ОГЛЯДИ

УДК 616.37­002.2­07­036.8
doi: 10.33149/vkp.2019.03.03

**Ранній хронічний панкреатит: чи можливий клінічний діагноз?**

**1Н. Б. Губергріц, 1Н. В. Бєляєва, 1А. Є. Клочков, 1Г. М. Лукашевич, 2В. С. Рахметова, 1П. Г Фоменко**

1Донецький національний медичний університет, Україна

2Медичний університет Астана, Казахстан

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ранній панкреатит, діагностика, візуалізація, функціональний стан підшлункової залози, біомаркери, лікування

Для лікаря найкраще -

подбати про здатність передбачення ...

Гіппократ [2]

З плином часу і в міру отримання нових знань про патології підшлункової залози (ПЗ) відбувається еволюція уявлень про патогенез, діагностику та лікування цього захворювання. Одним з досягнень сучасної панкреатології стало розуміння наявності т. зв. фатального ланцюжка не тільки в гепатології, але і в панкреатології [1, 14, 15]. Що таке «фатальний ланцюжок»? Нагадаємо, що під цим терміном академік Є. М. Тарєєв мав на увазі «цироз і весь комплекс його розвитку: гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз і рак печінки »[3]. На сучасному етапі розвитку панкреатології ми можемо впевнено стверджувати: так, в панкреатології теж розгортається «фатальний ланцюжок»: від гострого панкреатиту (ГП) до його рецидивів і хронічного панкреатиту (ХП), прогресування ХП з розвитком цирозу ПЗ і аденокарциноми. Необхідно відзначити, що цироз ПЗ патоморфологічним терміном і нозологічною одиницею не є. Але в панкреатології «фатальний ланцюжок» включає ще одну ланку - ранній ХП (рис. 1). Чи існує ця ланка, і чи можна / потрібно діагностувати ранній ХП на практиці?

Проф. D. Whitcomb (США) сформулював нове визначення: «ХП - це патологічний фіброзапальний синдром у індивідуумів з генетичними, зовнішніми і / або іншими факторами ризику, які призводять до розвитку персистуючої патологічної відповіді на пошкодження паренхіми або стрес».

Загальні ознаки за наявності точного діагнозу ХП і на його пізніх стадіях включають атрофію і фіброз паренхіми, абдомінальний біль, нерівномірність проток і їхній стеноз, кальцифікацію, порушення зовнішньо- і внутрішньосекреторної функцій ПЗ, дисплазію.

На прикладі спадкового панкреатиту проф. D. Whitcomb показав, що в перебігу ХП є латентний період до появи клінічних проявів, тривалість якого може складати 20 років (рис. 2).

На основі аналізу перебігу ХП та наявності латентного періоду без клінічних проявів і була розроблена гіпотеза «ланцюжка» патології ПЗ, що веде від ГП до аденокарциноми ПЗ (рис. 1) [20]. У цьому ланцюжку вперше використано термін «ранній ХП», що відповідає латентному періоду ХП.

РИСУНОК 1

Рис. 1. Стадії перебігу патології ПЗ (за D. C. Whitcomb et al., 2016 [20]).

Таблиця 1
Характеристика стадий патологічного процесу ПЗ (за D. C. Whitcomb et al., 2016 [20])

