

Хронический панкреатит
Рак поджелудочной железы
Стеатоз поджелудочной железы

Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита

И.Е. ХАТЬКОВ^{1,2}, И.В. МАЕВ³, С.Р. АБАДУХАКОВ^{3,4}, С.А. АЛЕКСЕЕНКО⁵, Э.И. АЛИЕВА⁶, Р.Б. АЛИХАНОВ¹, И.Г. БАКУЛИН¹, А.Ю. БАРАНОВСКИЙ⁷, Е.В. БЕЛОБОРОВОВА⁸, Е.А. БЕЛОУСОВА⁹, И.М. БУРИЕВ¹⁰, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ¹, С.В. ВЕРТЯНКИН¹¹, Л.В. ВИНОКУРОВА¹, Э.И. ГАЛЬПЕРИН¹², А.В. ГОРЕЛОВ¹², В.Б. ГРИНЕВИЧ¹³, М.В. ДАНИЛОВ¹², В.В. ДАРВИН¹⁴, Е.А. ДУБЦОВА¹, Т.Г. ДЮЖЕВА¹², В.И. ЕГОРОВ¹⁵, М.Г. ЕФАНОВ¹, Н.В. ЗАХАРОВА⁷, В.Е. ЗАГАЙНОВ¹⁶, В.Т. ИВАШКИН¹², Р.Е. ИЗРАИЛОВ¹, Н.В. КОРОЧАНСКАЯ¹⁷, Е.А. КОРНИЕНКО¹⁸, В.Л. КОРОБКА¹⁹, Н.Ю. КОХАНЕНКО¹⁸, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ², М.А. ЛИВЗАН²⁰, И.Д. ЛОРАНСКАЯ²¹, К.А. НИКОЛЬСКАЯ¹, М.Ф. ОСИПЕНКО²², А.В. ОХЛОБЫСТИН¹², В.Д. ПАСЕЧНИКОВ²³, Е.Ю. ПЛОТНИКОВА²⁴, С.И. ПОЛЯКОВА²⁵, О.А. САБЛИН²⁶, В.И. СИМАНЕНКОВ⁷, Н.И. УРСОВА²⁶, В.В. ЦВИРКУН²⁷, В.В. ЦУКАНОВ²⁷, А.В. ШАБУНИН²⁸, Д.С. БОРДИН^{1,29}

Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб»

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ Москвы; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ³Казанский государственный медицинский университет, Казань; ⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ⁵ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск; ⁶ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗ Москвы, Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁹ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁰ГБОУ ВПО «Государственная классическая академия им. Маймонида», Москва; ¹¹ФГБОУ ВО «Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов; ¹²ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ¹³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург; ¹⁴ФГБОУ ВО «Сургутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Сургут; ¹⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №5 ДЗМ», Москва; ¹⁶ГБОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород; ¹⁷ГБОУ «Краевая клиническая больница №2 МЗ Краснодарского края», Краснодар; ¹⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ¹⁹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²⁰ФГБОУ ВПО «Омский медицинский университет» Минздрава России, Омск; ²¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва; ²²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск; ²³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь; ²⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; ²⁵ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Кемерово; ²⁶ФГБОУ ВО «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург; ²⁷ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск; ²⁸ГБУЗ Москвы ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ Москвы, Москва; ²⁹ФГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь.

Аннотация

Российский консенсус (согласительный документ) по диагностике и лечению хронического панкреатита подготовлен по инициативе Российского «Панкреатологического клуба» по Дельфийской системе. Его целью явилось выяснение и консолидация мнения отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения хронического панкреатита. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, хирургов и педиатров.

Ключевые слова: хронический панкреатит, Российский консенсус, лечение, диагностика, Дельфийская система.

The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis

I.E. KHATKOV^{1,2}, I.V. MAEV³, S.R. ABDULKHAKOV^{3,4}, S.A. ALEKSEENKO⁵, E.I. ALIEVA⁶, R.B. ALIKHANOV¹, I.G. BAKULIN¹, A.YU. BARANOVSKIY⁷, E.V. BELOBORODOVA⁸, E.A. BELOUSOVA⁹, I.M. BURIEV¹⁰, E.V. BYSTROVSKAYA¹, S.V. VERTYANKIN¹¹, L.V. VINOKUROVA¹, E.I. GALPERIN¹², A.V. GORELOV¹², V.B. GRINEVICH¹³, M.V. DANILOV¹², V.V. DARVIN¹⁴, E.A. DUBTCOVA¹, T.G. DYUZHJEVA¹², V.I. EGOROV¹⁵, M.G. EFANOV¹, N.V. ZAKHAROVA⁷, V.E. ZAGAINOV¹⁶, V.T. IVASHKIN¹², R.E. IZRAILOV¹, N.V. KOROCZHANSKAYA¹⁷, E.A. KORNIENKO¹⁸, V.L. KOROBKA¹⁹, N.YU. KOKHANENKO¹⁸, YU.A. KUCHERYAVYI², M.A. LIVZAN²⁰, I.D. LORANSKAYA²¹, K.A. NIKOLSKAYA¹, M.F. OSIPENKO²², A.V. OKHLOBYSTIN¹², V.D. PASECHNIKOV²³, E.YU. PLOTNIKOVA²⁴, S.I. POLYAKOVA²⁵, O.A. SABLIN²⁶, V.I. SIMANENKOV⁷, N.I. URISOVA²⁶, V.V. TSVIRKUN²⁷, V.V. TSUKANOV²⁷, A.V. SHABUNIN²⁸, D.S. BORDIN^{1,29}

The Professional Medical Community «Pancreatic Club»

¹Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Kazan State Medical University, Kazan; ⁴Kazan

Основные положения Унифицированных европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХП, касающиеся консервативного лечения [8]

Вопрос	Утверждение
Ферментная заместительная терапия	
Каковы показания для назначения заместительной терапии ферментными препаратами при ХП?	Заместительная терапия ферментными препаратами показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Для выявления признаков мальабсорбции рекомендуется провести соответствующую оценку мальабсорбции. GRADE 1A , высокая согласованность.
Какие ферментные препараты предпочтительны?	Микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет при ХП немного меньше, и они ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют. GRADE 1B , высокая согласованность.
Как следует принимать препараты ферментов при ВНПЖ?	Пероральные препараты панкреатических ферментов должны равномерно распределяться в течение дня между всеми основными и промежуточными приемами пищи. GRADE 1A , высокая согласованность.
Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ на фоне ХП?	Рекомендованная минимальная доза липазы составляет 40000–50000 PhU (фармакологических единиц) с основными приемами пищи и половинная – с промежуточными приемами пищи. GRADE 1A , высокая согласованность.
Как оценивать эффективность заместительной терапии ферментными препаратами?	Об эффективности заместительной терапии ферментными препаратами можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальабсорпцией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализованию нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение коэффициента абсорбции жира или 13C-MTG-BT) параллельно с приемом ферментных препаратов. GRADE 1B , высокая согласованность.
Как следует поступать в случае неудовлетворительного клинического ответа?	В случае неудовлетворительного клинического ответа следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы. Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину мальабсорпции. GRADE 2B , высокая согласованность.
Стоит ли добавлять ИПП к препаратам панкреатических ферментов при лечении ВНПЖ при ХП?	Добавление ИПП к пероральным панкреатическим ферментам может быть полезным при недостаточном клиническом ответе на заместительную терапию ферментными препаратами. GRADE 1B , высокая согласованность.
Купирование боли	
Влияет ли на боль при ХП отказ от курения и употребления алкоголя?	Отказ от потребления алкоголя и, возможно, от курения уменьшают боль при ХП. GRADE 1B , средняя согласованность.
Влияет ли назначение препаратов панкреатических ферментов на болевой синдром при ХП?	Назначение препаратов ферментов ПЖ для лечения болевого синдрома при ХП применять не следует. GRADE 1B , средняя согласованность.
Оказывает ли влияние на боль при ХП лечение антиоксидантами?	Антиоксиданты не рекомендуются назначать для лечения болевого синдрома при ХП. GRADE 1B , средняя согласованность.
Какие анальгетики рекомендуются для купирования болевого синдрома при ХП?	Стандартные клинические рекомендации по медикаментозной обезболивающей терапии при ХП соответствуют принципам «ступенчатого» подхода Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). GRADE 1B , высокая согласованность.
Мальабсорбция	
Какие рекомендации относительно пищевого рациона и потребления белков, жиров и углеводов можно дать пациентам с ХП?	Пациентам, у которых отсутствует мальабсорбция и которые хорошо питаются, следует рекомендовать придерживаться здорового питания. У пациентов с нарушенным пищевым статусом необходима коррекция ВНПЖ. Улучшение нутритивного статуса может быть достигнуто с помощью оценки нутритивного статуса и индивидуального консультирования по питанию у опытного диетолога. GRADE 1B , высокая согласованность.
Показаны ли при ХП пероральные пищевые добавки, содержащие или не содержащие среднецепочечные триглицериды?	Большинству пациентов с ХП пероральные пищевые добавки не требуются. Тем же, у кого имеется мальабсорбция, и кто не может компенсировать свои пищевые потребности, даже несмотря на коррекцию питания, пероральные пищевые добавки могут быть полезны.
Когда при ХП показано вводить в рацион препараты/добавки с микроэлементами?	Дать конкретные рекомендации по дополнительному введению витаминов А, Е и К невозможно, поскольку исследований на этот счет крайне мало. Рекомендуется клинический осмотр, назначение адекватной заместительной терапии ферментными препаратами и коррекция питания. GRADE 1B , высокая согласованность. Дефицит витамина D можно лечить с помощью пероральных препаратов или одной внутримышечной инъекции. GRADE 2C , высокая согласованность.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

- **Прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, сопровождающееся хроническим воспалительным процессом, деструкцией экзокринной паренхимы, фиброзом, а на поздних стадиях заболевания деструкцией эндокринного аппарата поджелудочной железы**

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

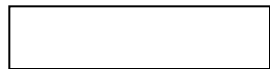
- **Группа хронических заболеваний ПЖ различной этиологии, воспалительной природы, характеризующиеся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ**
 - **(Уровень доказательности A 72,5%)**

Хатьков И.Е. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017;2:105-113.

КАТЕГОРИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

- **Категория А. Рандомизированные
контролируемые исследования**

Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения



КАТЕГОРИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

- **Категория В. Рандомизированные
контролируемые исследования**

Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа.

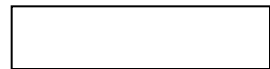
Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию



КАТЕГОРИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

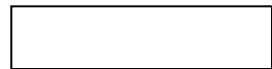
- Категория С. **Нерандомизированные
клинические исследования**

**Доказательства основаны на
нерандомизированных клинических
исследованиях или исследованиях,
проведенных на ограниченном
количестве пациентов**



КАТЕГОРИИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

- Категория D. **Мнение эксперта**
Доказательства основаны на
выработанном группой экспертов
консенсусе по определенной
проблеме



Хронический панкреатит

- Частота – **5-9%** среди заболеваний органов пищеварения;
- Общемировая тенденция увеличения заболеваемости (в 2 раза за последние 30 лет);
- Распространенность в России среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в **3 раза**, среди подростков в **4 раза**;
- Патология желчевыводящих путей является причиной ХП в **35-56% случаев**;
- У **40%** больных с ХП – синдром дуоденальной гипертензии.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

- 1. При ХП морфологические, биохимические и функциональные изменения остаются даже тогда, когда этиологические факторы больше не действуют.**
- 2. ХП является прогрессирующим заболеванием и характеризуется:**
 - *Нарастающим замещением тканей железы соединительной тканью (склероз)***
 - *Прогрессирующей очаговой, сегментарной или диффузной деструкцией экзокринной ткани***
 - *На этом фоне возможны острые поражения в виде отека или геморрагического некроза***

Фокусы жирового некроза поджелудочной железы



Фокусы жирового некроза на брыжейке и сальнике



Этиология хронического панкреатита

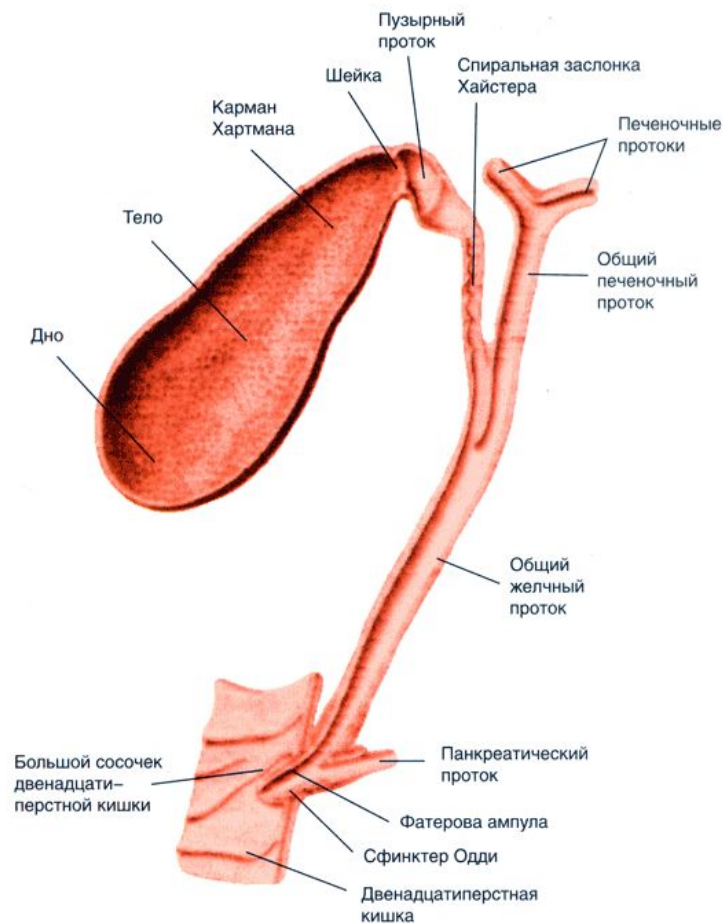
- **Алкоголь**
- **Заболевания желчного пузыря и желчных путей**
- **Идиопатический ХП**
- **Лекарственные препараты**
- **Муковисцидоз (у детей)**
- **Гиперпаратиреоз**
- **Гиперлипидемия**
- **Токсические вещества**
- **Метаболический ацидоз**
- **Белковая недостаточность**
- **Уремия**
- **Гормональные и циркуляторные расстройства**
- **Инфекции**
- **Системные заболевания (СКВ, узелковый периартериит)**
- **Травма**
- **Послеоперационный ХП**

