Современные методы диагностики и лечения хронического панкреатита

Докладчик: клинический ординатор каф. внутренних болезней Хабибуллина А.Р.

В последние тридцать лет отмечен неуклонный рост частоты заболеваний поджелудочной железы, которые поражают ежегодно в среднем 1 человека из 10000 населения Земли

(Хазанов А.И. 1997)

Заболеваемость хроническим панкреатитом

- составляет 5-7 новых случаев на 100 тысяч населения
- за последние 40 лет произошел двухкратный прирост заболеваемости
- распространенность среди взрослого населения составляет

27, 4 — 50 случаев на 100 тысяч населения (по данным за 2010 г.)

органов ЖКТ в стационарах РБ за 2010 г.

- I - хронический панкреатит (39,5%)
- II - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (24,9%)
- III - хронический холецистит (14,0%)
- IV - хронический гастрит (8,0%)
- V - хронический гепатит (7,2%)
- VI - цирроз печени (2,2%) и прочие (4,2%)

Структура заболеваемости органов ЖКТ в 1 т.о. Клиники БГМУ за 2007-2010 гг.

	2006	2007	2008	2009	2010
ХП	34.9%	25.3%	38.2%	29.4%	39.8%
ЯБЖ	17.4%	21.1%	10.3%	11.9%	8.2%
ЗП	8.2%	6%	5.9%	14.7%	8.2%

Историческая справка

- 1889г R.Fitz первое систематическое описание острого панкреатита
- 1896г H.Chiari выдвинул концепцию панкреатита как процесса самопереваривания
- 1901г E.Opie - связал ЖКБ и острый панкреатит
- 1974г C.Ledesma - значение миграции камней ЖП
- R.Elman нашел способ определения активности амилазы

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

- **Хроническое заболевание ПЖ преимущественно воспалительной природы с фазово - прогрессирующими дегенеративными или деструктивными изменениями ткани, атрофией железистых элементов ,замещением их соединительной тканью с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функции**

Этиологические факторы хронического панкреатита

- Интоксикация алкоголем- 2/3 всех случаев хронического панкреатита

  (ПЖ в 3 раза более чувствительна чем печень)

- Заболевания билиарной системы (ЖКБ) 25-40%.

Этиологические факторы хронического панкреатита

- Заболевания ДПК и БДС
- Язвенная болезнь- пенетрация язвы
- Алиментарный фактор
- Генетические дефекты –пороки развития протоков, нарушенный обмен веществ, наследственный панкреатит
- Лекарственные панкреатиты
- Идиопатический панкреатит

Основные механизмы патогенеза хронического панкреатита

- **Механизм повышения давления в протоковой системе.**
- **Механизм отложения белковых преципитатов в мелких протоках**
- **Вирусный механизм** (в основе - дистрофия клетки и ускорение апоптоза)

Клиническая классификация ХП

I стадия

- Клинические признаки отсутствуют
- Характерные для ХП изменения по данным КТ или панкреатографии

II стадия

- Рецидивирующие абдоминальные боли
- Могут наблюдаться признаки нарушения функции ПЖ

Lankisch et al, 1995

Клинические стадии ХП

III стадия

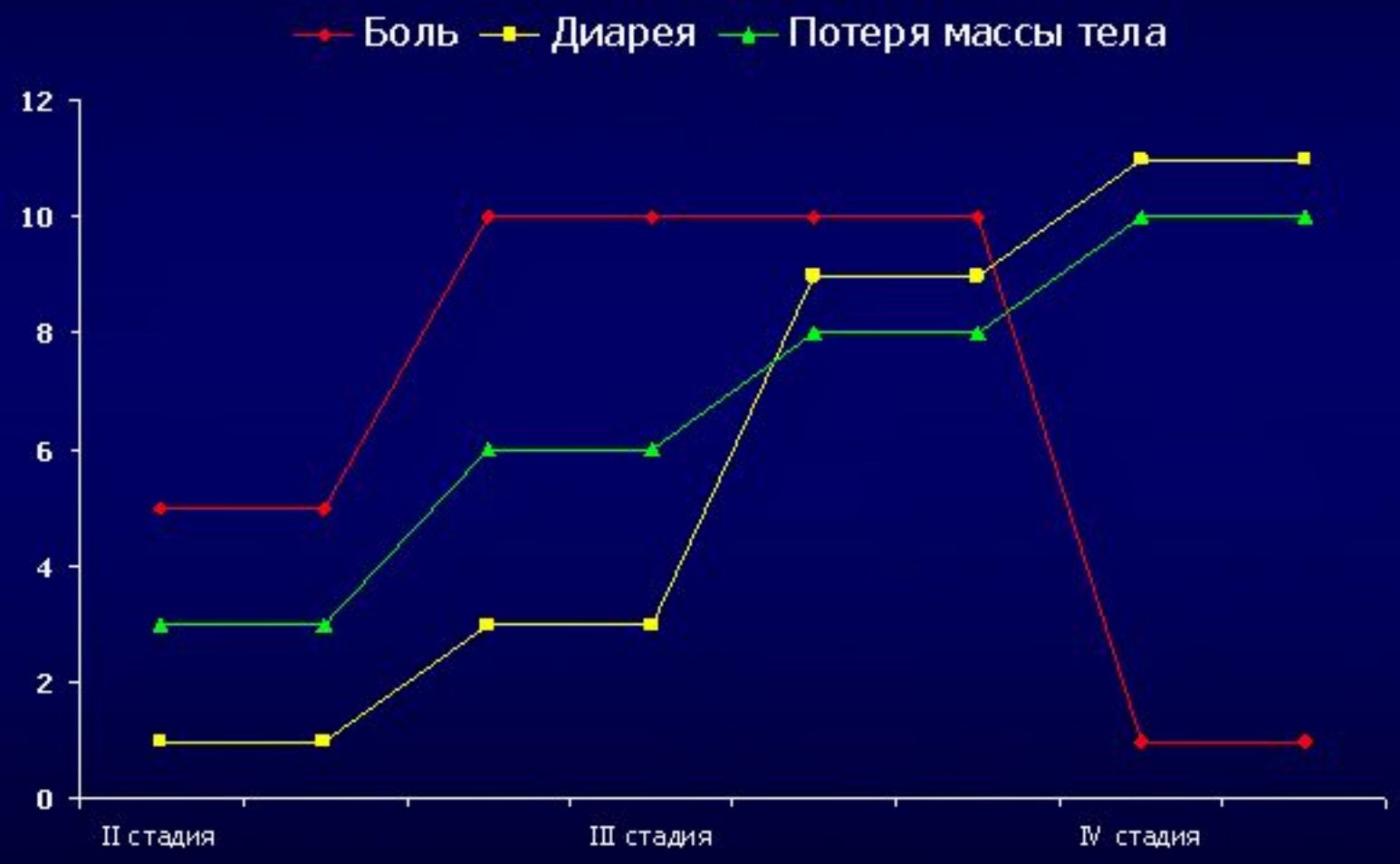
- Постоянные абдоминальные боли могут приводить к наркотической зависимости
- Признаки экзокринной и/или эндокринной недостаточности ПЖ

IY стадия

- Боль становится меньшей проблемой
- Тяжелое нарушение функции ПЖ, ведущее к системным осложнениям ХП