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Стадія В | Стадія С | Стадія D | Стадія Е |
| ГП / рецидивний ГП | Ранній ХП | Доведений ХП | Пізній ХП |
| Інші визначення | Одиничний (завершений) епізод ГП | Проміжна  | Визначена | Визначена  |
| Рецидивний ГП |
| Суть | Природна запальна відповідь на гостре ушкодження ПЗ | Персистування запалення з наявністю біомаркерів ХП, яке не відповідає діагностичним критеріям доведеного або пізнього ХП | Асоційова-на із запаленням патологія і / або дисфункція двох або більше біологічних систем | Асоційова-на із запа­ленням патологія і недостатність двох або більше систем |
| Характеристики | Характерні гострий абдомінальний біль, підйом активності ферментів втричі і більше, характерні результати візуалізації  | Персистування пост-ГП: біль, гіперфермен-темія, маркери запалення, результати візуалізації | Методи візуалізації підтверд-жують фіброз, кальцифіка-цію, атро­фію ПЗ; порушення толерант-ності до глюкози; панкреати-чний біль | В процесі досліджен-ня |
| Фіброз | Переглянуті критерії класифікації Атланта  | В процесі дослідження | В процесі досліджен-ня | В процесі досліджен-ня |
| Маркери наявності захворювання  | Переглянуті критерії класифікації Атланта  | ЕндоУЗІКТМРТ |
| Біомаркери активності захворювання | Переглянуті критерії класифікації Атланта | В процесі дослідження | В процесі досліджен-ня | В процесі досліджен-ня |
| Зовнішньосекре-торна недостатність ПЗ | Непрогнозо-вана | Зниження результатів функціональ-них тестів до 70% норми | Зниження результатів функціона-льних тестів до 10-70% норми | Зниження результатів функціо-нальних тестів до менше 10% норми |
| Маркери наявності захворювання |  | В процесі дослідження |
| Біомаркери активності захворювання | С-реактивний білок | В процесі дослідження |
| Панкреатогенний цукровий діабет | Вперше розвинувся (при панкре­онекрозі) | Глікемія коригується дієтою | Цукрозни-жувальні препарати, інсулін | Залежність від інсулі­ну. Гіпоглі­кемія |
| Маркери наявності захворювання |  | В процесі дослідження |
| Біомаркери активності захворювання | С-реактивний білок | В процесі дослідження |

Примітки: КТ - комп'ютерна томографія, МРТ - магнітно-резонансна томографія; ендоУЗІ - ендоскопічне ультразвукове дослідження.

Були також представлені характеристики кожного етапу перебігу патології ПЗ (табл. 1), які обґрунтовують доцільність виділення на практиці діагнозу раннього ХП (рис. 3) [20].

Частота раннього ХП точно не визначена у зв'язку зі складністю його діагностики. За даними A. Masamune et al. [12], поширеність раннього ХП в Японії становить 1 випадок на 100 000 населення, тоді як поширеність певного ХП - 37-42 випадки на 100 000 населення.

РИСУНОК 2

Рис. 2. Перебіг ХП на прикладі спадкового панкреатиту (за N. R. Howes et al., 2004 [5]).

|  |
| --- |
| Чи важливо на практиці діагностувати ранній ХП? |

|  |
| --- |
| ГОСТРИЙ / РЕЦИДИВНИЙПАНКРЕАТИТ |

 |

|  |
| --- |
| Ранній хронічний панкреатит? |

 |

|  |
| --- |
|  Так |

 |

|  |
| --- |
| • Припинити прийом алкоголю і куріння• Пошук причини захворювання (генетичні тести -?)• Якщо показані:- ендоскопічне лікування- холецистектомія- кортикостероїди |

Рис. 3. Обґрунтування доцільності виділення

діагнозу раннього ХП (за D. C. Whitcomb et al., 2016 [20]).

У літературі ведеться дискусія про доцільність виділення та можливості діагностики на практиці раннього ХП. Проф. L. Frulloni навів аргументи «За» і «проти» такого діагнозу. «За»: пояснення больового синдрому; своєчасний прогноз; виділення хворих з підвищеним ризиком раку ПЗ; можливість порівняння даних різних дослідників. «Проти»: відсутність специфічної антифібротичної, протизапальної терапії, тобто рання діагностика ХП не вплине на прогресування захворювання; його складно діагностувати, що спричинить великі фінансові витрати; пізніша діагностика не впливає на клінічний результат; багато хворих не мають симптомів на стадії раннього ХП, а діагноз встановлюється на стадії доведеного або пізнього ХП при наявності клінічних симптомів, тобто лікування в будь-якому випадку буде призначено при появі симптомів [18]. Ми можемо погодитися з аргументами проф. L. Frulloni. На наш погляд, діагноз раннього ХП на цьому етапі неможливий в клінічній практиці. Необхідно більше поширення ендосонографії, що дасть можливість діагностувати ранній ХП.

Нещодавно опубліковано Міжнародний консенсус з раннього ХП [21].

