

Естественное течение, диагностика и лечение хронического панкреатита с позиций доказательной медицины

Хронический панкреатит (ХП) – состояние, которое характеризуется прогрессирующим и необратимым повреждением как экзокринных, так и эндокринных отделов поджелудочной железы, что в конечном счете приводит к выраженной экзокринной недостаточности (мальдигестии) и сахарному диабету. Количество зарегистрированных случаев ХП в экономически развитых странах колеблется от 3,5 до 10 на 100 тыс. населения. Основной причиной ХП в западном обществе является злоупотребление алкоголем и билиарная патология. К другим факторам относятся генетические мутации, обструкция протоков поджелудочной железы, вызванная стриктурами, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия, аутоиммунные нарушения (E.P. DiMugno, 1993; S.A. Ahmed et al., 2006; B. Etemad, D.C. Whitcomb, 2001). В небольшом количестве случаев ХП причину не идентифицируют и тогда устанавливают диагноз идиопатического панкреатита. Следует ожидать, что с улучшением идентификации предполагаемых генетико-экологических факторов количество истинных идиопатических ХП в будущем будет уменьшаться.

Ключевыми гистологическими особенностями ХП (независимо от этиологии) являются фиброз поджелудочной железы, атрофия ацинусов, хроническое воспаление, деформация и обструкция протоков. Для некоторых форм ХП описаны дополнительные гистологические отличительные свойства, такие как обширная панкреатическая кальцификация при тропическом панкреатите и выраженная лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация при аутоиммунных панкреатитах (I. Ketikoglou, A. Moulakakis, 2005).

Изучение патогенеза ХП изначально было сконцентрировано на больших и малых панкреатических протоках, а затем на панкреатических паренхиматозных и непаренхиматозных клетках. В последнее время значительное внимание привлекает генетика ХП, которая кардинально изменила взгляды на возможные механизмы повреждения поджелудочной железы.

Большинство исследований, связанных с изучением патогенеза ХП, фокусируются на алкогольном ХП. Это неудивительно, учитывая тот факт, что алкоголизм является наиболее распространенной причиной ХП. Алкогольный панкреатит традиционно принято считать формой ХП, которая после начала заболевания периодически проявляется обострениями. Эта концепция основана на результатах исследований, свидетельствующих о том, что гистологические и радиологические изменения, характерные для ХП, у многих пациентов проявляются уже во время первого приступа панкреатита (J.M. Howard et al., 1960; P. Levy, 1989). К тому же, изучение аутопсий показало наличие фиброза поджелудочной железы у лиц, злоупотребляющих алкоголем, и без клиники панкреатита в анамнезе (C.S. Ritchumoni, 1970). Тем не менее в последние годы эта концепция поставлена под сомнение в пользу гипотезы некроза-фиброза. Суть данной гипотезы в том, что алкогольный панкреатит начинается как острый процесс, который прогрессирует и приводит к необратимому хроническому повреждению в результате повторных приступов острого панкреатита, которые приводят к воспалительно-некротическим процессам, увеличивая резидуальное повреждение поджелудочной железы, что в итоге приводит к атрофии ацинусов и фиброзу поджелудочной железы.

Концепция некроза-фиброза подтверждается клиническими и экспериментальными данными. Большое проспективное исследование показало, что клинические проявления ХП (экзокринная и эндокринная дисфункции) наиболее часто проявлялись у злоупотребляющих алкоголем с частыми повторными приступами острого панкреатита (N. Matsumura, 2001; B. Mullhaupt, 2005). Кроме того, при вскрытии пациентов, умерших от острого алкогольного панкреатита, было установлено, что у 53% из них нет никаких хронических изменений в поджелудочной железе (I.G. Renner, 1985).