Lankisch et al, 1995

Клинические симптомы ХП



Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

	ЭРХПГ	УЗИ, КТ
Нормальная ПЖ	Изменений панкреатической протоковой системы нет	Нормальные размеры (30мм х 20мм х 10мм), ровные контуры, гомогенная паренхима, Вирсунгов проток < 2мм

Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

	ЭРХПГ	УЗИ, КТ
Сомнительные структурные изменения ПЖ	< 3 измененных боковых ветвей ГПП	Вирсунгов проток - 2- 4мм, размеры ПЖ < 2xN, гетерогенная паренхима ПЖ

Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

	ЭРХПГ	УЗИ, КТ
Мягкие структурные изменения ПЖ	> 3 измененных боковых ветвей ГПП	Вирсунгов проток - 2- 4мм, размеры ПЖ увеличены, гетерогенная паренхима, нечеткие контуры ПЖ

Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

	ЭРХПГ	УЗИ, КТ
Умеренные структурные изменения ПЖ	> 3 измененных боковых ветвей ГПП + изменения ГПП	кисты < 10 мм, неравномерный проток, фокальные некрозы, повышение эхогенности ГПП, неровные контуры ПЖ

Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП

	ЭРХПГ, УЗИ, КТ
Тяжелые структурные изменения ПЖ	Указанные выше + один или более следующих признаков: кисты > 10мм, камни (кальцификация ПЖ), внутрипротоковые дефекты наполнения, обструкция или стриктуры ГПП, значительная дилатация ГПП, инвазия ПЖ в соседние органы

Классификация хронического панкреатита
(Ивашкин В.Т. и соавторы, 1990 г.)

По морфологическому признаку:	По клинически проявлениям	По характеру клинического течения
1. Интерстициально-отечный	1. Болевой.	1. Редко рецидивирующий (обострения не более 1-2 раз в год)
2. Паренхиматозный	2. Гипосекреторный	2. Часто рецидивирующий (обострения 3-4 раза в год)
3. Фиброзно-склеротический (индуративный)	3. Астенический	3. Персистирующий с постоянно присутствующей симптоматикой хронического панкреатита
4. Гиперпластический (псевдотуморозный)	4. Латентный	
5. Кистозный	5. Сочетанный	

Классификация хронического панкреатита (Ивашкин В.Т. и соавторы, 1990 г.)

По этиологии:	Осложнения
1.Билиарнозависимый	1.Нарушение жёлчеотделения
2. Алкогольный	2.Воспалительные изменения, обусловленные повреждающим действием панкреатических энзимов
3. Дисметаболический	3. Эндокринные нарушения
4. Лекарственный	4. Портальная гипертензия
5. Инфекционный	
6. Идиопатический	

Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10),

- К85 Острый панкреатит
- К86.0 Хронический алкогольный панкреатит.
- К86.1 Другие формы хронического панкреатита: инфекционный; хронический рецидивирующий; наследственный; идиопатический; аутоиммунный.
- К86.8 Другие уточненные заболевания поджелудочной железы:

Лабораторная диагностика обострений хронического панкреатита

	í î ðì à	÷óâñòâèòåëüíîñòü	ñïåöèôè÷íîñòü
кровь			
α-àì èëàçà	25-220 Ì Å/ë	95%	88%
Р-тип (40%)	17-115 åä/ë (30-50%)	92%	85%
S-тип (60%)			
ëèï àçà	0-190 Ì Å/ë	86%	99%
ýëàñòàçà	3,5 í ã/ë	97%	96%
òðèï ñèí	25+/-5,3 ì ã/ë	93%	94%
моча			
äèàñòàçà (α-амилаза)	10-490 Ì Å/ë (60-70,Ð-òèï)	81%	95%
òðèï ñèí î ãåí -2		94%	95%

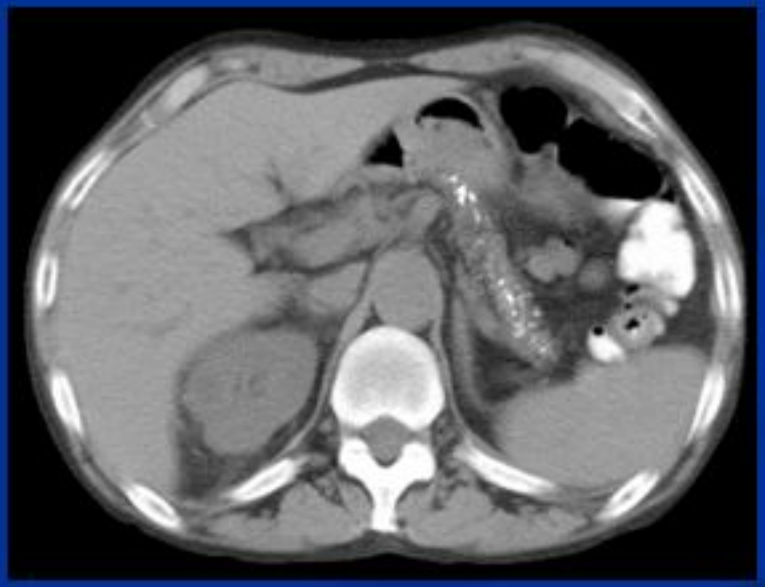
Ь. Хубергрин, О.А. Горумова «Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы». Мистецтво лікування №6 32 2006 г.