Основные этиологические фактора ХП

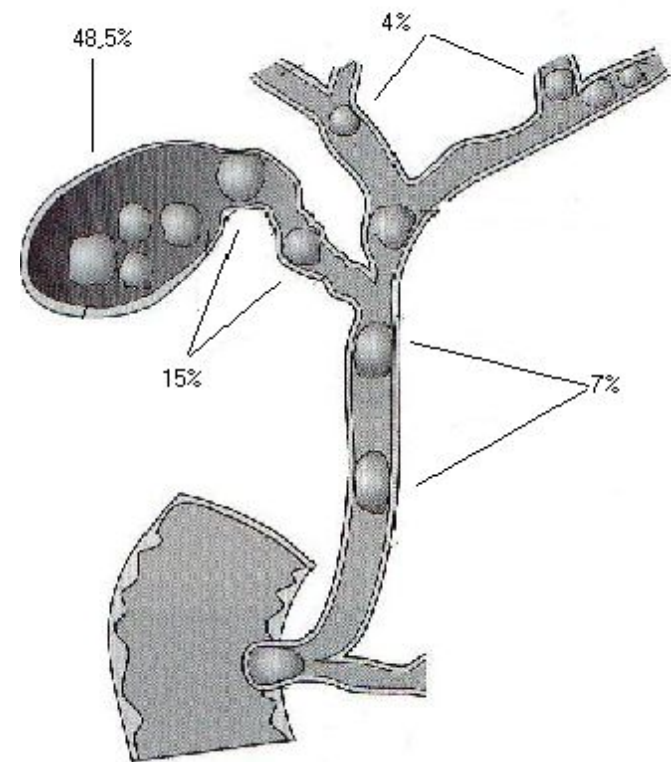
- **Этанол** можно рассматривать как подтверждающую причину ХП (А - 82,3%)
- Курение ускоряет прогрессирование ХП (А - 82,3%)
- Генетические факторы: мутации гена являются факторами возникновения идиопатического ХП (SPINK1, CFTR и PRSSI (А – 72,5%. 65,0% и 70,0%))
- Заболевания желчного пузыря и желчных путей

Патогенез хронического панкреатита

Желчный пузырь и желчные протоки



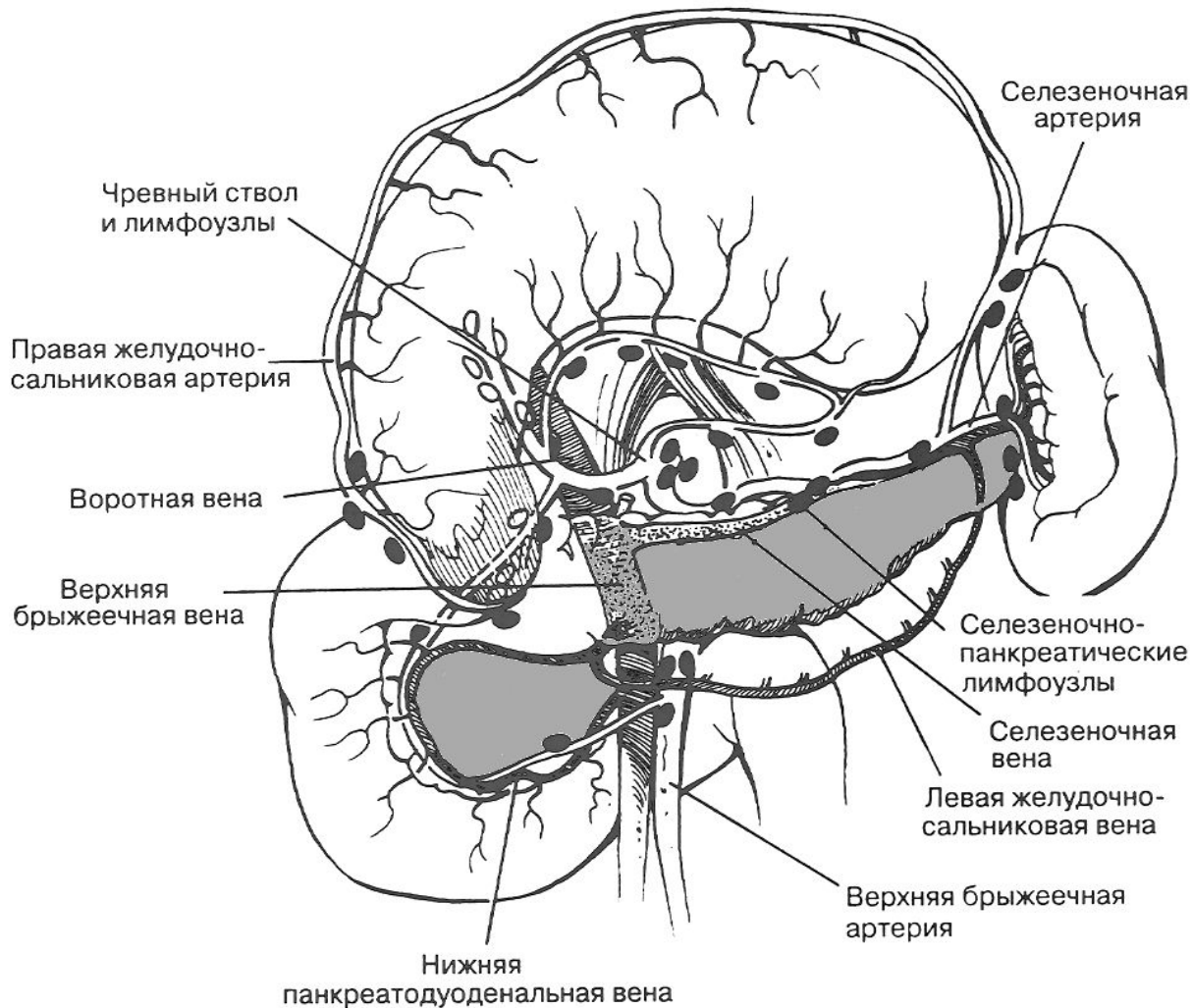
ЖКБ. Локализация конкрементов



Патогенез хронического панкреатита

- **Провоспалительные цитокины:**
 - интерлейкины 1, 6, 8
 - фактор некроза опухоли (ФНО- α)
- **Провоспалительные медиаторы:**
 - интерлейкин 10

Патогенез ХП: феномен «уклонения ферментов»



Ферменты поджелудочной железы

- **Липазы: ЛИПАЗА, ФОСФОЛИПАЗЫ,
ХОЛЕСТЕРОЛЭСТЕРАЗА**
- **Карбоангидразы: АМИЛАЗА, МАЛЬТАЗА,
ЛАКТАЗА**
- **Протеазы: ТРИПСИН, ХЕМОТРИПСИН,
АМИНОПЕПТИДАЗА, ЭЛАСТАЗА,
КАЛЛИКРЕИН, КОЛЛАГЕНАЗА**
- **Нуклеазы: ДНК-аза и РНК-аза**

Марсельско-римская классификация хронических панкреатитов (1988)

- 1. Хронический кальцифицирующий панкреатит**
(составляет 80% от всех случаев хронических панкреатитов): алкогольный, тропический, наследственный, идиопатический (ювенильный и старческий).
- 2. Хронический обструктивный панкреатит** возникает на фоне обструкции протока поджелудочной железы либо большого дуоденального соска (желчнокаменная болезнь, стеноз большого дуоденального соска, опухоль, стриктура протока, травматическое повреждение и др.).
- 3. Хронический воспалительный панкреатит**
(встречается редко, этиология не изучена).
- 4. Хронические кисты и псевдокисты**

Клинико-морфологическая классификация ХП

(В.Т. Ивашкин, 1998)

I. По морфологическим признакам:

- интерстициально-отечный;
- паренхиматозный;
- фиброзно-склеротический (индуративный);
- гиперпластический (псевдотуморозный);
- кистозный

II. Клинические варианты:

- болевой вариант;
- гипосекреторный;
- латентный;
- астеноневротический (ипохондрический);
- сочетанный

Клинико-морфологическая классификация ХП

(В.Т. Ивашкин, 1998)

III. По характеру клинического течения

- редко рецидивирующий
- часто рецидивирующий
- персистирующий

IV. По этиологии

- билиарнозависимый;
- алкогольный;
- дисметаболический (сахарный диабет, гемохроматоз гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия);
- инфекционный;
- лекарственный;
- идиопатический

Клинико-морфологическая классификация ХП

(В.Т. Ивашкин, 1998)

V. По состоянию функции

- **с внешнесекреторной недостаточностью:**
 - умеренная
 - выраженная
 - резко выраженная
- **с нормальной внешнесекреторной функцией;**
- **с сохраненной или нарушенной внутрисекреторной функцией.**

Клинико-морфологическая классификация ХП

(В.Т. Ивашкин, 1998)

VI. Осложнения

- **нарушение оттока желчи;**
- **воспалительные изменения:**
(парапанкреатит, «ферментативный холецистит», киста, абсцесс, эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в том числе синдром Меллори-Вейса, а также пневмония, выпотной плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность, выпотной перикардит);
- **эндокринные нарушения** (панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния);
- **портальная гипертензия** (подпеченочный блок);
- **инфекционные** (холангит, абсцессы)

Классификация панкреатитов по системе TIGAR-O

- (T) – Токсико-метаболический (70-80%)
- (I) – Идиопатический (10-20%)
- (G) – Наследственный (1%)
- (A) – Аутоиммунный
- (R) – Рецидивирующий (острый)
- (O) – Обструктивный (билиарный)

-
- Парадуоденальный панкреатит

Клинические синдромы

- **Болевой;**
- Диспептический;
- Внешнесекреторной недостаточности;
- Аллергический;
- Эндокринных нарушений;
- Воспалительной и ферментативной недостаточности;
- Парез кишечника;
- Тромбогеморрагический;
- Синдром сдавления соседних с ПЖ органов.

Характеристика болевого синдрома

- Локализация болей;
- Иррадиация болей;
- Длительность болей;
- Интенсивность и характер болей;
- Время возникновения болей;
- Купирование боли.