При исследованиях патогенеза алкогольного панкреатита, как правило, используют два подхода, основанные на двух основных клинических наблюдениях. Первое заключается в том, что

заболеваемость алкогольным панкреатитом пропорциональна уровню потребления алкоголя, что свидетельствует о дозозависимом влиянии алкоголя на поджелудочную железу. Второе – что панкреатит развивается у небольшого количества алкоголиков, это свидетельствует о необходимости дополнительного кофактора или фактора восприимчивости, который выступает инициатором болезни (J.C. Bode, 2001; X. Deng, 2005; A. Parlesak, 2005). Поиском этого триггера/кофактора/фактора восприимчивости среди множества факторов, способных привести к панкреатиту, посвящены много исследований, проводившихся в течение последних 20 лет. К ним относятся диета, количество и сорт употребляемого алкоголя, схема употребления алкоголя, гиперлипидемия и курение (J.P. Durbec, 1978; M. Bourliere, 1991). К сожалению, несмотря на долгие поиски, факторы, обуславливающие повышение восприимчивости к алкогольному панкреатиту, до сих пор остаются неясными. В эксперименте в качестве предполагаемых триггеров для развития алкогольного панкреатита исследовали усилители секреции холецистокинина и бактериальный эндотоксин (A. Vonlaufen, 1991).

Исследования для выяснения молекулярных механизмов ХП, в частности фиброза поджелудочной железы, показали значительные результаты при идентификации, изоляции и характеристике панкреатических звездчатых клеток (ПЗК), которые морфологически очень схожи с подобными клетками, играющими ключевую роль в развитии фиброза печени (M.V. Arpe, 2002, 2005). В настоящее время установлено, что активирование ПЗК играет основную роль в фиброгенезе ХП из-за их способности регулировать как синтез, так и разрушение внеклеточного матрикса белков, которые входят в состав фиброзной ткани (S.D. Friedman, 2004). В случае продолжительного употребления алкоголя ПЗК повреждаются не только этанолом, его метаболитами и липополисахаридами (ЛПС), но и провоспалительными цитокинами (TNF α , IL-1 и 6, хемотактические белки моноцитов, TGF α , тромбоцитарный фактор роста тромбоцитов), которые высвобождаются во время эпизодов некротического воспаления поджелудочной железы, индуцированного алкоголем.

Клинические и экспериментальные доказательства (большая часть основанные на изучении ХП, индуцированного алкоголем) позволяют предложить следующую концепцию патогенеза ХП. Поджелудочная железа может быть слишком восприимчивой к аутолитическому повреждению вследствие либо аномальных механизмов активации/инактивации трипсина (как при наследственном, обменном и тропическом панкреатитах), либо действия таких токсинов, как этанол (особенно его метаболиты и метаболитические побочные продукты), на пищеварительные и лизосомальные ферменты внутри ацинарных клеток и на стабильность органелл, содержащих эти ферменты. Затем соответствующий триггерный фактор (генетический или фактор окружающей среды) стимулирует

явный панкреатический некроз. Повторные эпизоды острого воспалительно-некротического процесса (независимо от этиологии) и выброс провоспалительных цитокинов приводят к активации ПЗК. Последние в свою очередь также напрямую активируются этанолом (с помощью его метаболита ацетальдегида) и последующего оксидативного стресса). Постоянная активация ПЗК обуславливает нарушение соотношения синтеза белка внеклеточного матрикса и его разрушения, что в дальнейшем приводит к фиброзу поджелудочной железы – характерному признаку ХП.

Тремя основными клиническими симптомами ХП являются боль, мальдигестия и сахарный диабет.

Боль в животе – наиболее серьезная клиническая проблема и основное показание к хирургическому вмешательству у больных ХП. Сильная боль приводит к снижению аппетита, что обуславливает недостаточное питание и уменьшение массы тела. Боль, как правило, локализуется в эпигастрии (хотя может отмечаться и диффузная боль в верхнем отделе брюшной полости) и может иррадиировать в спину. Несмотря на то что периодическая (тип А) или непрерывная (тип В) боль является отличительной чертой ХП, у некоторых пациентов она отсутствует, а отмечаются симптомы экзокринной панкреатической недостаточности. Хотя общая продолжительность боли при ХП может быть непредсказуемой, у большинства пациентов со временем эта проблема разрешается и с началом появления экзокринной недостаточности боль исчезает (B. Mullhaupt, 2005). У пациентов с ХП боль может также возникать в результате приступа острого панкреатита в связи с панкреатическими псевдокистами, тромбозом портальной или селезеночной вены, обструкцией желчного протока (связанным с желтухой) и другими причинами. Сопутствующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки у этих пациентов также может вызывать болевые ощущения.