Лабораторные методы: чувствительность в динамике заболевания

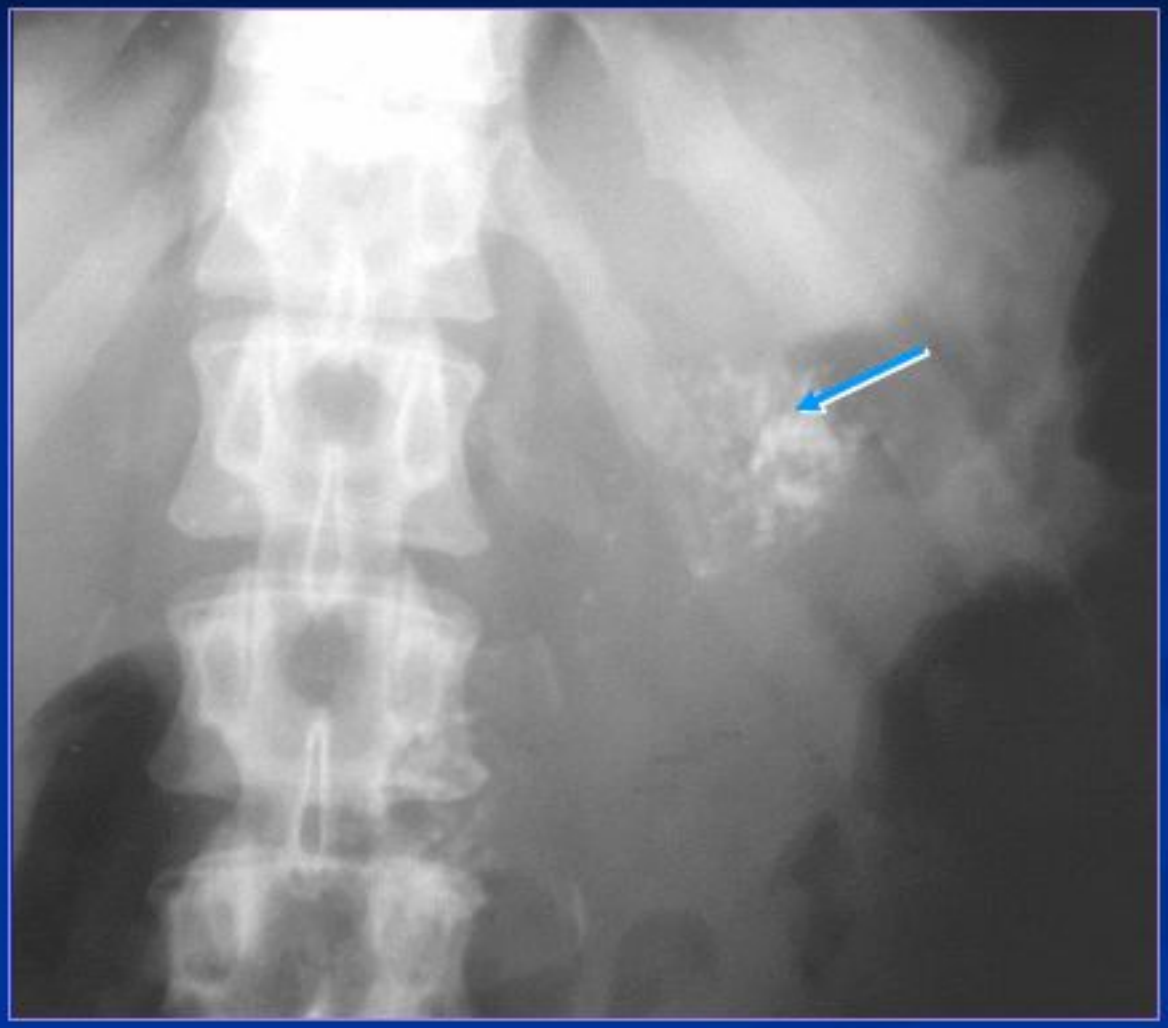
№	Фермент в крови	до 2сут (48ч)	2-4 сут (48-96ч)	4-6 сут (96-144ч)	6-10 сут (144-240ч)
1	эластаза-1	100%	93%	87%	75%
2	липаза	94%	78%	65%	48%
3	трипсин	89%	59%	55%	35%
4	Р-амилаза	69%	29%	17%	14%