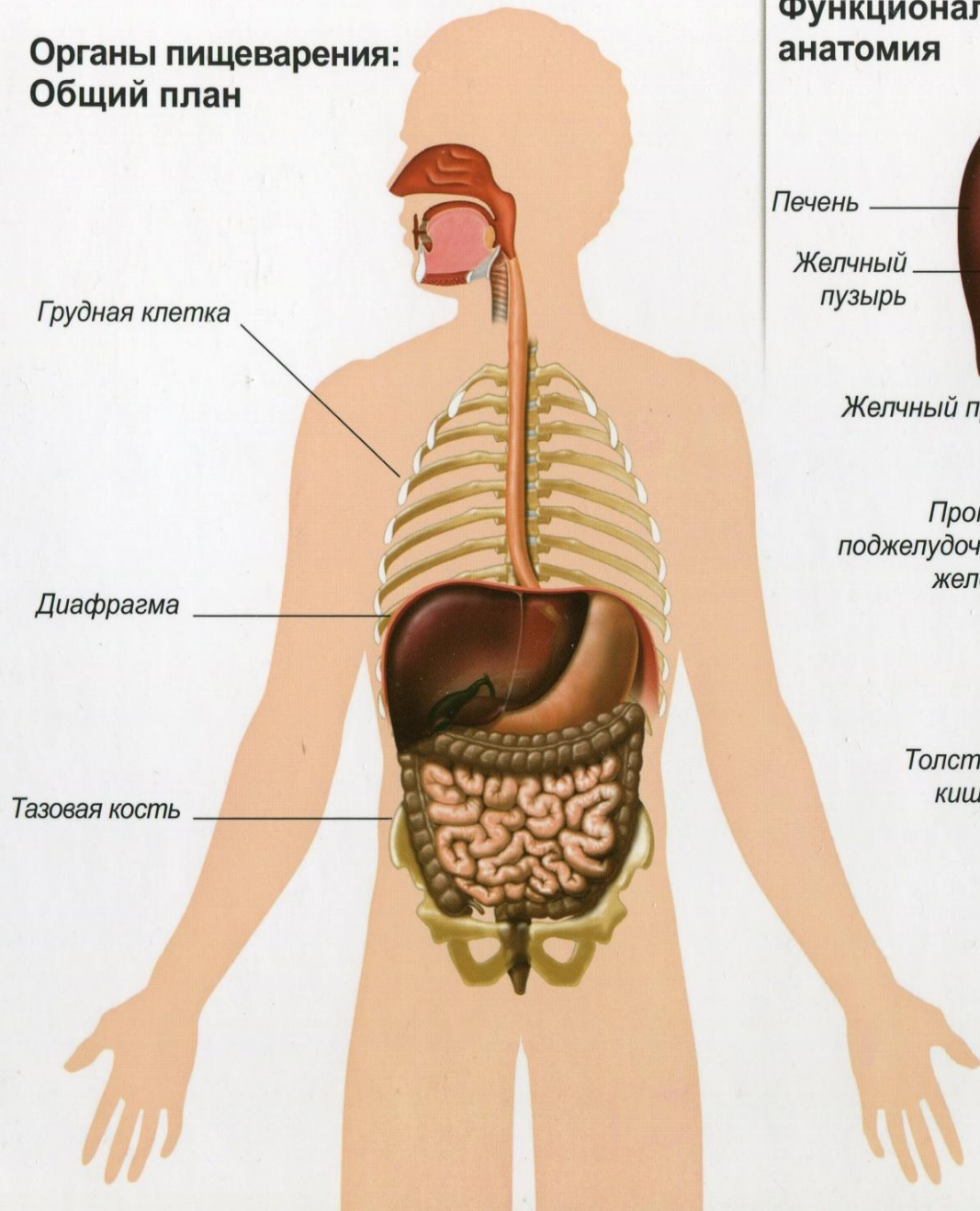
Характер и локализация боли

- Болезненность в области проекции поджелудочной железы при пальпации **99%**
- Боли в левом подреберье 71%
- Боли после приема пищи 60%
- Боли в эпигастральной области 55%
- Боли с иррадиацией в спину 47%
- Боли приступообразные 50%
- **Опоясывающие боли в верхней половине живота 29%**
- Постоянные боли 20%
- Боли в правом подреберье 16%
- Боли с иррадиацией в область сердца 9%

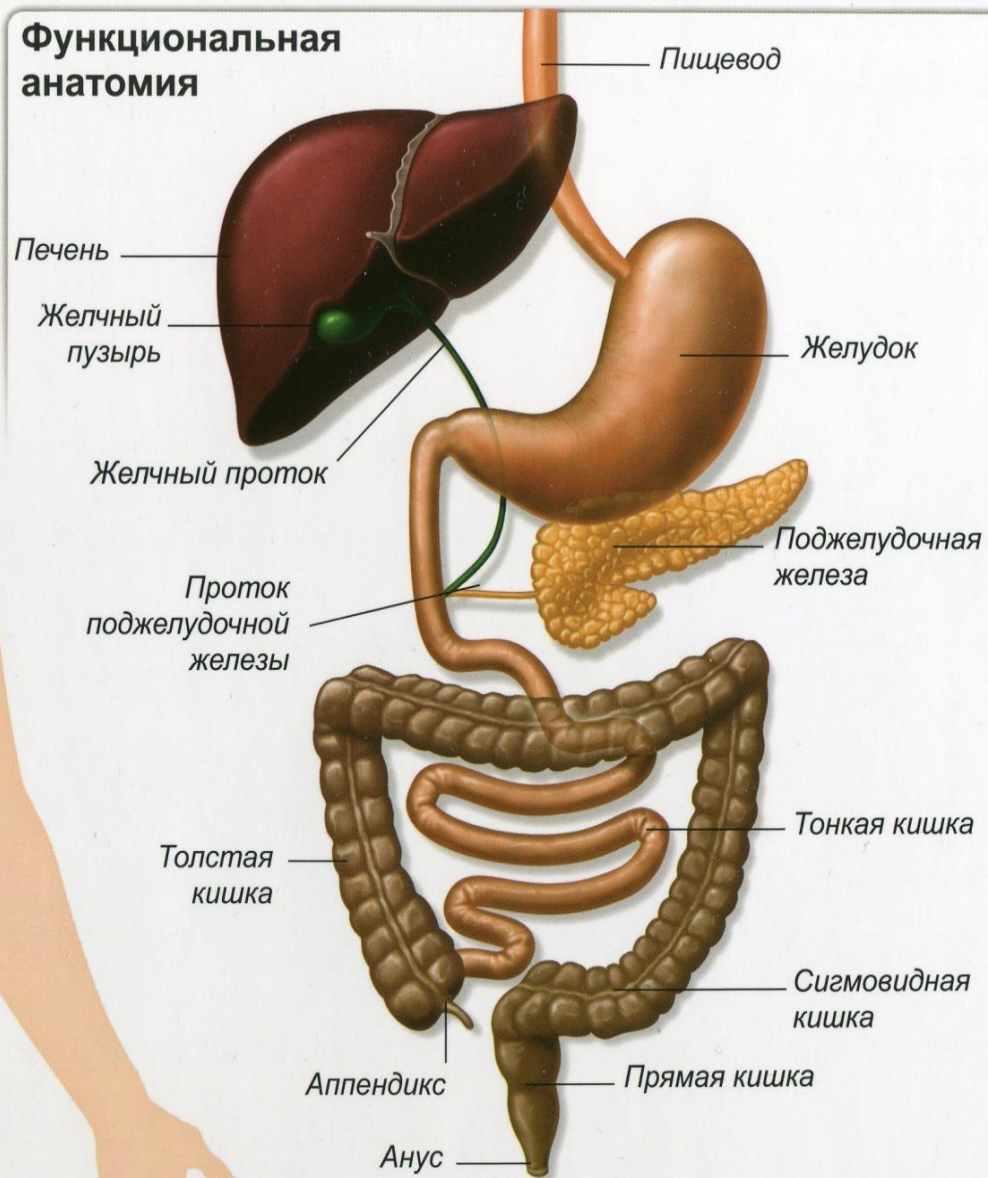
У10-20% больных ХП отмечается «безболевого панкреатит»

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Органы пищеварения: Общий план



Функциональная анатомия



Болевой синдром при хроническом панкреатите

- Болевой синдром встречается у большинства пациентов и является наиболее ярким проявлением заболевания;
- Более чем у половины пациентов болевой абдоминальный синдром имеет высокую интенсивность и сохраняется длительное время;
- Боли усиливаются на фоне приема пищи, обычно через 30 мин и провоцируются обильной, жирной, жареной, копченой и в меньшей степени острой пищей, алкоголем и газированными напитками;
- Отсутствует только у 15-16 % пациентов, которые характеризуются кальцификатами в паренхиме ПЖ, стеатореей и сахарным диабетом, то есть значительным прогрессированием заболевания.

Выделяют 2 типа панкреатической боли

- **Тип А** – непродолжительные приступы боли длительностью менее 10 дней на фоне длительных безболевыми периодами (более частые при идиопатическом сенильном ХП)
- **Тип В** – боль имеет продолжительный или постоянный характер (более тяжелые и длительные эпизоды боли с безболевыми периодами длительностью 1-2 месяца, чаще при алкогольном ХП и идиопатическом ювенильном ХП)

Причины абдоминальных болей при хроническом панкреатите

Панкреатические:

- ✓ **Воспалительный процесс ткани поджелудочной железы** (*растяжение капсулы, сдавление нервных окончаний*)
- ✓ **Обструкция панкреатических протоков** (*камни, рубцы, белковые преципитаты*) и/или развитие псевдокист и кист (*повышение внутриполостного давления в протоках*)
- ✓ **Развитие панкреатического неврита** (*вовлечение в воспалительный и фибротический процесс внутрипанкреатических нервных окончаний*)

Причины абдоминальных болей при хроническом панкреатите

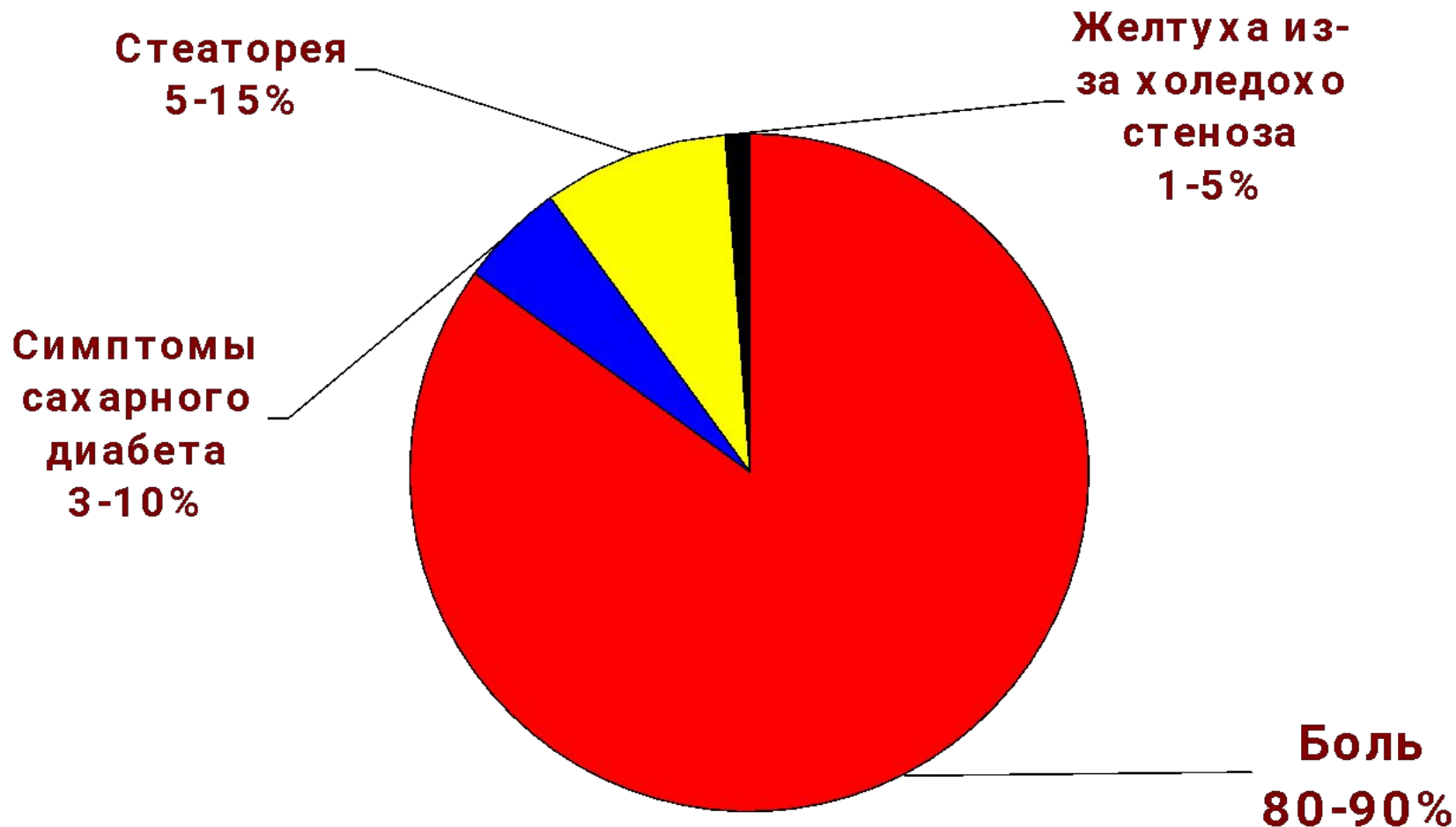
Внепанкреатические:

- **Сдавление общего желчного протока** (*отек, фиброз, киста или псевдокиста головки поджелудочной железы*)
- **Стеноз большого дуоденального соска;**
- **Дуоденальный стеноз** (*вдавление в просвет ДПК увеличенной головки поджелудочной железы или псевдокисты*);
- **Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы** (*моторные расстройства пищеварительного тракта, нарушение ферментного гидролиза компонентов пищи с избыточным газообразованием в результате микробной контаминации ДПК и тонкой кишки*);
- **Наличие сопутствующих заболеваний** (*язвенная болезнь, ЖКБ и др.*).

Клинические симптомы ХП

- Тошнота 99%
- Отрыжка 92%
- Изжога 75%
- Снижение аппетита 63%
- Общая слабость 62%
- Похудание 52%
- Увеличение печени 42%
- Субъиктеричность склер 25%
- Запоры 25%
- Поносы 23%
- Полифекалия 20%
- Рвота 11%
- Повышение температуры 5%

Частота доминирования различных симптомов при ХП (по M.W.Buchler et al,1996)



Клиническая картина наличия или отсутствия и выраженности симптомов диспепсии по балльной шкале Likert.

- **Не беспокоит;**
- Причиняет незначительное беспокойство (можно не обращать внимание, если не думать об этом);
- Умеренно беспокоит (не удастся не заметить, но не нарушает дневную активность или сон);
- Сильно беспокоит (нарушает дневную активность или сон);
- Крайне беспокоит (значительно нарушает или временно);
- Делает невозможной дневную активность или сон, требуется отдых).