Поздними симптомами ХП являются стеаторея и уменьшение массы тела; они не возникают до тех пор, пока секреция панкреатической липазы не снижается до 10% и менее от нормального уровня. Мальдигестия липидов наступает раньше, чем нарушение переваривания других нутриентов (белков и углеводов), поскольку секреция липазы уменьшается быстрее, чем протеазы или амилазы. Кроме экзокринной недостаточности, при длительном течении болезни может развиваться сахарный диабет. По классификации Американской диабетической ассоциации, он отнесен в рубрику 3С («Другие специфические типы диабета. Поражение экзокринной части поджелудочной железы») и характеризуется деструкцией как инсулин-, так и глюкагон-продуцирующих клеток. Состояние больных сахарным диабетом часто носит неустойчивый характер, поскольку сопутствующий дефицит синтеза глюкагона провоцирует гипогликемические состояния.



С.М. Ткач

В течении ХП выделяют четыре стадии:

- доклиническая стадия с отсутствием или нетипичными симптомами;
- периодические обострения панкреатита без определенных признаков ХП;
- продолжение периодических обострений с прерывистой или постоянной болью и такими визуальными признаками ХП, как расширение протоков и кальцификация поджелудочной железы;
- завершающая стадия, характеризующаяся отсутствием или снижением частоты боли, что, возможно, связано с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности. Некоторые стадии могут быть пропущены, поскольку у части пациентов изначально появляется безболезненная IV стадия ХП, проявляющаяся мальдигестией, стеатореей или сахарным диабетом.

Естественное течение ХП трудно охарактеризовать из-за изменчивости в проявлении болезни и относительной недоступности поджелудочной железы для гистологической оценки. Тем не менее ряд исследований с изучением больших серий медицинских и хирургических случаев позволили сделать некоторые важные выводы в этой области (P.G. Lankisch, 1993, 1995).

Индуцированный алкоголем ХП обычно развивается после длительного периода (5-15 лет) тяжелой алкогольной зависимости и обычно не возникает после однократного приема даже больших доз алкоголя. В одном из докладов, опубликованном в 2005 г., Mullhaupt et al. проанализировали 343 больных с ХП (275 больных с алкогольным ХП, 57 – с идиопатическим ХП, и 11 – с наследственным панкреатитом). Средний возраст пациентов с алкогольным панкреатитом составил 36 лет, в то время как наследственным панкреатитом заболели на 10 лет раньше. Идиопатический ХП имеет две клинические формы: ювенильную (средний возраст – около 23 лет) с ранним началом и сенильную (средний возраст – 62 года) с поздним проявлением. Тропический панкреатит характеризуется ранним началом (средний возраст – 22 года), быстрым прогрессированием и серьезными повреждениями поджелудочной железы при отсутствии в анамнезе злоупотребления алкоголем и заболеваний билиарной системы (V. Valakrishnan, 2006). Аутоиммунный панкреатит развивается в позднем возрасте, причем средний возраст больных составляет 59,4 года (K. Okazaki, 2001).

Время развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы от начала заболевания зависит от типа панкреатита. При алкогольном панкреатите и сенильной форме идиопатического панкреатита экзокринная недостаточность развивается раньше, чем при ювенильной форме идиопатического панкреатита (R.W. Ammann,

1994); при алкогольном ХП недостаточность поджелудочной железы может развиваться раньше, чем через 6 лет после начала болезни (B. Mullhaupt, 2005). Точно так же эндокринная недостаточность при алкогольном панкреатите развивается в среднем за 8 лет, тогда как при ювенильной форме идиопатического панкреатита только через 27 лет. При тропическом панкреатите как экзокринная, так и эндокринная недостаточность проявляется на очень ранних стадиях, у большинства (70%) пациентов – во время обострения.