Визуальные методы диагностики хронического панкреатита

- Рентген
- УЗИ
- КТ
- ЭндоУЗИ
- МРПГ
- ЭРПГ
- ПТ

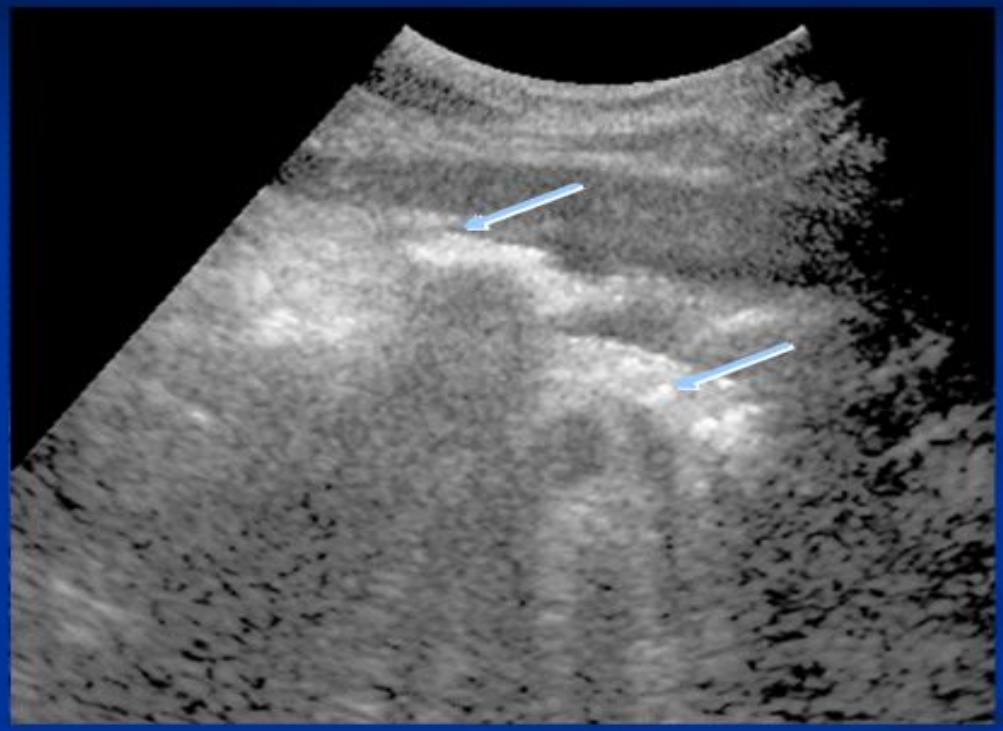


Кальцификаты

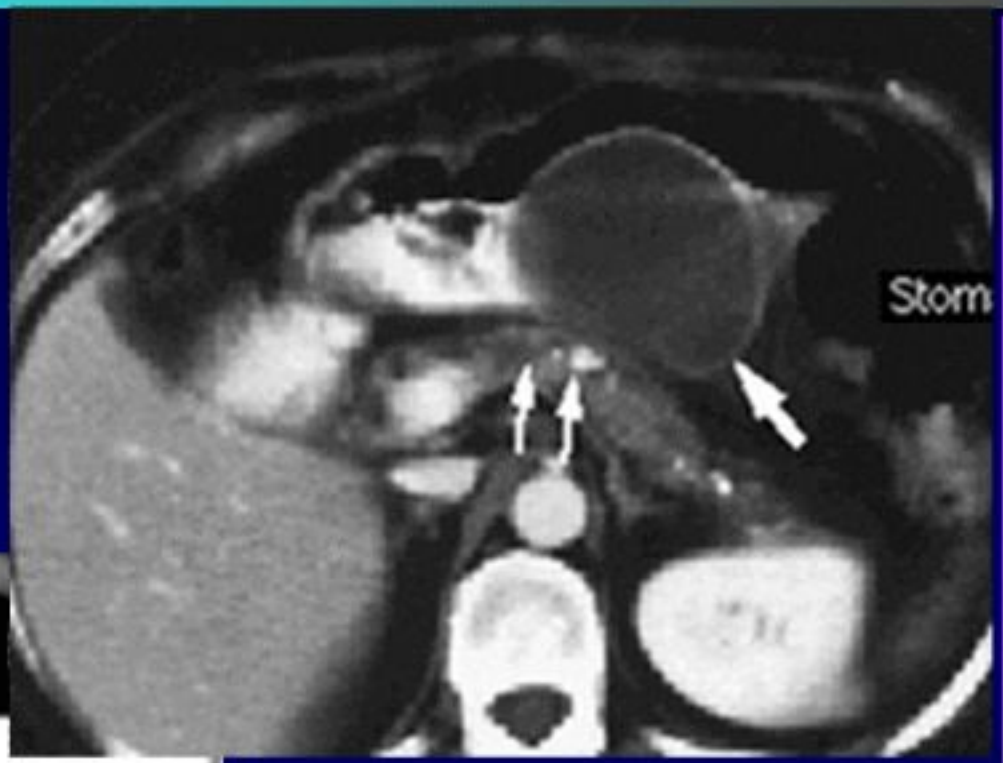


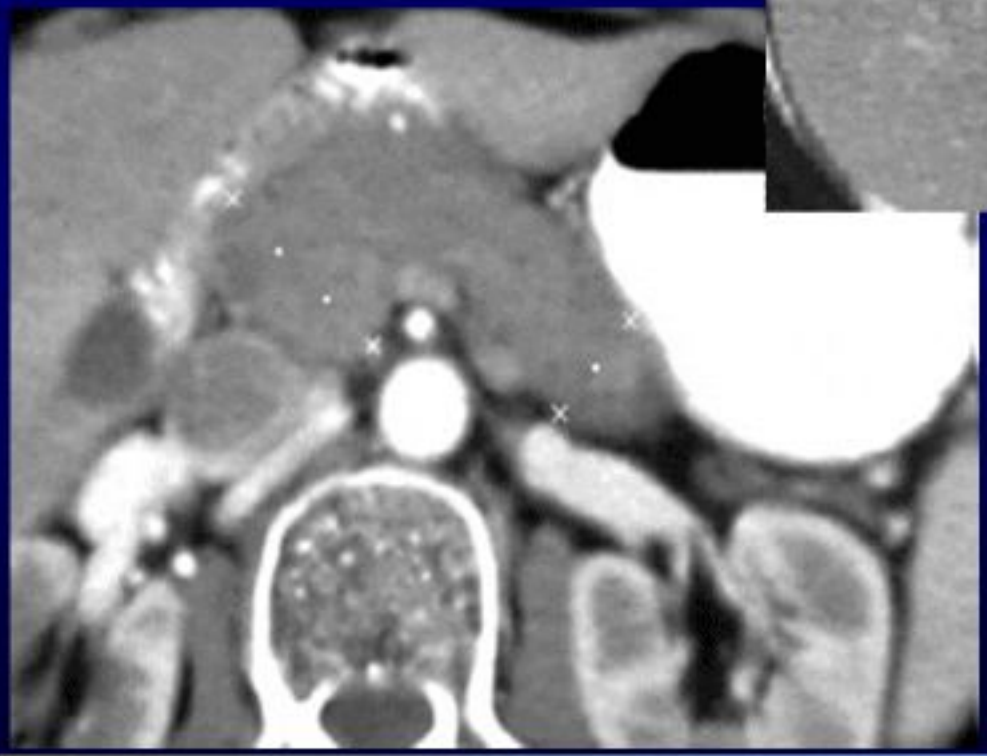
УЗИ брюшной полости

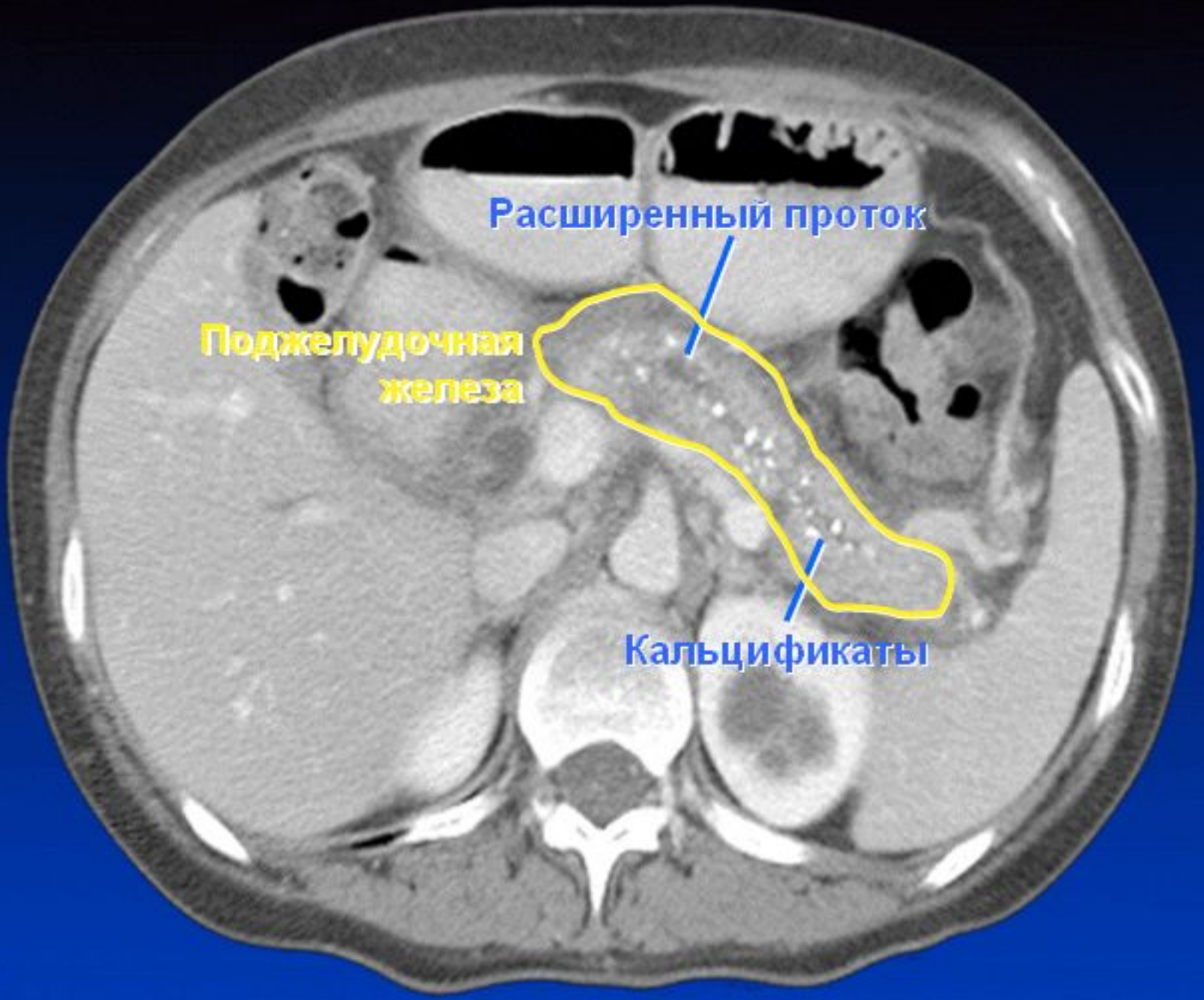
Кальцификаты



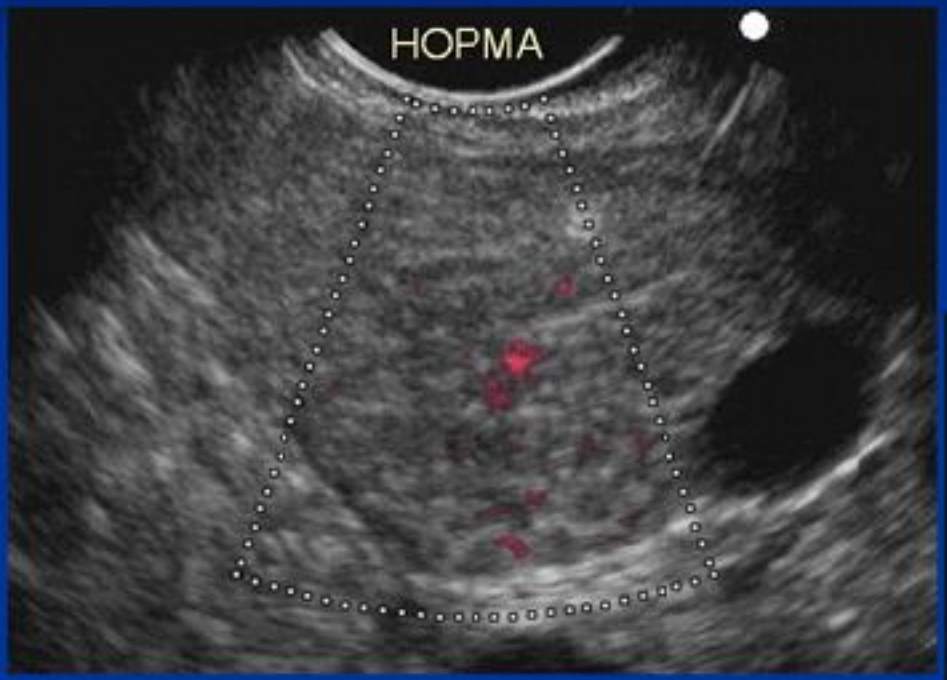