Клинические синдромы ХП

- **Синдром «уклонения ферментов»**
 - общий цианоз
 - локальные цианозы
 - симптом Тужилина
- **Синдром сдавления соседних органов**
 - желтуха
 - симптом Фитца (выбухание в эпигастрии из-за дуоденостаза)
 - вынужденное положение (коленилоктевое)
 - икота (раздражение диафрагмального нерва)
- **Синдром раздражения брюшины** (с-м Щеткина-Блюмберга)
- **Синдромы дистрофии**
 - синдром Эдельмана (кахексия, гиперкератоз, истончение кожи, серая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройства, полиневриты, изменения психики)
 - симптом Гротта (атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ)
 - симптом Бартельхеймера (пигментация кожи в области ПЖ)

Этапы развития ХП

(А.И. Хазанов и соавт., 1999)

- **1. Начальный этап (1-5 лет)**

Основное проявление – боль

- **2. Развернутая клиника (5-10 лет)**

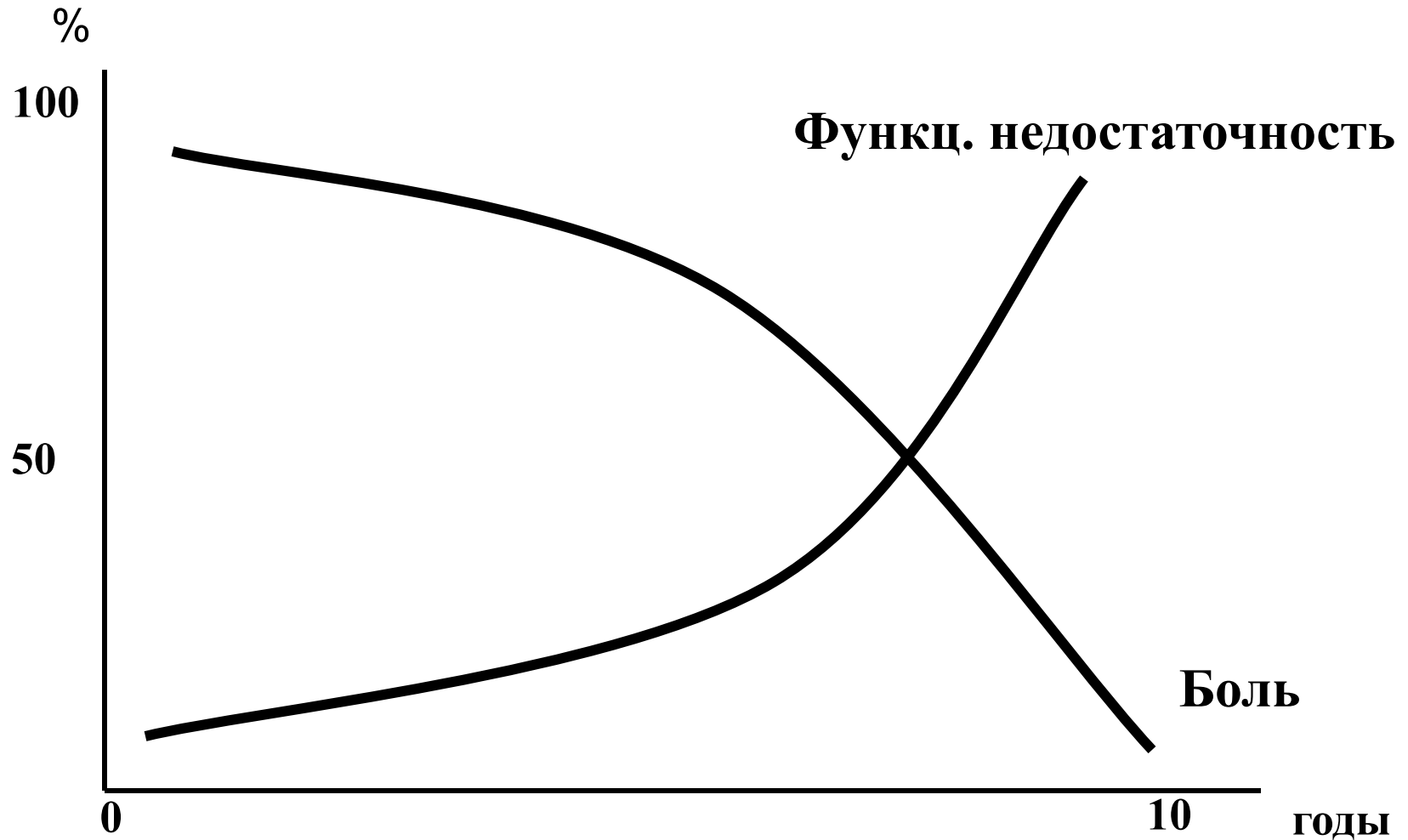
Основные проявления – боль, элементы внешне- и внутрисекреторной недостаточности

- **3. Стихание патологического процесса или развитие осложнений**

Этот этап начинается через 7-10 лет от начала болезни

Этапы развития ХП

(А.И. Хазанов и соавт., 1999)



Диагностика ХП

Диагностические тесты

- **Исследование активности ферментов ПЖ в крови, моче**
- **Зондовые методы изучения экзокринной функции ПЖ**
- **Беззондовые методы выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ**
- **Оценка внутрисекреторной функции ПЖ**

Диагностика ХП

- Трасабдоминальная ультрасонография
- Компьютерная томография (скрининговый)
- Эндоскопическая ультрасонография
- Магнитно-резонансная томография
- Магнитно-резонансная панкреатохолангиография
- Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
- Функциональные исследования ПЖ
- Диагностика эндокринной недостаточности ПЖ

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ

Копрограмма:

- капли нейтрального жира (**стеаторея**)
недостаточность липазы
- непереваренные мышечные волокна
(**креаторея**)
недостаточность трипсина
- зерна крахмала (**амилорея**)
недостаточность амилазы

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ

- **Изучение содержания
панкреатических ферментов в
кале:**
 - **эластаза**
 - **липаза**
 - **хемотрипсин**

ДИАГНОСТИКА ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- **Количественное исследование нейтрального жира** в объеме кала, выделенного в течение 72 часов. Увеличение содержания жира более 6 г/день является патологией;
- **Определение панкреатической эластазы** в кале. Уровень <200 мкг эластазы в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности;
- **C¹³-триглицеридный дыхательный тест** - интегральная оценка липазной активности.

C¹³-триглицеридный дыхательный тест

- Пациент натощак получает тестовый завтрак, представляющий собой белый хлеб и сливочное масло, содержащее C¹³-триглицериды (жиры, которые должны расщепиться ферментом поджелудочной железы – липазой). Дыхательные пробы получают до приема тестового завтрака и через каждые 30 минут в течение последующих 6 часов.
- Образовавшийся в результате окисления принятых внутрь триглицеридов, C¹³-углекислый газ, выделяется через легкие, и определяется в выдыхаемом воздухе с помощью инфракрасного спектроскопа. По количеству, выдохнутого C¹³-углекислого газа можно судить о степени расщепления, принятых внутрь триглицеридов, и соответственно о степени недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.
- Кроме определения наличия и выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, тест позволяет определить адекватность проводимой заместительной терапии, т.е. точно подобрать дозу ферментного препарата. Описанный метод может широко использоваться не только в панкреатологии, но и в эндокринологии, так как известно, что у половины больных сахарным диабетом обнаруживается внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

C¹³-триглицеридный дыхательный тест

- **Сейчас считается, что в отличие от теста измерения фекальной эластазы, который является достаточно грубым и в большей степени отражает выраженность повреждения ткани поджелудочной железы, C¹³-триглицеридный дыхательный тест позволяет лучше оценить динамические и кинетические аспекты функционирования поджелудочной железы, действительное состояние пищеварительной функции поджелудочной железы и ее реакцию на пищевую нагрузку.**
- **Кроме того, C¹³-триглицеридный дыхательный тест значительно лучше подходит для оценки адекватности заместительной ферментной терапии, чем эластазный тест.**

Диагностика хронического панкреатита по бальной системе (по P.Layer и U.Melle, 2005)*

Оцениваемые параметры	Баллы
•Кальцификация поджелудочной железы	4
•Характерные гистологические изменения	4
•Характерные изменения по УЗИ или ЭРХПГ (см. Кембриджскую классификацию)	3
•Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	2
•Приступы панкреатита и/или хроническая абдоминальная боль	2 1
•Сахарный диабет	1
Диагноз ХП ставится в случае <u>4 и более баллов</u>	

Эхо-признаки ПЖ в норме

- **Правильная, гармоничная общая форма**
- **Ровные контуры без отдельных выступов**
- **Толщина менее 35 мм**
- **Эхогенность паренхимы гомогенная, превышающая эхогенность паренхимы здоровой печени**
- **ГПП с ровными стенками, диаметр его не более 3 мм (в норме может не визуализироваться)**
- **Отсутствие сдавления окружающих вен**

Эндосонографические критерии хронического панкреатита

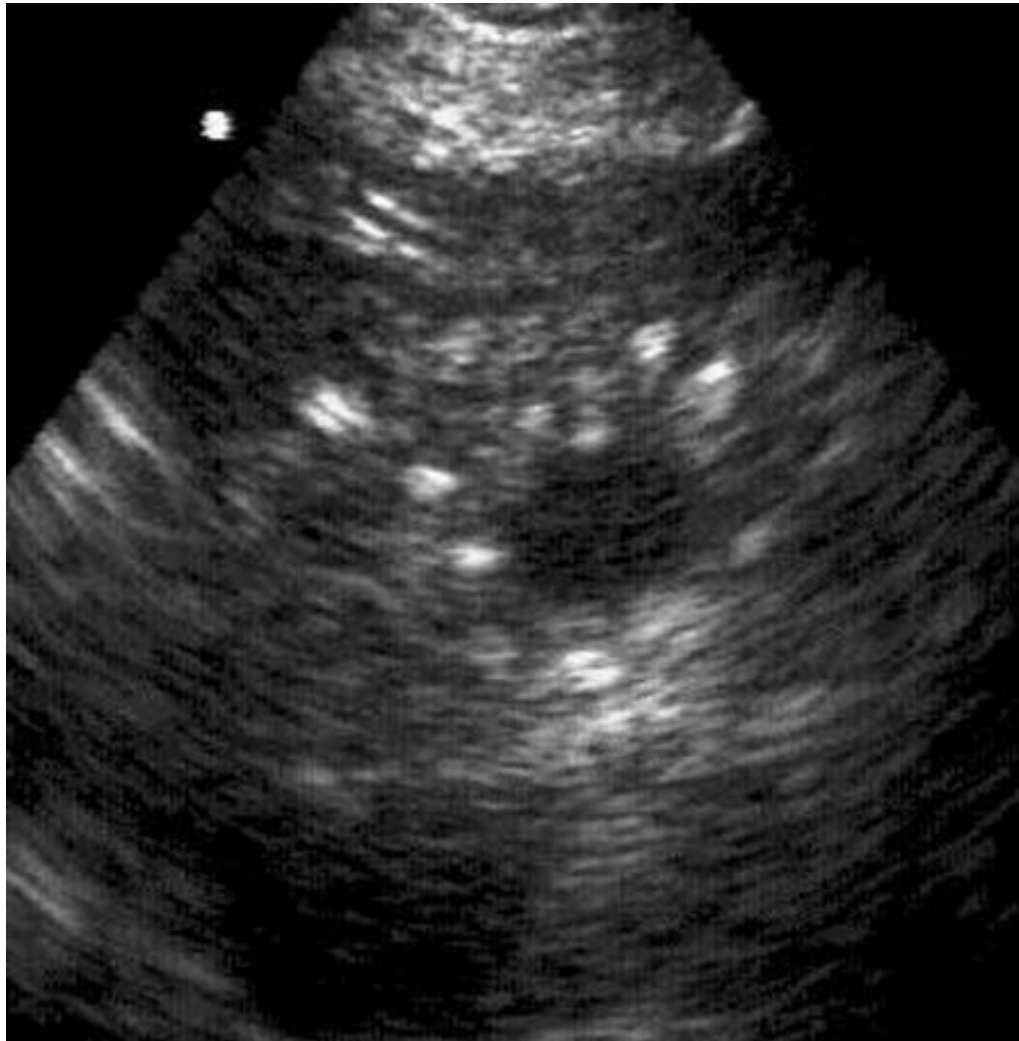
- 1. Негомогенная эхоструктура паренхимы ПЖ
- 2. Чередующиеся зоны пониженной эхогенности с мелкими (1-3 мм) включениями (*воспалительный тканевой отек*)
- 3. Гиперэхогенные включения с акустическими тенями (*кальцификация железы*)
- 4. Различной формы и протяженности линейные тяжистые включения (*фиброз*)
- 5. Неровный бугристый гиперэхогенный контур железы – (*фиброз и атрофия железы*)
- 6. Анэхогенные полости (размерами более 5 мм) – наличие псевдокист