Перше питання, що міститься в Консенсусі: «Що таке ранній ХП»?

Твердження: термін «ранній ХП» описує початкову стадію визначеного ХП.

*Оцінка якості рекомендації низька; рекомендація умовна, згода умовна.*

У Консенсусі обговорюються питання, що стосуються діагностики раннього ХП; стверджується, що це захворювання не може бути діагностовано тільки на підставі одного симптому / ознаки, зокрема даних візуалізації ПЗ. Необхідно враховувати комбінацію різних проявів.

У зв'язку з цим на питання «Чи можна діагностувати ранній ХП з урахуванням комбінації ознак?» сформульовано наступне твердження: «Так, можна». Необхідно враховувати:

• наявність факторів ризику ХП;

• низький ризик інших захворювань;

• клінічні прояви;

• біомаркери.

*Оцінка якості рекомендації низька; рекомендація сувора, згода слабка.*

У Консенсусі наведено критерії діагностики раннього ХП, які відповідають модифікованим критеріям Японського товариства панкреатології [7]:

А. Клінічні / функціональні критерії:

• рецидивний абдомінальний біль у верхній частині живота (2 або більше атак);

• ненормальні показники ферментів в сироватці крові / сечі;

• зниження екзокринної функції ПЗ;

• тривале зловживання алкоголем (більше 80 г / добу).

В. Візуалізація - ендоУЗІ (а чи b):

а) більше 2 з нижчеперелічених ознак, включно одну з перших чотирьох:

• дольчатість з ніздрюватістю;

• дольчатість без ніздрюватості;

• гіперехогенні фокуси без тіні;

• тяжистість;

• кісти;

• розширення бічних проток;

• гіперехогенність стінок головної протоки.

b) нерівномірне розширення більше 3 гілок головної протоки при ЕРХПГ.

Клінічні симптоми є ненадійними в діагностиці ХП. У популяційне дослідження, проведене J. D. Machicado et al., увійшли 89 хворих на ХП, причому 21 (23,6%) з них не відчував болю [11]. У дослідженні C. M. Wilcox et al. больовий синдром був відсутнім у 81 (15,6%) з 521 хворого на ХП, незважаючи на наявні зміни ПЗ при візуалізації [22].

Все ж провідна роль в діагностиці раннього ХП відводиться візуалізації ПЗ і, перш за все, ендоскопічній сонографії, тоді як КТ і МРТ вважаються недостатньо інформативними (рис. 4) [8].

РИСУНОК 4

Рис. 4. Приклад даних ендосонографії ПЗ при ранньому ХП (за Т. Ito et al., 2016 [8]): a - дольчатість без ніздрюватості; b - гіперехогенні фокуси без тіні; c - тонкі тяжі; d - гіперехогенна стінка головної протоки.

Важливо розуміти, наскільки ймовірним є прогресування раннього ХП за даними ендосонографії до визначеного ХП. A. Sheel et al. [16] провели ретроспективне одноцентрове когортное дослідження, в яке увійшли 40 пацієнтів з мінімальними змінами ПЗ за результатами ендосонографії. Спостереження тривало більше трьох років. У 12 (30%) хворих розвинувся ХП; 8 (67%) з них зловживали алкоголем, 10 (83%) були інтенсивними курцями. Ці ж пацієнти частіше потребували хірургічного лікування, у них розвивалася зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ), рівень летальності перевищував такий у хворих на ХП, що не зловживали алкоголем і не палили. Автори зробили висновок про те, що припинення зловживання алкоголем і куріння може знизити ризик прогресування раннього до визначеного ХП. Приклади динаміки результатів візуалізації ПЗ представлені на рис. 5.

РИСУНОК 5

А

В

Рис. 5. Динаміка результатів візуалізації ПЗ у пацієнтів із раннім ХП (за A. Sheel et al., 2018 [16]). А - незначні зміни ПЗ без прогресування і розвитку ХП; В - регресія змін ПЗ.

РИСУНОК 5

C

Рис. 5. Динаміка результатів візуалізації ПЗ у пацієнтів із раннім ХП (за A. Sheel et al., 2018 [16]). С - прогресування до ХП.