Компьютерная томография






Расширенный проток
Поджелудочная железа
Кальцификаты

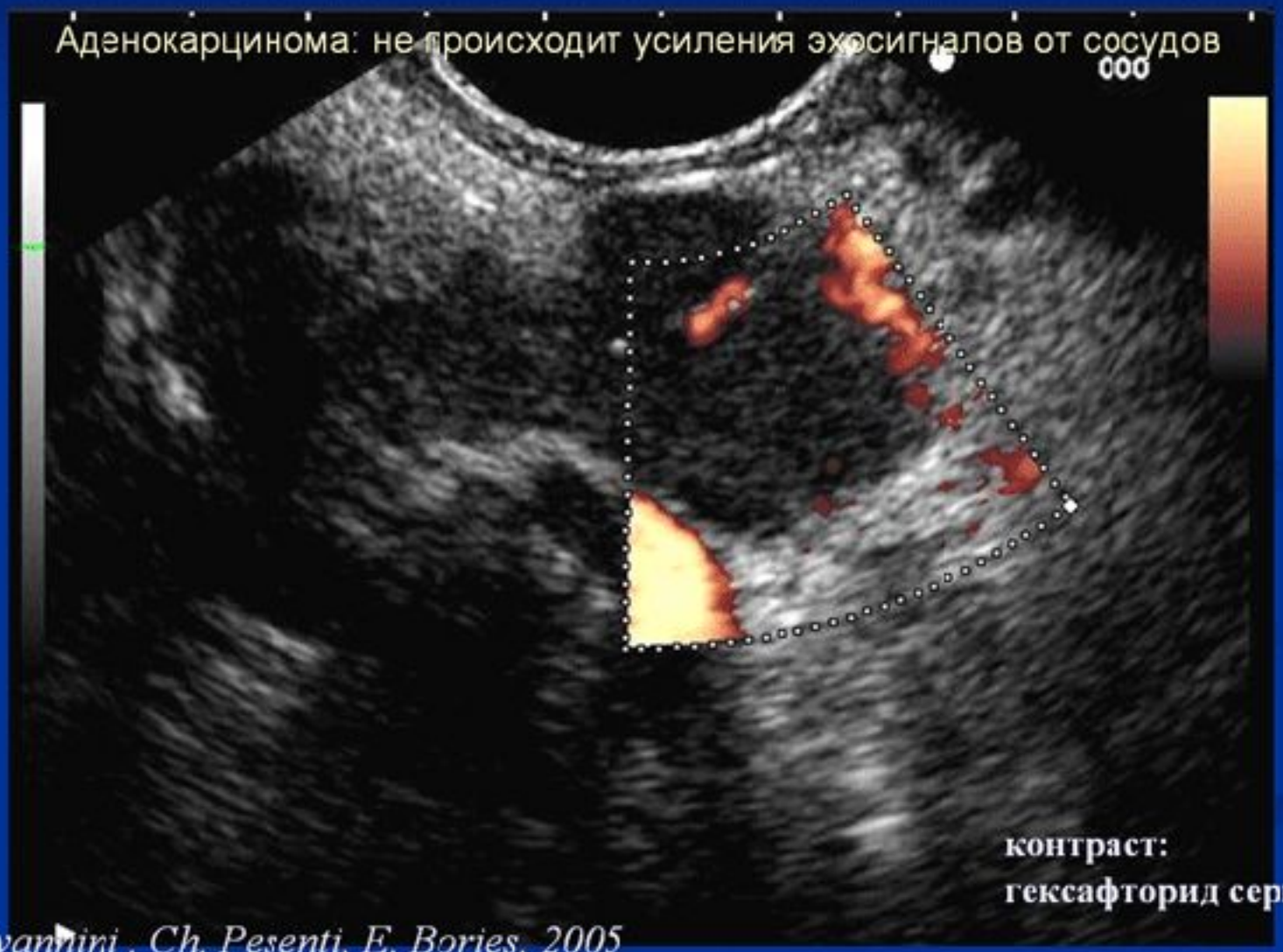
Новые возможности ультразвукового исследования: контрастирование



гексафторид серы (Sonovue)

M. Giovannini , Ch. Pesenti, E. Bories, 2005

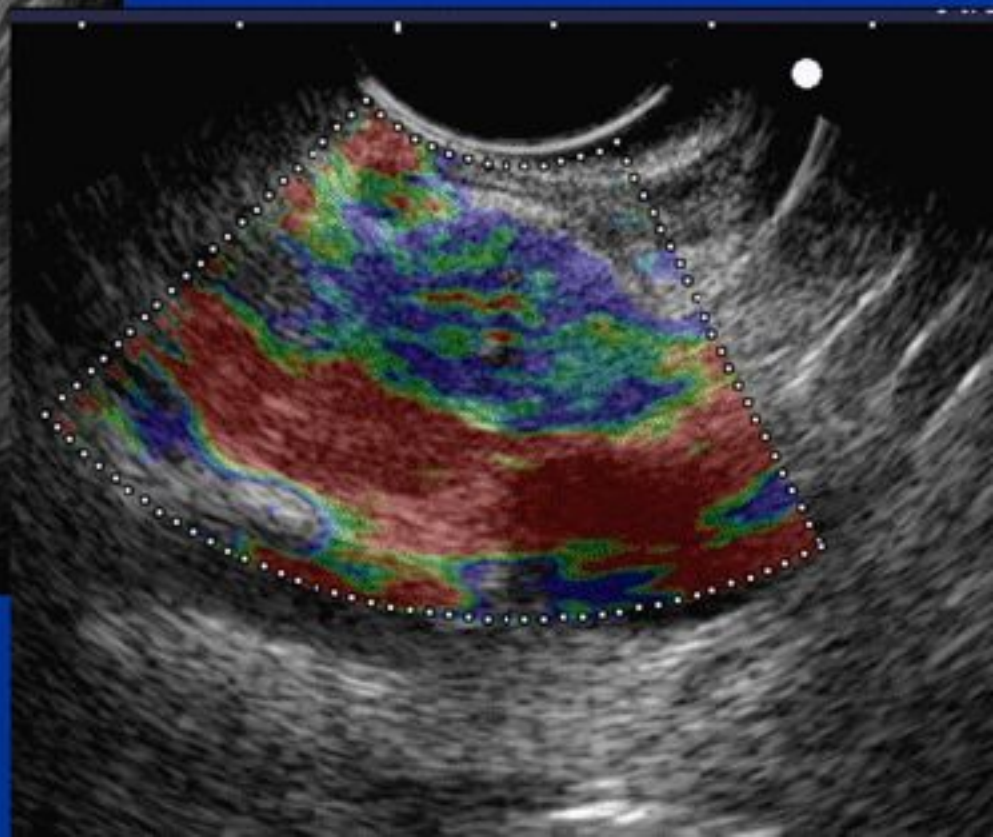
Новые возможности ультразвукового исследования: контрастирование