Примечание: 1-2 признака – ХП легкой степени

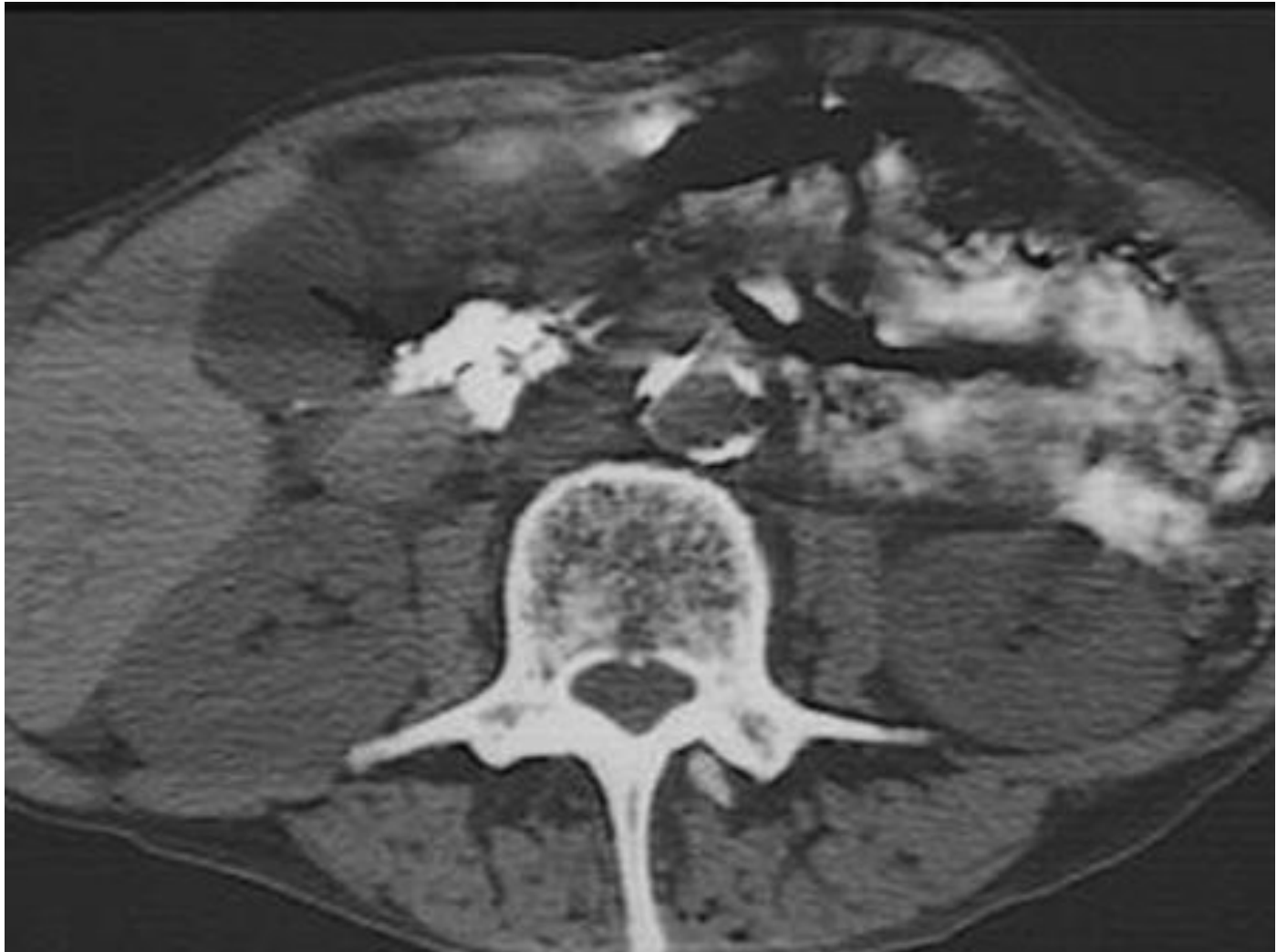
3-5 признаков - ХП средней степени

- более 5 признаков – ХП тяжелой степени

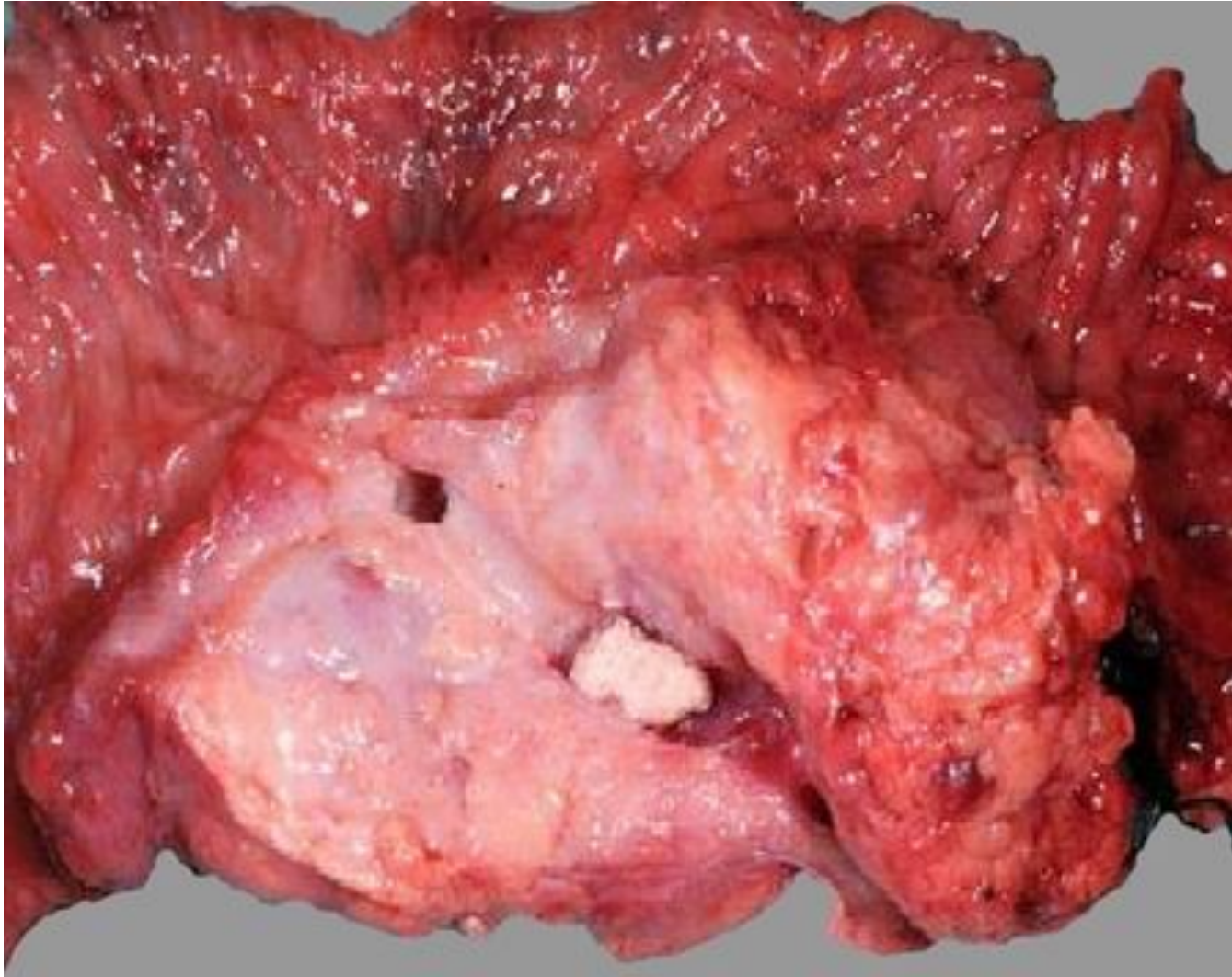
Ультрасонограмма: кальцификаты поджелудочной железы



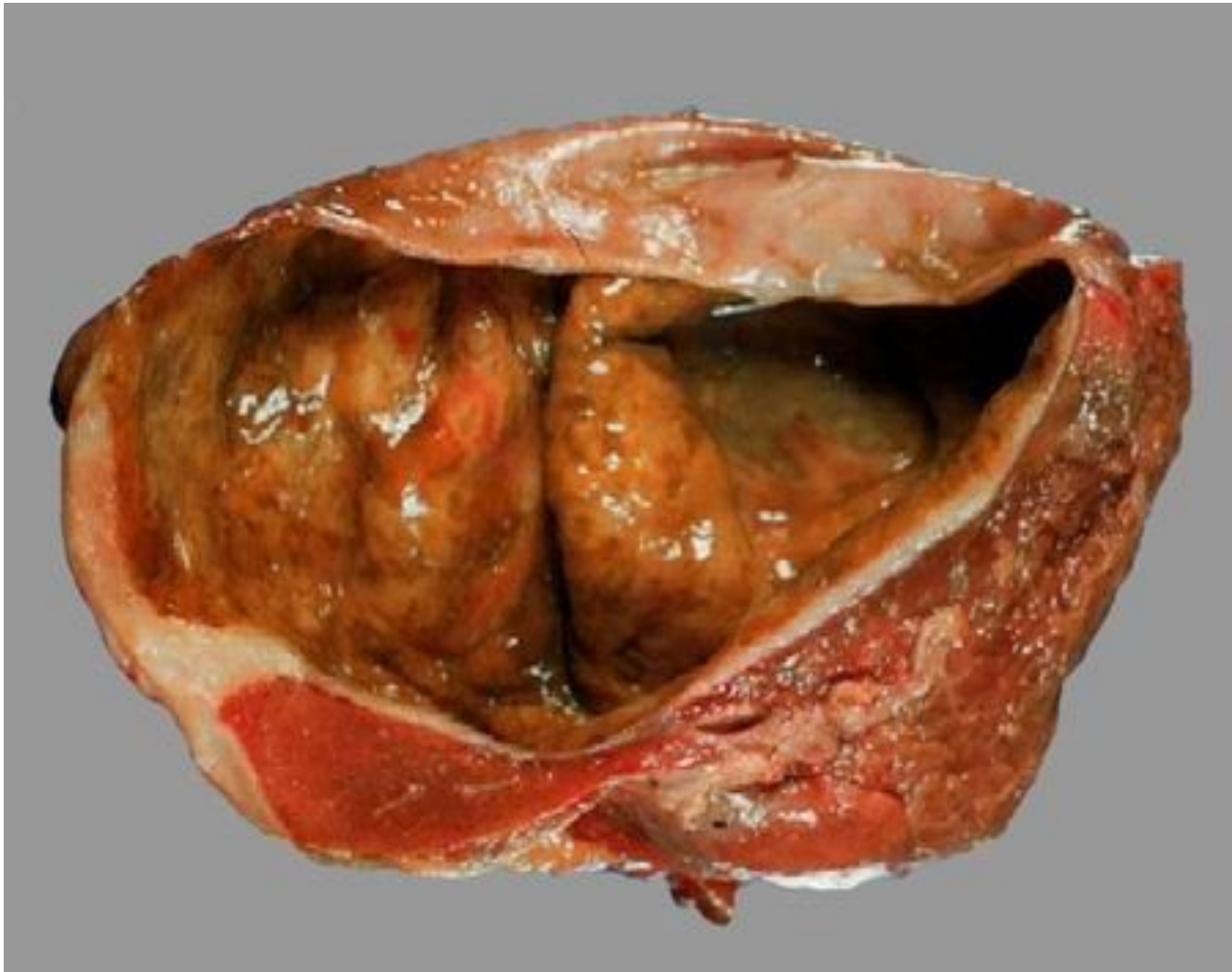
Компьютерная томограмма: кальцификаты поджелудочной железы



Панкреатолитиаз



Псевдокиста поджелудочной железы



Осложнения хронического панкреатита

- Билиарная обструкция **(10-30% случаев)**
- Дуоденальная обструкция – непроходимость 12 пк **(10-25% случаев)**
- Избыточный бактериальный рост **(40 % случаев)**
- Экзокринная недостаточность ПЖ
- Стеноз общего желчного протока
- Псевдокисты ПЖ
- Ложные аневризмы
- Тромбоз селезеночной вены
- Панкреатический асцит
- Плевральный выпот
- Сахарный диабет (развивается по мере прогрессирования заболевания)
- Абдоминальная боль
- Трофологическая недостаточность
- Рак ПЖ

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения при ХП

- **Как правило, врачу при лечении пациента с хроническим панкреатитом требуется решить следующие главные задачи:**
 - **Отказ от употребления алкоголя и курения**
 - **Лечение ВНПЖ**
 - **Лечение эндокринной, особенно на ранних стадиях до развития осложнений недостаточности**
 - **Определить причину абдоминальной боли и снизить ее интенсивность**
 - **Нутритивная поддержка**
 - **Скрининг аденокарциномы ПЖ**

Консервативное лечение боли при хроническом панкреатите

- **Первый шаг:** отказ от алкоголя (эффективен у 50 % пациентов, но, как правило, со слабой или умеренной болью);
- Далее терапия боли при хроническом панкреатите строится на принципах терапии боли у онкологических пациентов и осуществляется в **три шага:**
 - **Слабая и умеренная боль** (неопиатные анальгетики: ацетоминофен, метамизол; НПВС: диклофенак, ибупрофен)
 - **Умеренная и сильная боль** (комбинация неопиатных анальгетиков и т.н. слабых опиатных анальгетиков (трамадол))
 - **Сильная боль** (опиатные анальгетики: морфин, фентанил, бупренорфин)
- Также указывается на применение ферментных препаратов, спазмолитиков, антисекреторных препаратов, соматостатина, антидепрессантов, антиконвульсантов
- Хирургические и другие интервенционные процедуры

Ступенчатый алгоритм рационального обезболивания в гастроэнтерологии

(В.Т. Ивашкин)



Купирование болевого синдрома

1. Холинолитики:

Платифиллин 0,2% 1,0 в/м

Атропин 0,1% 1,0 в/м

2. Миотропные спазмолитики

Но-шпа 2,0 в/м

Папаверин 1% 2,0 в/м

Дюспаталин 400 мг/сут

3. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Фамотидин 3,0 в/в или по 40 мг/сут

4. Ингибиторы протонной помпы

омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол

5. Антациды

альмагель, фосфолюгель, маалокс, гастал, гистид и др.