Относительно прогрессирования панкреатической недостаточности со временем имеются противоречивые данные. Исследования Lankisch et al. и другие (P.G. Lankisch, 1993; A.M. Garcia-Puges, 1986; H. Miyake, 1987) не отметили никаких изменений, а иногда выявляли незначительные улучшения функций поджелудочной железы у больных с ХП. Наоборот, Mullhaupt et al. сообщают о прогрессирующем снижении панкреатической функции у больных с алкогольным панкреатитом в течение примерно 16 лет. Причины этих противоречивых результатов не известны. Они могут отражать различия в дизайне исследования, продолжительности наблюдения и/или в чувствительности тестов, используемых для оценки функции поджелудочной железы.

Болевой симптом при ХП непредсказуем у каждого пациента. Тем не менее, как уже указывалось выше, в целом у большинства пациентов с ХП боль со временем уменьшается или исчезает. При этом Mullhaupt et al. сообщают, что у 240 (95,6%) из 251 больного с алкогольным панкреатитом боль уменьшилась в среднем через 10 лет, и у большинства пациентов облегчение боли совпало с появлением экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы («панкреатическое выгорание»). Воздержание от алкоголя является еще одним важным фактором, влияющим на дисфункцию поджелудочной железы и боль у пациентов с алкогольным ХП. У больных, воздерживающихся от приема алкоголя, ухудшение функций поджелудочной железы замедляется, и они лучше реагируют на терапию, чем лица, продолжающие злоупотреблять алкоголем (L. Gullo, 1988; R.W. Ammann, 1996).

! Риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с ХП значительно выше, чем в общей популяции. У больных с алкогольным ХП и тропическим панкреатитом риск рака возрастает соответственно в 15 и 5 раз, тогда как у больных с наследственным панкреатитом кумулятивный пожизненный риск развития рака выше 40% (A.V. Lowenfels, 2005).

Смертность при ХП, особенно алкогольном, примерно на треть выше, чем в общей популяции (P. Levy, 1989). Однако только примерно пятая часть смертности обусловлена непосредственно панкреатитом. Причиной большинства смертей при ХП является влияние алкоголя и/или курения на печень, легкие и пищеварительную систему. В своем исследовании пациентов с алкогольным и идиопатическим ХП Mullhaupt et al. в качестве трех основных причин смерти рассматривают сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые инфекции и злокачественные опухоли.

Диагностика ХП основывается на клинике, визуализации структуры поджелудочной железы и оценке ее функции. Золотым стандартом диагностики заболевания на ранних стадиях является адекватная хирургическая биопсия, которая, к сожалению, редко бывает доступна. К тому же, поскольку на ранних стадиях ХП повреждения носят фокальный характер, исследования при помощи прицельной тонкоигольной биопсии, как правило, дают ложноотрицательный результат. При отсутствии определенных признаков ХП очень трудно дифференцировать болезнь на ранних стадиях и повторные приступы острого панкреатита.

! Для установления диагноза необходимы тщательный сбор анамнеза и наблюдение за больными. При обследовании пациентов с болевым ХП очень важно проводить верхнюю гастроинтестинальную эндоскопию, УЗИ органов брюшной полости и эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ). При этом определяют потенциально устранимую причину боли (например, наличие пептической язвы, псевдокисты, стриктуры общего желчевыводящего протока).

Корреляция между морфологическими и функциональными нарушениями в поджелудочной железе зачастую очень низкая (Т. Bozkurt, 1994). У пациентов с серьезной внешнесекреторной недостаточностью возможна нормальная структура поджелудочной железы и наоборот. В основном диагностика поздних стадий ХП довольно проста при использовании таких методов визуализации, как УЗИ, КТ, МРТ и МРХПГ. Наоборот, диагностика ХП на ранней стадии представляет большую трудность.

У пациентов с болевым синдромом показатели панкреатических ферментов (главным образом липазы) определяют наличие острого приступа заболевания. У пациентов без острых болевых приступов могут быть снижены показатели сыровоточных уровней трипсиногена, липазы или амилазы; однако чувствительность этих методов менее чем 60%, поэтому их диагностическое значение невелико и они практически не оказывают помощи в установлении диагноза ХП (С. Lesi, 1984).