M. Giovannini , Ch. Pesenti, E. Bories, 2005

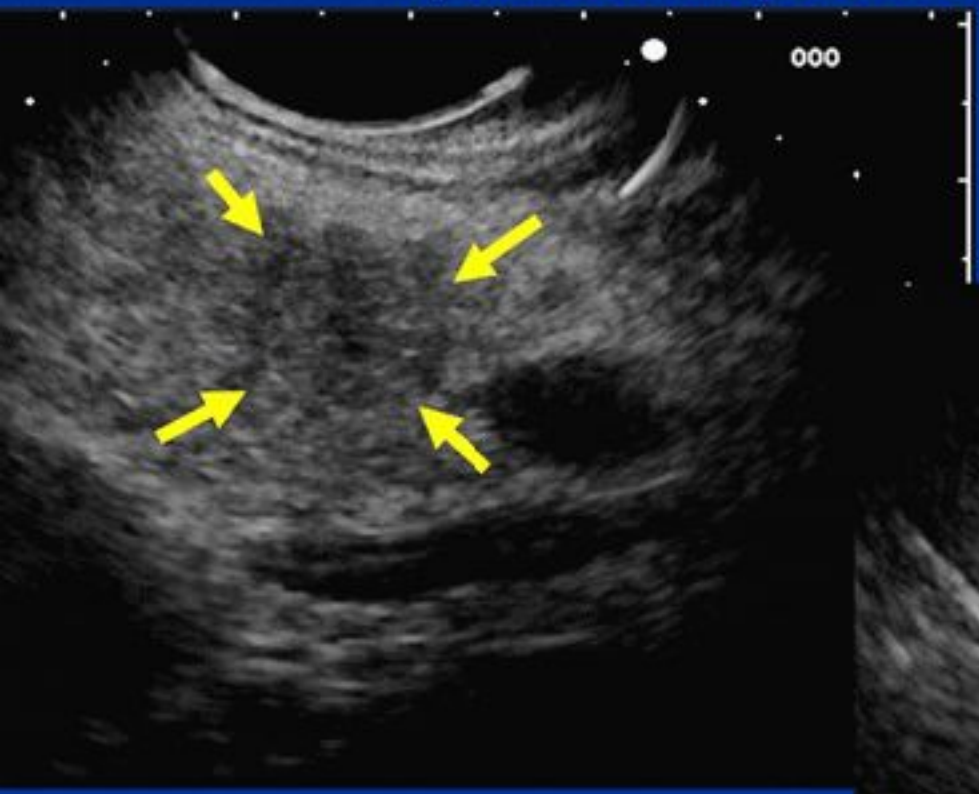
Новые возможности ультразвукового исследования: эластография

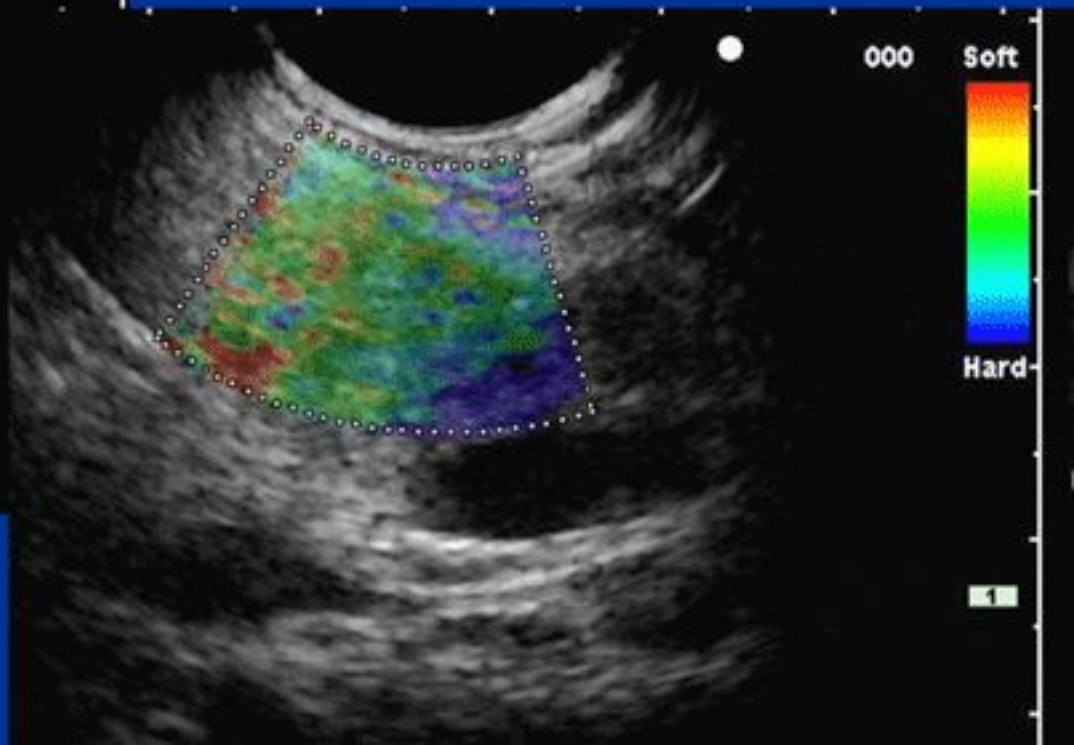
РПЖ у больного хроническим панкреатитом: низкая эластичность ткани опухоли (голубой оттенок)