Слід врахувати, що тонкоголкова біопсія ПЗ при проведенні ендосонографії виявилася не інформативною [6].

Важливо, що мінімальні зміни ПЗ, виявлені при проведенні ендосонографії та інших методів візуалізації, можуть бути пов'язані не тільки з раннім ХП. У цьому відношенні показові результати дослідження B. H. Stamm [17]. При аналізі 112 випадково узятих автопсій дорослих, які не мали діагностованої патології ПЗ, отримано результати, які представлені на рис. 6.

РИСУНОК 6

Рис. 6. Зміни ПЗ, виявлені при 112 автопсіях у відсутності відомої патології ПЗ (за B. H. Stamm, 1984 [17]).

Отже, мінімальні зміни ПЗ не обов'язково обумовлені раннім ХП. Вони можуть бути пов'язані зі стеатозом ПЗ, віком хворого й іншими причинами, наприклад курінням. Доведено, що куріння сприяє фіброзу ПЗ (Рис. 7) [19]. Автори проаналізували результати автопсії 11 пацієнтів, які не мали клінічних проявів патології ПЗ.

Функціональні тести при ранньому ХП також не завжди інформативні. Так, G. Ketwaroo et al. [9] провели ретроспективне одноцентрове когортне

РИСУНОК 7

Рис. 7. Зміни ПЗ, виявлені при 111 автопсіях при відсутності клінічних проявів патології ПЗ в залежності від куріння (за Е. J. Van Geenen et al., 2011 [19]).

дослідження і обстежили 116 пацієнтів з підозрою на ХП (є клініка, але немає змін ПЗ при візуалізації). Пацієнтам виконано магнітно-резонансну холангіопанкреатографію із секретином. У 27 хворих діагностовано ЗНПЗ, у 7 - спостереження провести не вдалося. Протягом 4,8 року у 9 з 27 пацієнтів з ЗНПЗ розвинувся ХП. У 89 пацієнтів ЗНПЗ не визначено, у 19 з них спостереження не проведено. При тривалішому періоді спостереження (7 років) у 2 хворих без ЗНПЗ діагностовано ХП. Чутливість магнітнорезонансної холангіопанкреатографії із секретином в діагностиці раннього ХП склала 82%, специфічність - 86%, позитивний передбачуваний рівень - 45%, негативний передбачуваний рівень - 97%.

За результатами ендоскопічного функціонального тесту з секретином, ЗНПЗ діагностовано у 8 з 27 пацієнтів з раннім ХП і у 1 обстеженого з контрольної групи. Чутливість тесту в діагностиці раннього ХП склала 66%, специфічність - 98%. Позитивний передбачуваний рівень - 95%, негативний передбачуваний рівень - 85% [10].

РИСУНОК 8

Рис. 8. Концентрація інтерлейкінів в секреті ПЗ (за K. W. Noh et al., 2006 [13]). Примітки. ІL - інтерлейкін; TGF β1 - трансформуючий фактор росту β1; ICАM-1 - молекула клітинної адгезії 1.

Дані літератури свідчать про можливість використання біомаркерів для діагностики раннього ХП. K. W. Noh et al. вивчали концентрацію цитокінів в панкреатичному соку, який отримували з дванадцятипалої кишки після введення секретину. Вчені обстежили 118 пацієнтів з панкреатичним болем і групу контролю. Тільки концентрація інтерлейкіну 8 достовірно відрізнялася у здорових індивідуумів і хворих на ХП (р = 0,011), рак ПЗ (р = 0,044), у здорових і при наявності патології ПЗ (р = 0,007). Індивідуальна концентрація окремих цитокінів при ХП істотно не розрізнялася в порівнянні з раком ПЗ (рис. 8) [13].

B. K. Abu Dayyeh et al. [4] вивчали концентрацію простагландину Е2 в панкреатичному секреті у 10 хворих на ХП, 25 пацієнтів з мінімальними змінами ПЗ (раннім ХП) і 10 здорових волонтерів. Простагландин Е2 є потужним медіатором запалення, а також регулює профібротичну активність панкреатичних зірчастих клітин. Доведено, що концентрація простагландину Е2 в секреті ПЗ підвищується як при встановленому діагнозі ХП, так і при ранньому ХП (рис. 9), тобто цей показник може слугувати маркером раннього ХП.