Купирование болевого синдрома

3. Прокинетика

Метаклопрамид (церукал, реглан)

10 мг 3 раза в сутки или по 2,0 в/м 2 недели

Мотилиум 10 мг 3 раза в сутки 2 недели

Мотилак 10 мг 3 раза в сутки 2 недели

4. Антицитокиновая терапия

Сандостатин 100 мг 2 раза в сутки 7-14 дней

Ингидрил 30 ЕД в/в 3-5 дней

Трасилол 100000 ЕД в/в 3-5 дней

Контрикал 10000 ЕД в/в 3-5 дней

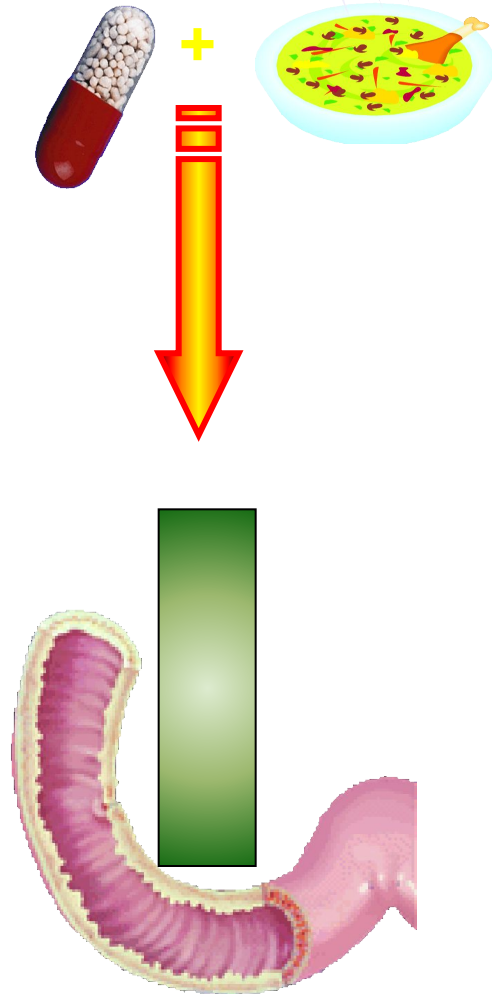
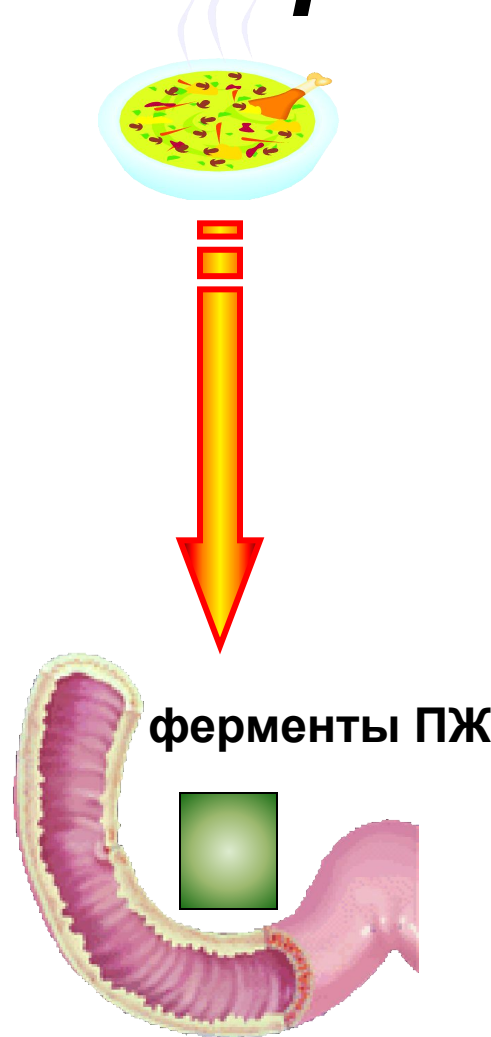
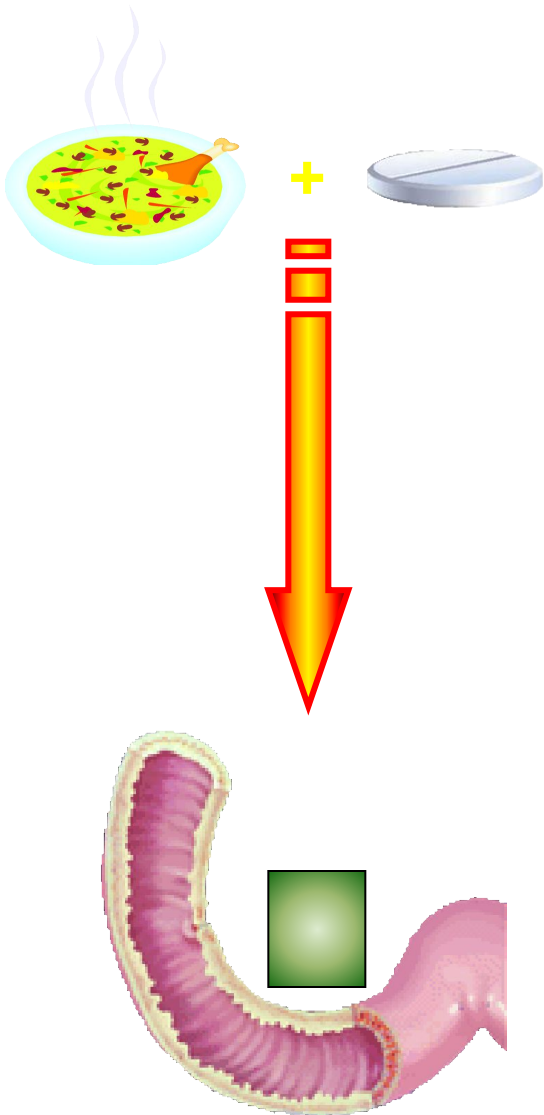
Спазмолитики в лечении хронической абдоминальной боли

1. **Нитраты** пролонгированного действия
- (изосорбида мононитрат);
2. **Антихолинергические средства:**
 - неселективные (метацин, платифиллин, атропин и др.)
 - селективные M_1 -холиноблокаторы (гастроцепин и др.);
3. **Блокаторы медленных кальциевых каналов**
веропамил, нифедипин, амлодипин, дилтиазем
4. **Миотропные спазмолитики** - дротаверин (но-шпа), бенциклан (галидор), тримебутин (дебридат), гимекромон (одестон), отилония бромид (спазмомен), пинаверия бромид (дицетел), альверин (метеоспазмил), мебеверин (**дюспаталин**)

Требования, предъявляемые к ферментным препаратам

- 1. Нетоксичность**
- 2. Хорошая переносимость**
- 3. Оптимум действия при pH 5-7**
- 4. Устойчивость к действию соляной кислоты**
- 5. Достаточно большое количество активных пищеварительных ферментов**
- 6. Соблюдение сроков хранения**

Асинхронизм



I. Ihse et al., 1980

Возможен выход интактных таблетированных препаратов с калом

D.Y. Graham, 1977; J. Meyer, 1977

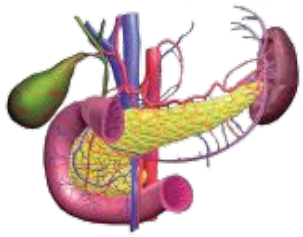
Результат асинхронизма таблетированных ферментных препаратов



A. Forbes et al., 2005

**Возможен выход интактных таблетированных
препаратов с калом**

D.Y. Graham, 1977; J. Meyer, 1977



Купирование боли Ферментные препараты

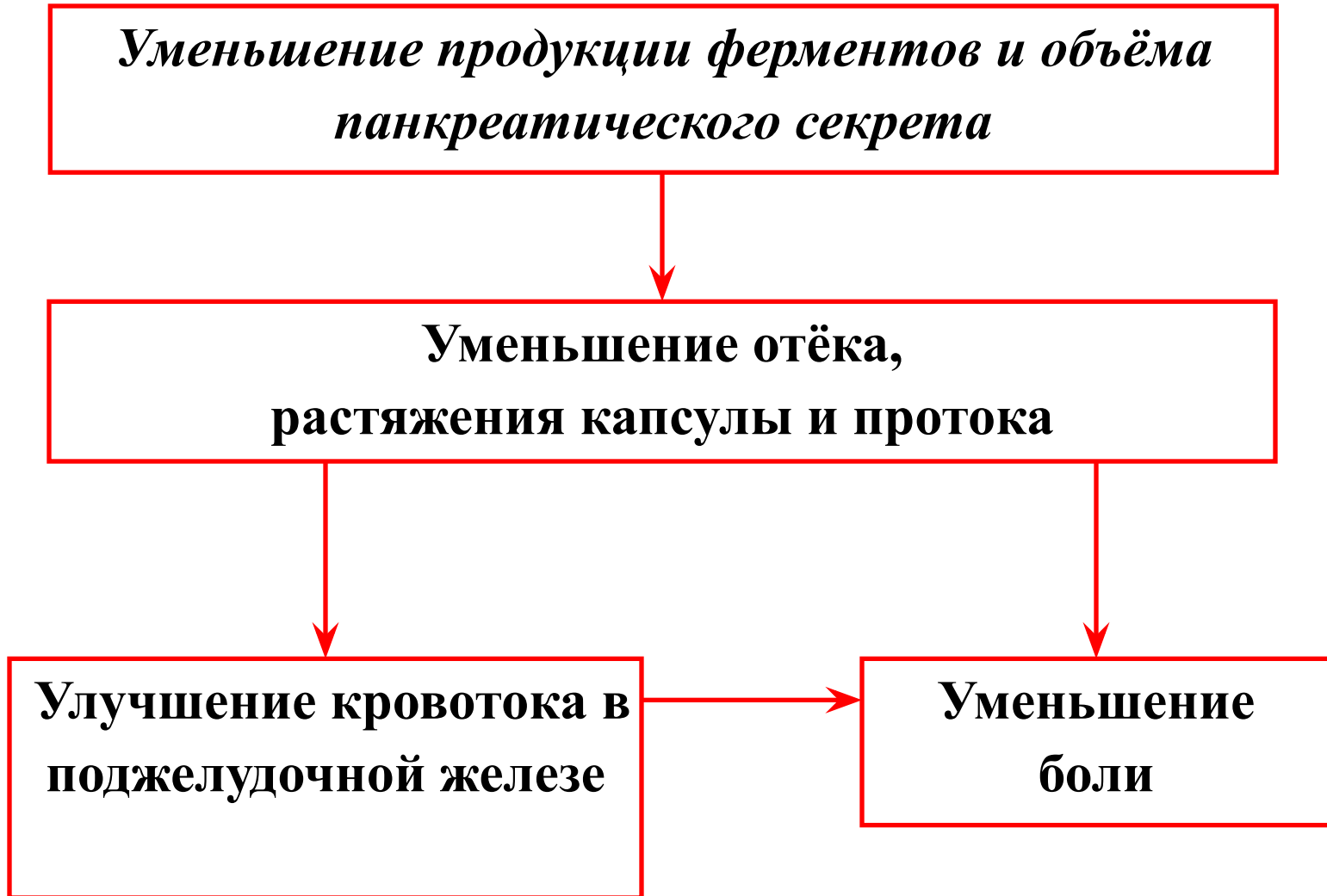


*Уменьшение продукции ферментов и объёма
панкреатического секрета*

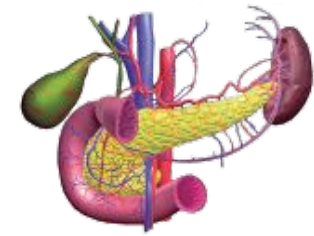
Уменьшение отёка,
растяжения капсулы и протока

Улучшение кровотока в
поджелудочной железе

Уменьшение
боли



Механизмы анальгетического эффекта ферментных препаратов



Механизм противоболевого эффекта панкреатических ферментов при хроническом панкреатите