Доступные методы, позволяющие визуализировать поджелудочную железу, имеют диагностическое значение. Чаще всего используют УЗИ органов брюшной полости и КТ, в то время как ЭРХПГ и МРХПГ доступны лишь в специализированных центрах.

Рентгенография органов брюшной полости утратила свое значение в современной диагностике заболевания. Тем не менее в некоторых случаях, когда визуализируются кальцификаты, при их сочетании со стеатореей можно сразу окончательно установить диагноз и избавить врача от дальнейшего более обширного диагностического поиска.

Методика УЗИ является недорогой, поэтому ее чаще всего проводят как первую процедуру при подозрении на ХП. Благодаря высокой чувствительности УЗИ выявляют повреждение протоков, кальцификаты и кисты. Могут быть также продемонстрированы и такие осложнения панкреатита, как дуодено- и гастростаз, расширение желчных протоков. У пациентов с избыточным газом в брюшной полости или острым панкреатитом, ассоциированным с тонкокишечной непроходимостью, визуализация ограничена и зависит от навыков специалиста.

! Следует отметить, что в Украине диагноз ХП очень часто устанавливают только на основании данных УЗИ и при выявлении такого признака, как повышенная эхогенность поджелудочной железы. То есть диагноз ХП практически полностью «отдается на откуп» врачам, занимающимся только ультразвуковой диагностикой, без учета при этом данных анамнеза, клинических проявлений и результатов современных функциональных методов исследования поджелудочной железы. Очень тревожным является тот факт, что в Украине этот диагноз необоснованно устанавливают детям начиная с раннего возраста (только на основании наличия диспепсии и якобы имеющих место изменений УЗИ).

Но и это не главное. Главное в том, что, получив заключение УЗИ, мы не получаем ответа на вопрос: а что же в таких случаях делать лечащему врачу, какие дальнейшие исследования и лечебные мероприятия необходимы? Тем не менее УЗИ является

простым методом исследования и остается полезным для быстрой и надежной диагностики ХП на развернутых стадиях заболевания.

ЭРХПГ расценивают как золотой стандарт при установлении диагноза ХП. Типичные повреждения протоков поджелудочной железы на ЭРХПГ видны как расширения, стенозы и патологические изменения боковых ветвей. Структуру протоков также оценивают для определения стадии болезни по Кембриджской классификации (M. Sagner, 1984). Однако первая стадия по этой классификации не всегда является достоверной при установлении диагноза ХП. Наиболее важное значение ЭРХПГ состоит в определении таких структурных патологий, как стеноз протока, наличие камней или кист, которые можно с успехом лечить при помощи интервенционных методов, а также исключение, по возможности, рака поджелудочной железы. Следует отметить, что ЭРХПГ в диагностике ХП может быть заменена таким неинвазивным методом, как МРХПГ. Последнюю расценивают как полезную процедуру у пациентов с высоким риском развития панкреатита после проведения ЭРХПГ и с низкой вероятностью повреждения протоков или у пациентов с недоступностью панкреатического протока в результате оперативных вмешательств на поджелудочной железе или желудке (M.M. Calvo, 2002).

Роль эндоскопического УЗИ (ЭУЗИ) в диагностике ранней стадии ХП изучена недостаточно. Эту технику расценивают как самую чувствительную процедуру при установлении диагноза. Описано 13 критериев, таких как повышенная или сниженная эхогенность, увеличение дольковости, повреждение малых и больших протоков и др. Принято считать, что отсутствие этих критериев исключает ХП, в то время как 5 или 6 критериев четко указывают на диагноз. Однако наличия менее 5 критериев для установления диагноза недостаточно. Рассматривая вариабельность нормы,

легкого течения ХП у пациентов без выявленной патологии на ЭРХПГ.

