, cystic fibrosis, pancreatic cancer are analyzed. A conclusion is drawn about the need for further carrying out of evidence-based studies.

УДК 616.37-002.2+616.37-008.64(047.31)61"2017/2018"

**UA Доказова панкреатологія 2017/2018 (огляд результатів досліджень з хронічного панкреатиту і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>, Е. В. Бережна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Україна (м. Лиман)

<sup>2</sup>Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

**Ключові слова:** панкреатологія, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дослідження, стеаторея, цукровий діабет, панкреатин

У статті представлено огляд європейських рекомендацій з діагностики та лікування хронічного панкреатиту. Проаналізовано результати доказових досліджень, що стосуються епідеміології, перебігу хронічного панкреатиту, оцінки інформативності різних методів візуалізації, лікування панкреатичної недостатності при хронічному панкреатиті, муковісцидозі, раку підшлункової залози. Зроблено висновок про необхідність подальшого проведення доказових досліджень.