Увеличение интрадуоденального уровня протеолитических ферментов



Инактивация трипсином холецистокинин-релизинг фактора



Снижение выделения холецистокинина



Снижение панкреатической секреции

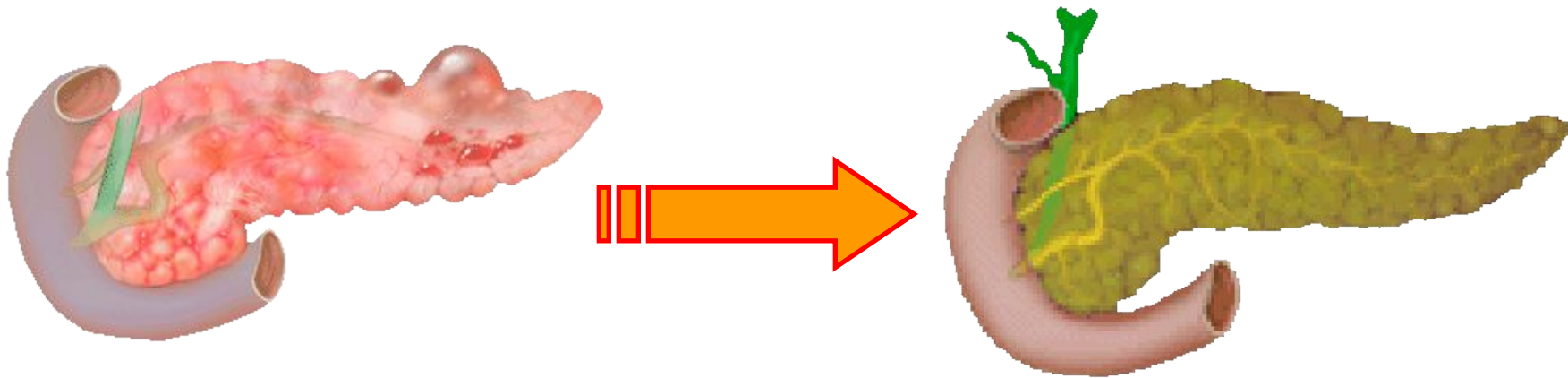


Уменьшение внутрипротокового и тканевого давления



Купирование болевого синдрома

Дополнительные механизмы купирования панкреатической боли ферментативными препаратами



- Снижение активности амилазы крови и мочи → подавление феномена «уклонения» ферментов в кровь
В.Т. Ивашкин с соавт., 2001; И.В. Маев с соавт., 2003; В.Б. Гриневич с соавт., 2004
- Снижение уровня в крови провоспалительных (IL-8, TNF- α) и увеличение содержания противовоспалительного (IL-10) цитокинов
- Снижение показателей TGF- β крови
- Улучшение сонографической картины поджелудочной железы
И.В. Маев с соавт., 2003

Хирургические методы лечения ХП

Эндоскопическое лечение

- Стентирование панкреатического протока

Хирургическое лечение

- Нарушение трудоспособности и выраженный болевой синдром
- Отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3-6 мес. и риск развития наркотической зависимости
- Осложнения ХП требующие хирургической коррекции: кровотечения, непроходимость 12 пк, симптоматические псевдокисты
- Подозрение на рак ПЖ

Классификация рака поджелудочной железы (Европейское противораковое общество)

- **Локализация опухоли:**

- а) головка в) хвост
- б) тело г) тотальное поражение

- **Гистологические формы:**

- а) аденокарцинома г) плоскоклеточный рак
- б) цистаденокарцинома д) ацинарный рак
- в) недифференцированный рак

- **Стадии рака поджелудочной железы:**

1. Диаметр опухоли не более 3 см;
2. Опухоль диаметром более 3 см, но не выходит за пределы органа;
- 3а. Инфильтративный рост опухоли (в двенадцатиперстную кишку, желчный проток, брыжейку, воротную вену);
- 3б. Метастазы опухоли в регионарные лимфатические узлы;
4. Отдаленные метастазы

Классификация рака поджелудочной железы (TNM)

- **T1** - опухоль не выходит за пределы органа
- **T2** - опухоль не выходит за пределы органа
- **T3** – опухоль инфильтрирует в соседние органы
- **N1** – метастазы не наблюдаются
- **N2** – метастазы в региональные Л/У
- **M0** – гематогенные метастазы отсутствуют
- **M1** – имеются гематогенные метастазы в печень

Рак ПЖ T3 N2 M1

Эпидемиология

- Молодой возраст до 40 лет
2 -100.000
- Старший возраст 80 лет и старше
100 – 100.000
- 5-летняя выживаемость 1%

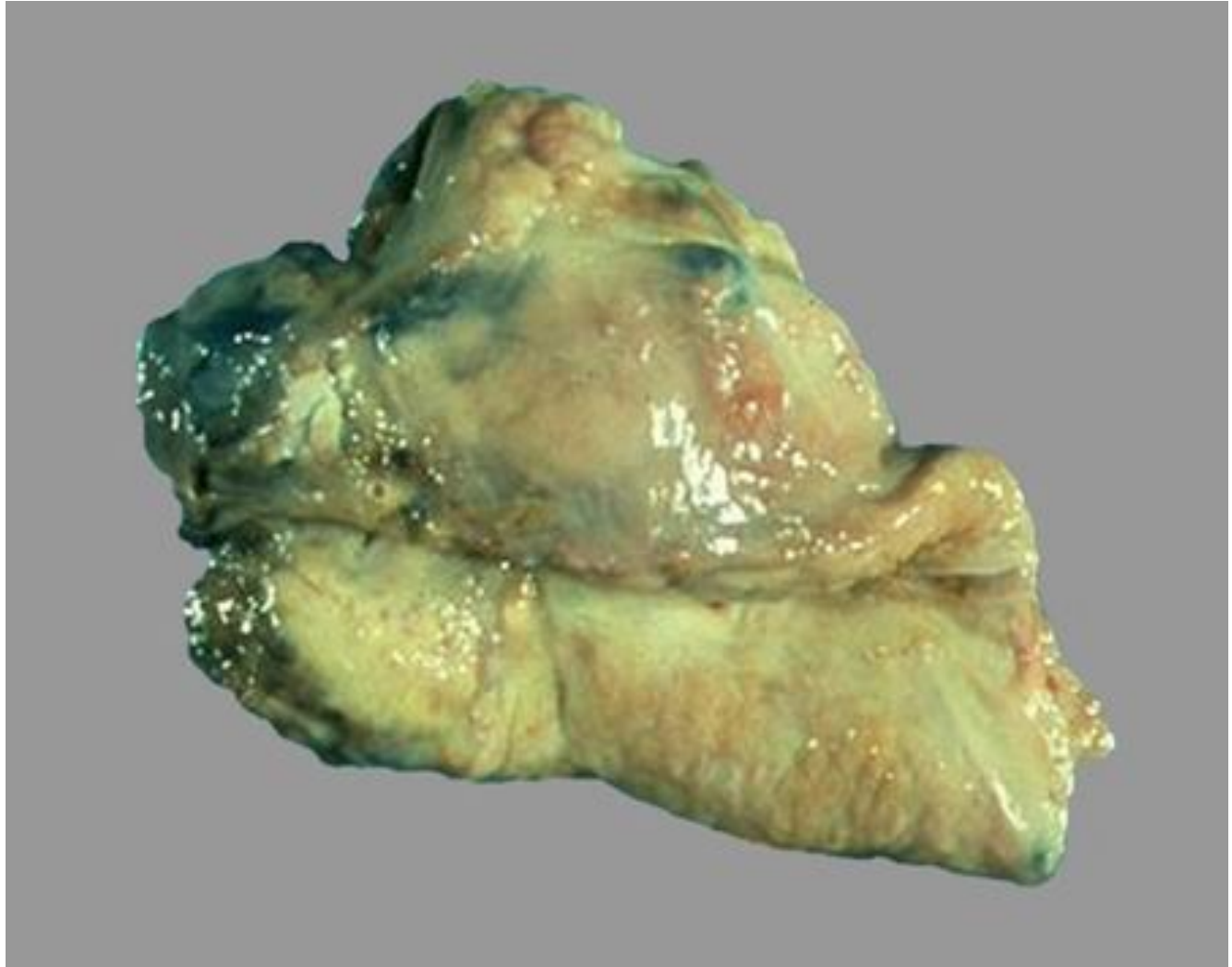
Клиника

- **Триада «малых» или ранних симптомов рака ПЖ**
 - Похудание и диспепсия
 - Нехарактерные болевые ощущение в верхнем отделе живота
 - Внезапная потеря жизненного тонуса и активности
- **Желтуха**
- **Течение заболевания прогрессирует**
- **Продолжительность жизни:**
 - головка ПЖ – 9,1 мес.
 - тело, хвост ПЖ – 6,8 мес.