Как отмечалось ранее, у пациентов с ХП повышен риск развития рака поджелудочной железы. В настоящее время ни одно визуализирующее исследование не может надежно обнаружить злокачественную опухоль у больных с ХП. Последние исследования показали, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с (18F)2-флюоро-2-дезоксид-Д-глюкозой может дифференцировать неопластические и воспалительные панкреатические образования с чувствительностью 91% и специфичностью 87% (M.C. van Kouwen, 2006). Однако при ПЭТ эти показатели не выше, чем при традиционных КТ или МРТ, позволяющих классифицировать ХП и диагностировать рак в 90% случаев.

Секретин-церулеиновый тест является золотым стандартом при определении экзокринной недостаточности поджелудочной железы (R.S. Chowdhury, 2003). Однако эта процедура доступна лишь в отдельных специализированных центрах, а его протокол и оценка до сих пор не стандартизованы. Вместе с тем этот тест неудобен для пациента. Поэтому развиваются менее инвазивные альтернативные методы, такие как определение фекальной эластазы, липазы или химотрипсина; панкреолауриловый тест; бентиромидный тест и различные дыхательные тесты с использованием меченых субстратов, чаще всего триолеина. К сожалению, ни одним из этих тестов клиника не обеспечена в полном объеме. При внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы легкой или умеренной степени тяжести чувствительность теста не всегда адекватна. Высокая чувствительность метода соответствует действительности лишь при тяжелом течении заболевания; однако диагноз тяжелого ХП в это время устанавливают на основании результатов других исследований, что делает метод определения панкреатической функции ненужным (E. Siegmund, 2004).

Таблица 1. Методы диагностики и патологические изменения при разных типах ХП

Диагностический тест	Возможные находки	
	Болезнь крупных протоков	Болезнь мелких протоков
Фекальная эластаза 1	Обычно низкая (<100 мкг/г кала)	Обычно нормальная
Сывороточный трипсин	Обычно низкий (<20 нг/мл)	Обычно нормальный
УЗИ ОБП	Уменьшение ПЖ в размерах, расширение вирсунгова протока, кальцификация, псевдокисты	Обычно нормальные данные
КТ ОБП	Уменьшение ПЖ в размерах, расширение вирсунгова протока, кальцификация, псевдокисты	Обычно нормальные или сомнительные данные
МРТ и МРХПГ	Уменьшение ПЖ в размерах, расширение вирсунгова протока, нерегулярность или стриктура протока, кальцификация, псевдокисты	Обычно нормальные или сомнительные данные
ЭУЗИ	Патологические находки (>4 признаков ХП)	Могут быть отклонения
ЭРХПГ	Патологические находки	Нормальные данные или минимальные изменения
Секретинный тест	Патологические отклонения	Обычно патологические отклонения

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа, ОБП – органы брюшной полости.

следует учитывать, что неомогенность эхоструктуры не всегда подтверждает диагноз, поскольку она также бывает у здоровых пациентов в пожилом возрасте (M.F. Catalano, 1998; M. Raimondo, 2004). Было проведено два исследования пациентов с подозрением на ХП, у которых не было патологии при ЭРХПГ, но определяли видимую патологию при ЭУЗИ. Одно исследование не показало изменений ЭРХПГ при наблюдении за больными в течение 12-38 месяцев, тогда как другое показало быстрое прогрессирование болезни и появление изменений протоков при ЭРХПГ в среднем через 18 месяцев у 22 из 38 пациентов (P. Nastier, 1999; S. Kahl, 2002). Последнее исследование указывает на удивительно быстрое прогрессирование ХП. В настоящее время неизвестно, какие критерии могут быть использованы при установлении диагноза

У больных с легким или умеренным ХП методы исследования функции поджелудочной железы имеют чувствительность лишь 50% и 65-75% соответственно, и не очень эффективны в диагностическом процессе при обследовании пациентов с периодической болью неизвестного происхождения. Описаны и другие тесты, основанные на данных МРТ, однако и они в большинстве случаев не помогли в диагностике ХП на ранних стадиях (M.A. Bali, 2005; S.M. Egturk, 2006).

Характерные патологические изменения при разных типах ХП и использовании различных методов диагностики представлены в таблице 1.

Список литературы находится в редакции.

Продолжение читайте в следующем тематическом номере. 