РИСУНОК 9

Рис. 9. Концентрація простагландину Е2 в панкреатичному соку при мінімальних змінах ПЗ і ХП (за B. K. Abu Dayyeh et al., 2015 [4]).

Таким чином, діагностика раннього ХП складна на практиці. Необхідно продовжувати пошук доступних та інформативних методів діагностики (можливо, еластографії ПЗ, оцінки кровотоку ПЗ, інших біомаркерів і т. д.). Сучасний підхід до діагностики ХП, в т. ч. раннього ХП, представлений на рис. 10.

РИСУНОК 10

Рис. 10. «Дорожна карта» діагностики ХП (за H. G. Beger et al., 2018 [18]).

Підвищують ризик прогресування змін ПЗ від раннього до визначеного ХП зловживання алкоголем і куріння. Отже, важливо рекомендувати пацієнтам з раннім ХП відмовитися від куріння і вживання алкоголю. Слід контролювати зовнішньо- і внутрішньоекреторну функцію ПЗ для своєчасного призначення замісної терапії. Оптимальним було б призначення антифібротичних засобів. В даний час доведено можливість гальмування фіброзу ПЗ засобами, представленими в табл. 2.

Хворим з раннім ХП доцільно проводити оцінку функціонального стану ПЗ. При виявленні ЗНПЗ необхідно призначити замісну ферментну терапію, щоб уникнути формування трофологічної недостатності і для корекції дефіциту

Таблиця 2

Засоби, які гальмують активність зірчастих клітин ПЗ (за H. G. Beger et al., 2018 [18])

|  |  |
| --- | --- |
| Антиоксиданти  | Вітамін Е, N-ацетилцистеїн, оксипуринол, L-цистеїн, елагова кислота, сальвіанолова кислота |
| Інгібітори цитокінів  | TGF-β: антитіла до TGF-β, галофугінон, saikokeishito TNF-α: антитіла до TNF-α, розчинні рецептори до TNF-α, пентоксифілін  |
| Протизапальні агенти  | Інгібітори протеаз (камостат мезилат), IS-741 |
| Модуляція сигнальних клітин  | Інгібітори мітогенактивованої протеїнкінази, фосфатидилінозитол-3-кінази, протеїнкінази C, троглітазон (ліганд рецепторів, які активуються пероксисомними проліфераторами γ)  |
| Інгібітори ангіотензину  | Каптоприл (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту), лозартан (антагоніст рецепторів ангіотензину II) |
| Вітамін А | Ретинол, ретинолова кислота |

макро- і мікроелементів, вітамінів. Безумовно, оптимальним препаратом, визнаним в усьому світі як «золотий стандарт» замісної терапії, є Креон. Препарат схвалений FDA, має велику доказову базу [14, 15]. Ефективність та безпечність Креону засновані на високій активності ферментів і на його мінімікросферичній формі випуску, яка забезпечує оптимальне змішування з хімусом і велику площу зіткнення з ним, безперешкодний пасаж препарату через воротар. Крім того, ентеросолюбільне покриття кожної мінімікросфери захищає панкреатин від інактивації хлористоводневою кислотою і пепсином, близьке до фізіологічного вивільнення ферментів в дванадцятипалій кишці. Раннє призначення Креону може запобігти розвитку таких проявів ЗНПЗ, як гіповітаміноз, остеопороз, серцево-судинна патологія внаслідок дисліпідемії, саркопенія й ін. Дози Креону повинні відповідати ступеню ЗНПЗ. Так як при ранньому ХП йде мова про легку недостатність, то можуть бути призначені дози по 10 тис. ОД FIP з кожним прийомом їжі, а при прогресуванні ЗНПЗ дози повинні бути збільшені в залежності від конкретної клінічної ситуації.

На закінчення наводимо висловлювання Гете: «Людина повинна вірити, що незрозуміле можна зрозуміти; інакше він не став би міркувати про нього».

**Література:**