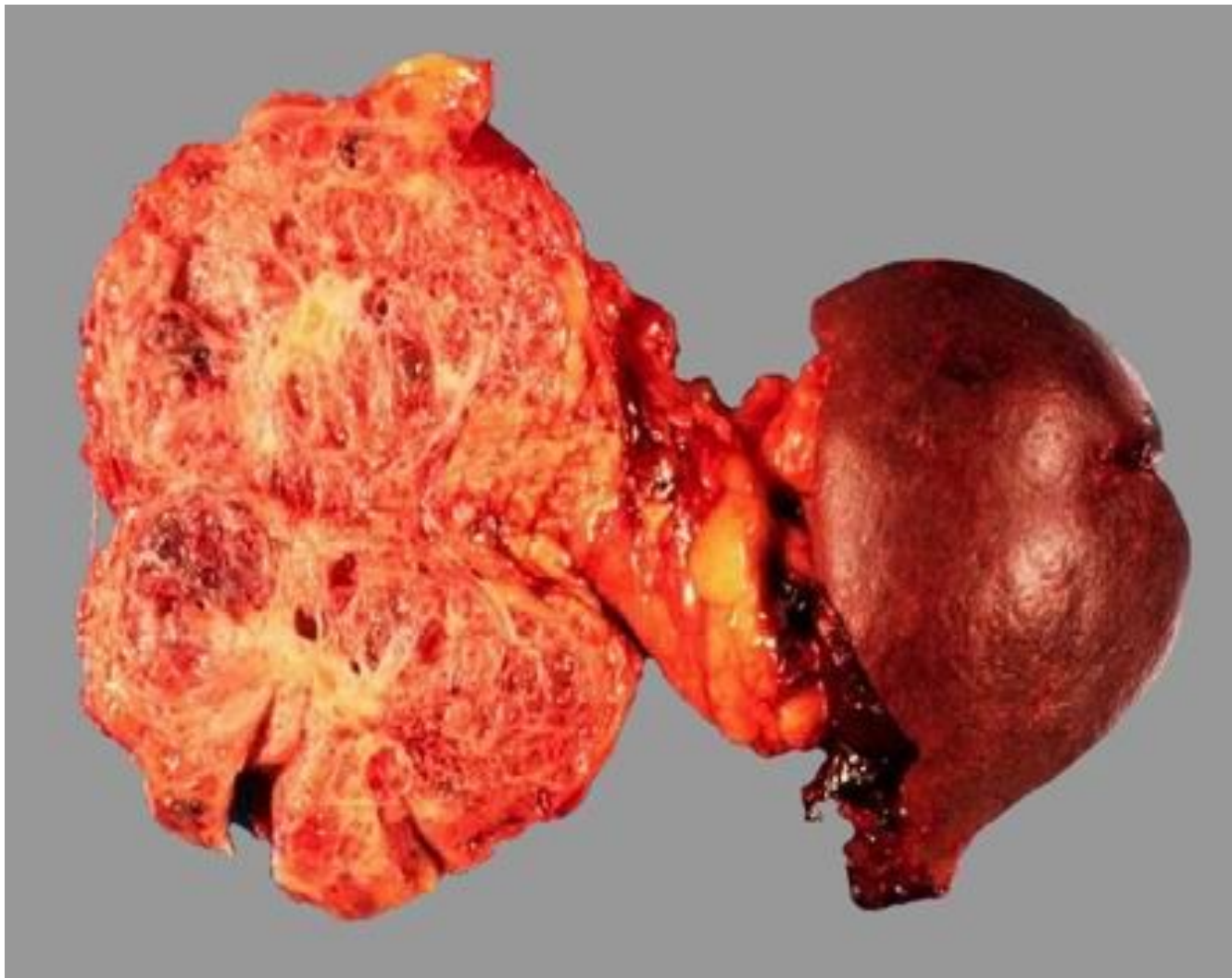
Карцинома головки поджелудочной железы



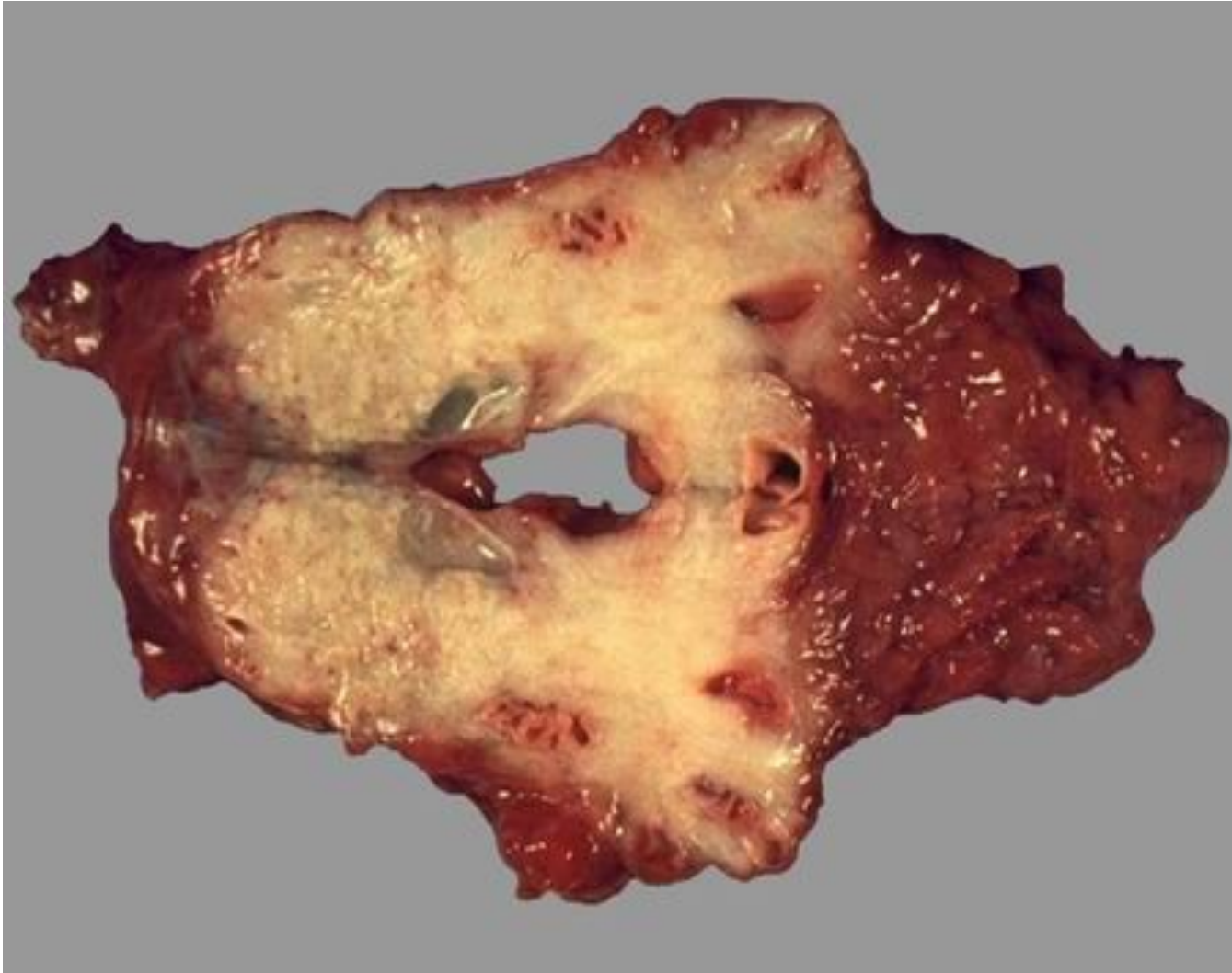
Карцинома головки поджелудочной железы



Аденокарцинома поджелудочной железы

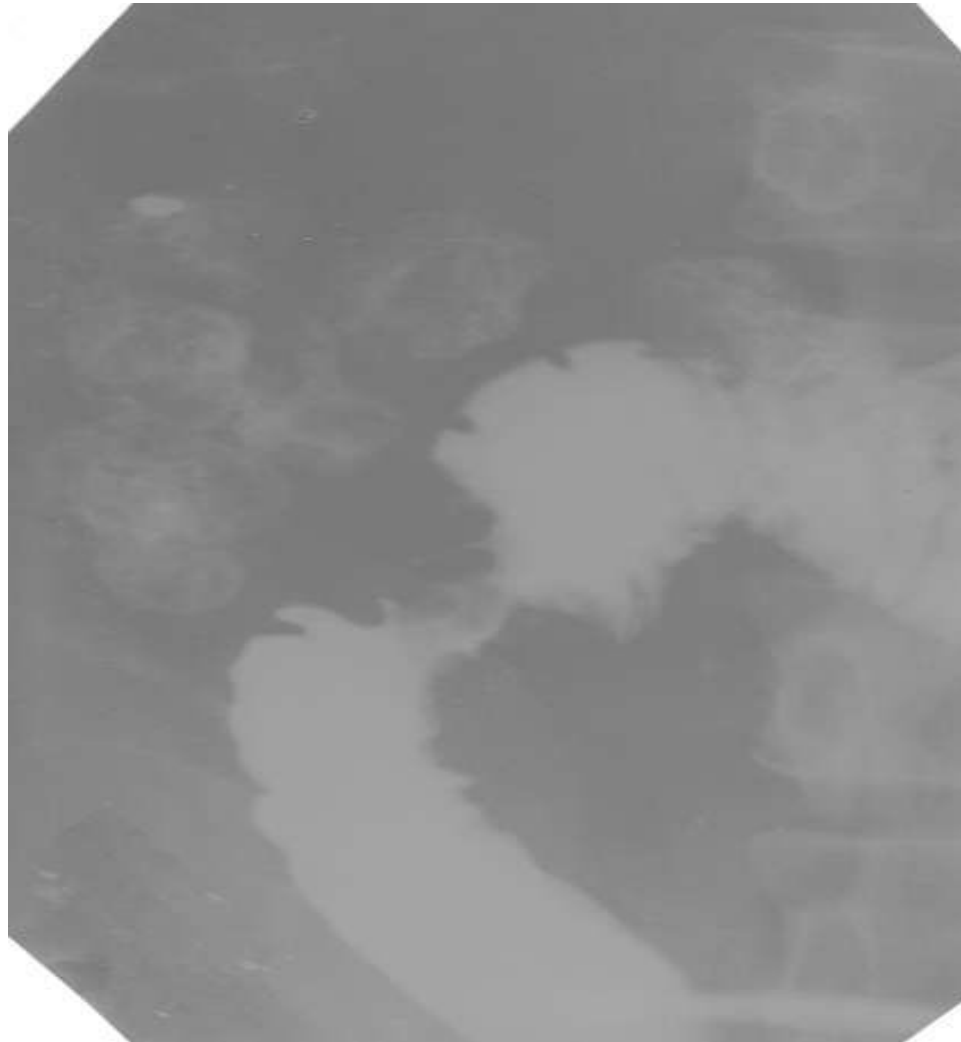


Карцинома хвоста поджелудочной железы

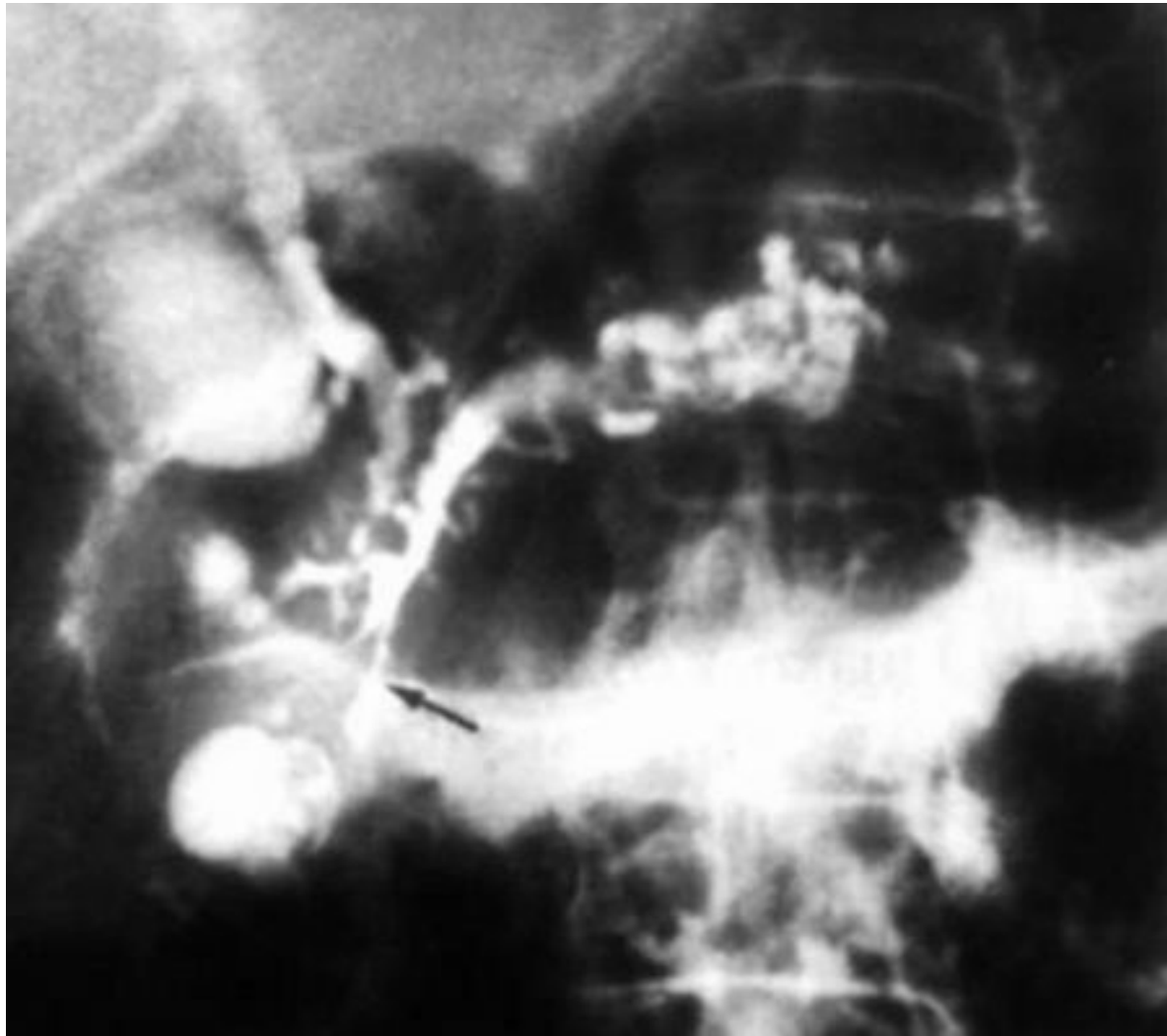


Рак головки поджелудочной железы

-



Холангиопанкреатограмма при опухоли головки поджелудочной железы: расширение и деформация протоковой системы



Рак поджелудочной железы

Прямые эндосонографические признаки

1. Ограниченное увеличение объема ПЖ с локализацией эхогенных образований или эхопозитивных образований с неровными контурами.
2. **Нечеткость контура органа**
3. Отсутствие отграничения от сосудистых структур.
4. Выраженная неоднородность звуковых свойств ПЖ.
5. Присутствие зон с пониженной эхоплотностью
6. Выявление на фоне железы беспорядочно расположенных мелких и крупных отраженных сигналов
7. **Можно определить размеры и локализацию новообразования**
8. **Можно выявить метастазы в лимфатические узлы и печень**
9. **В большинстве случаев можно выявить опухоль до 1,5 см**

Рак поджелудочной железы

Косвенные эндосонографические признаки

- **Расширение внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей над обструктивными поражениями;**
- **Увеличение размеров желчного пузыря;**
- **Асцит;**
- **Компрессия нижней полой вены;**
- **Окклюзия брыжеечной и портальных вен.**

Гормонально-активные опухоли ПЖ

- **Гастронома (G-клетки)**
- **Соматостинома (D-клетки)**
- **Глюкагонома (А-клетки)**
- **Випома (D-клетки)**
- **Инсулинома (В-клетки)**
- **Апудома (PP-клетки)**
- **Карциноид (энтерохромафинные клетки)**

Стеатоз ПЖ (НАЖБПЖ)

- **Стеатоз – это патологический процесс, для которого свойственно перерождение нормальных тканей органа в жировые**
- **При замене нормальных клеток липоцитами – клетками жировой ткани – развивается недостаточность органа, так как он не может в полной мере выполнять свои функции**
- **Патологический процесс развивается медленно, годами. Он способен затрагивать отдельные участки железы, и в этом случае говорят об очаговом стеатозе, или охватывать весь орган, при этом диагностируется диффузный тип заболевания**
- **В группе риска развития болезни находятся мужчины и женщины старше 45-летнего возраста, но возникнуть патология может и у молодых людей.**

Классификация стеатоза ПЖ

- **1-я степень.** Считается начальной стадией патологии, жировые ткани занимают не более 30% от общего объема органа.
- **2-я степень.** Если участки поражения превышают 30%, но еще не достигли предела 60%, которая уже считается опасной для большинства обменных процессов в организме.
- **3-я степень.** При замещении жировыми тканями более 60% органа состояние стремительно ухудшается, заболевание считается запущенным. По мере развития заболевания и перерождения нормальных клеток в жировые, будут интенсивней проявляться патологические признаки.

Этиология стеатоза ПЖ

- Среди причин развития стеатоза ПЖ выделяют:
 - неправильное питание,
 - ожирение,
 - формирование МС
 - злоупотребление алкоголем
- По статистике наиболее распространенной причиной среди мужчин считается алкоголизм, а среди женщин – погрешности в питании.

Симптоматика стеатоза ПЖ

- На начальных этапах распознать патологию исключительно по признакам сложно, если только проводить УЗИ, на котором специалист сможет рассмотреть проблемные участки.
- Обычно симптомы начинают четко проявляться при второй степени, на первой они еще слабо выражены, так как зона поражения органа еще незначительная.
- Характерные признаки стеатоза ПЖ:
 - Нарушения со стороны ЖКТ. Отмечаются расстройства пищеварения в виде тошноты, нестабильного стула, метеоризм. Болевые ощущения. Они могут быть тянущими, приступообразными. С уменьшением нормальных тканей проявления становятся более ощутимыми.
 - Слабость, утомляемость.
 - Обострение хронических заболеваний, частые простуды, что связано со снижением иммунитета, нарушениями обменных процессов.
 - Изменение уровня глюкозы из-за недостаточного количества ферментов. Нарушений со стороны поджелудочной железы, есть риск развития сахарного диабета.

Благодарю за внимание



А. Кривошеев