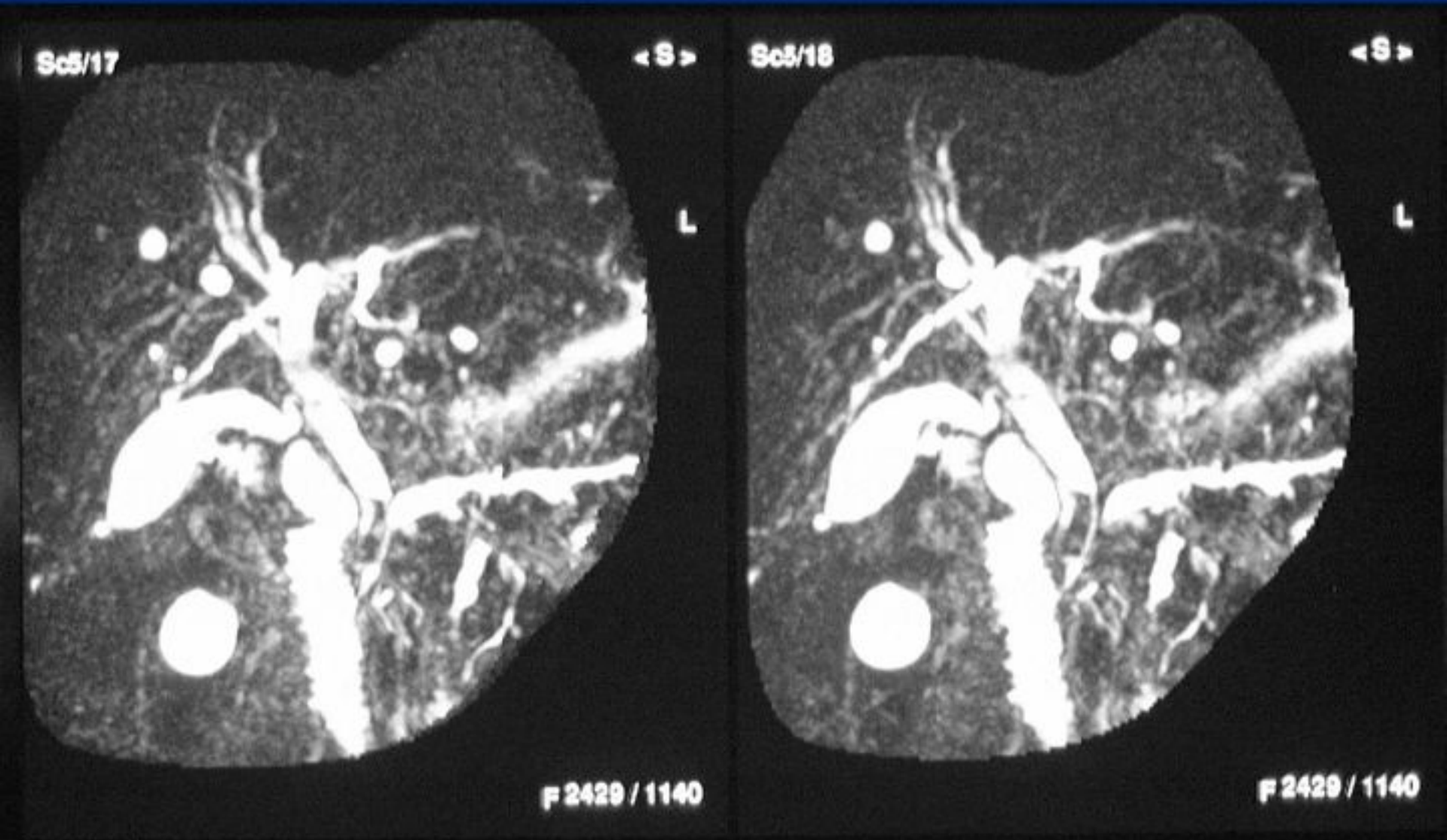
Новые возможности ультразвукового исследования: эластография

Хрснический панкреатит: высокая эластичность ткани (зеленый оттенок)



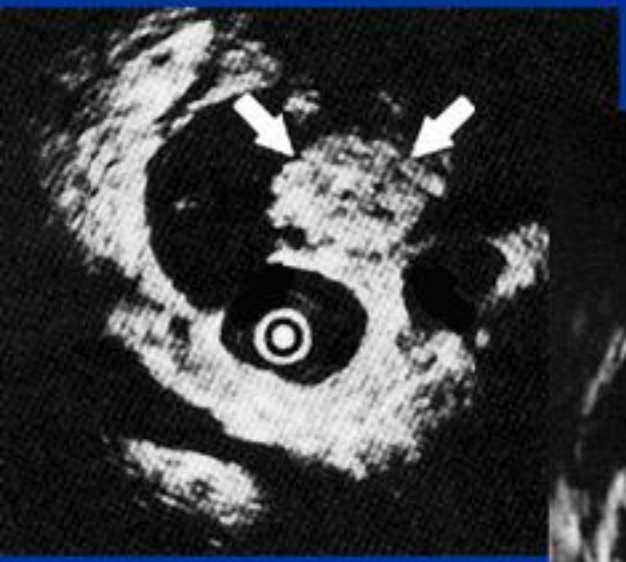


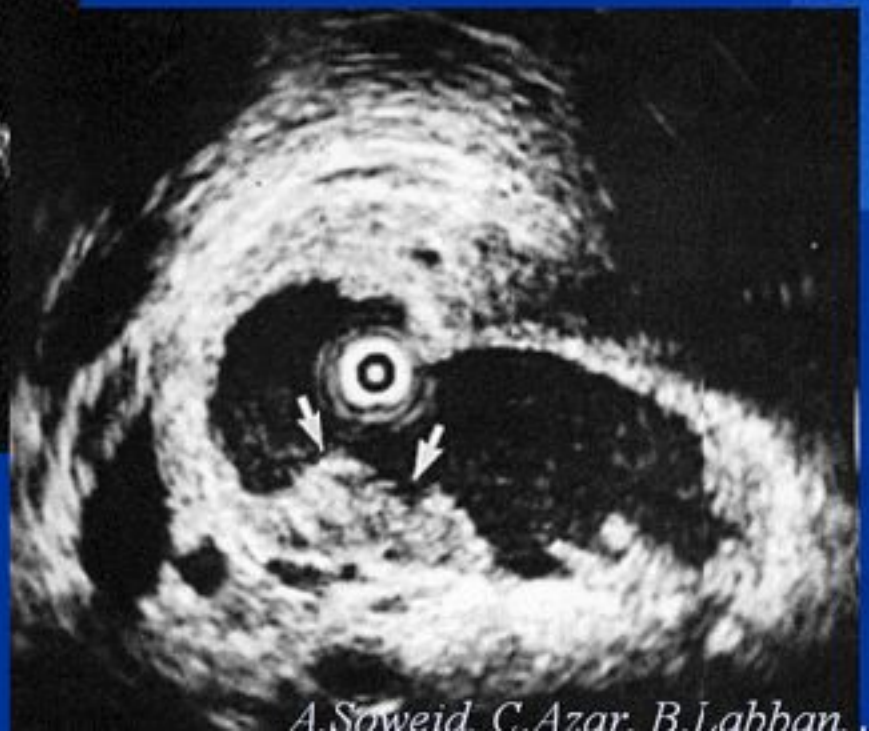
МРХПГ



Внутрипротоковое ультразвуковое исследование

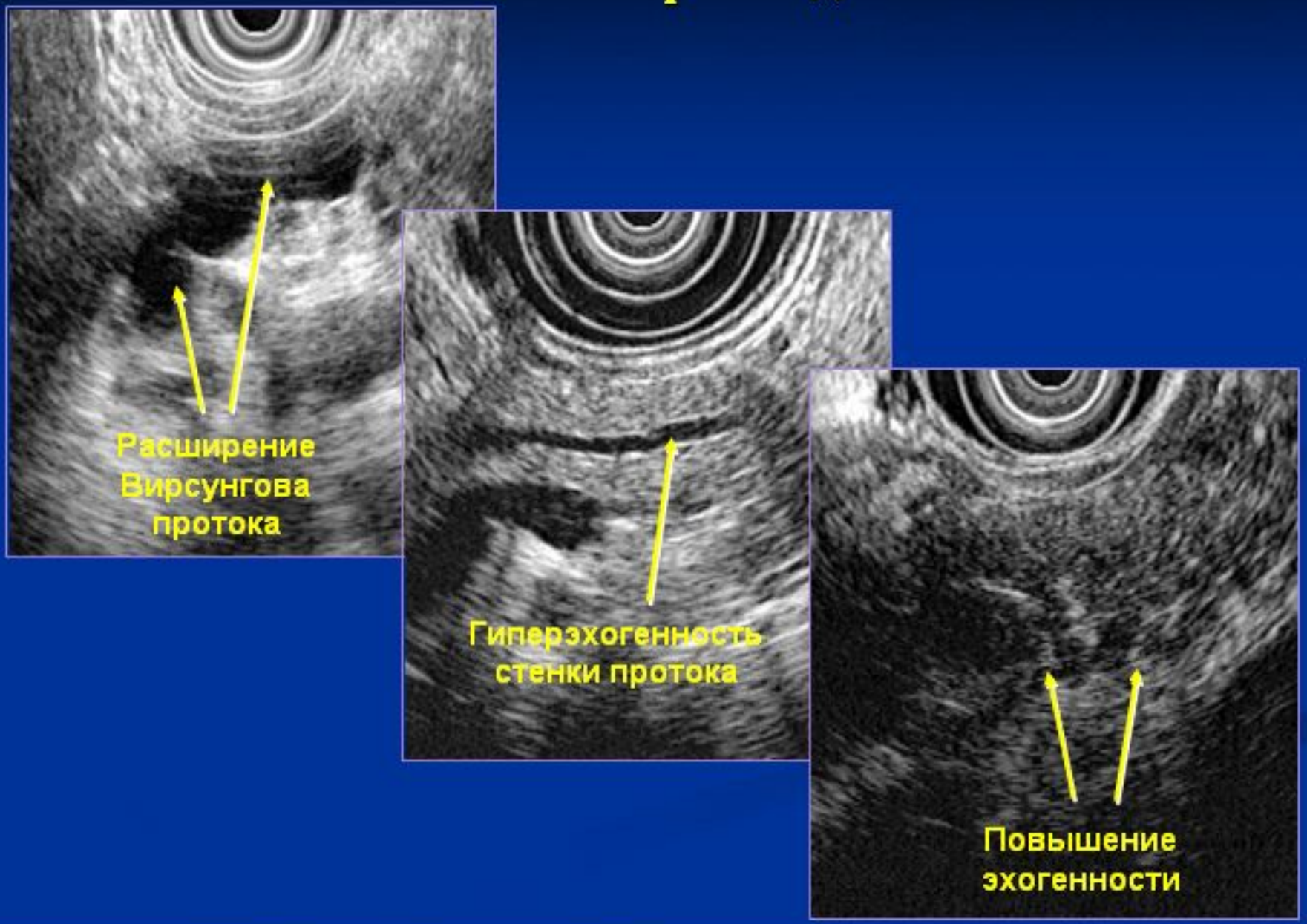
- Визуализация образований, расположенных в пределах 30 мм от главного панкреатического протока.





A Soweid, C Azar, B Labban. JOP. 2004; 5(4):258-265

Некоторые симптомы хронического панкреатита, выявлемые при ЭндоУЗИ



Основные лечебные направления при хроническом панкреатите

- Прекращение приема алкоголя, диета
- Прием анальгетиков –тримебутин разовая доза 200 мг, суточная до 600 мг.
- Ферментные препараты

1. с целью создания функционального покоя органа (подавление избыточной активности секреторного аппарата)

Высокие дозы

2. Оптимальная заместительная терапия с целью полной коррекции экзокринной недостаточности: 25-40-50 тыс. ед липазы на прием, суточная доза 100-150 тыс. ед

- Лечение спастических расстройств (дискинезия сфинктера Одди) Дицетел
- Воздействие на иннервацию (медикаментозная, хирургическая денервация)
- Устранение обструкции – удаление камней, установка стентов.

Алгоритм купирования боли
(рекомендации AGA)

КТ±ЭРХПГ±УЗИ±ЭГДС

диета с низким содержанием жира, ненаркотические анальгетики, отказ от алкоголя; регистрация интенсивности и ритма боли, качества жизни

при неэффективности

ферментные препараты в высокой дозе + ингибиторы HCl

не проводилось

не эффективно

предложить больному выбор между ожиданием, приемом наркотических анальгетиков с риском развития зависимости и оперативным вмешательством

ВЫБОР

хирургическое вмешательство

дилатация протоков

хирургическое дренирование

псевдокиста, стриктура и конкременты холедоха стеноз 12пк, язвенная болезнь, рак поджелудочной железы

медикаментозное, хирургическое, эндоскопическое лечение

протоки не расширены

денервация pancreas

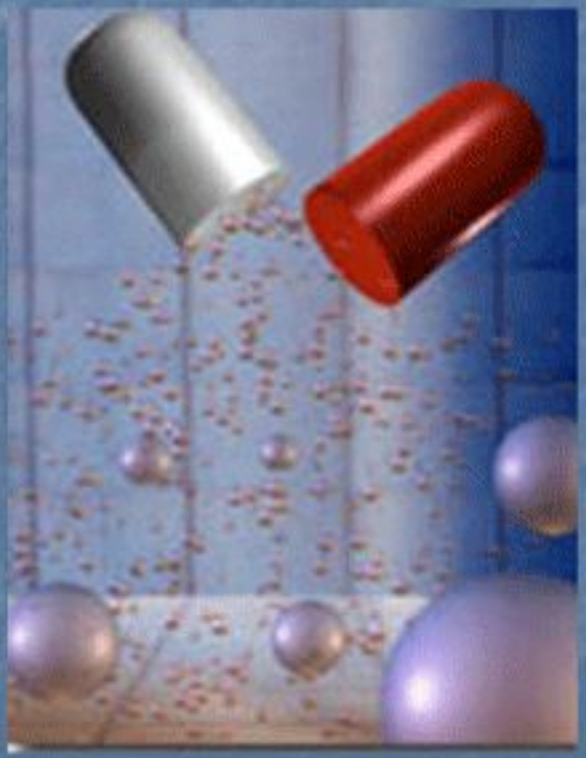
резекция pancreas

Группы препаратов, применяющиеся для купирования боли при хроническом панкреатите

- Наркотические анальгетики
- НПВП
- Антисекреторные препараты
- Ферменты
- Трициклические антидепрессанты

Показания для заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ

- стеаторея при условии потери с калом более 15 г жира в сутки;
- прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- стойкий диарейный синдром и диспептические жалобы.



Охлобыстин А.В., 2001

Дифференцированный подход к лечению экзокринной недостаточности

- Выбор дозы проводится индивидуально для каждого пациента
- 1 г жира – 2000 ед липазы
- Рекомендуемая начальная доза ферментов:

  - 25 000- 50 000 ед на основные приемы пищи

  - 10 000 - 25 000 ед на промежуточные приемы пищи
- Коррекция дозы в зависимости от динамики массы тела, качества стула и субъективных симптомов

Наиболее частые причины стеатореи при хроническом панкреатите

Стеаторея: значимость вторичных механизмов

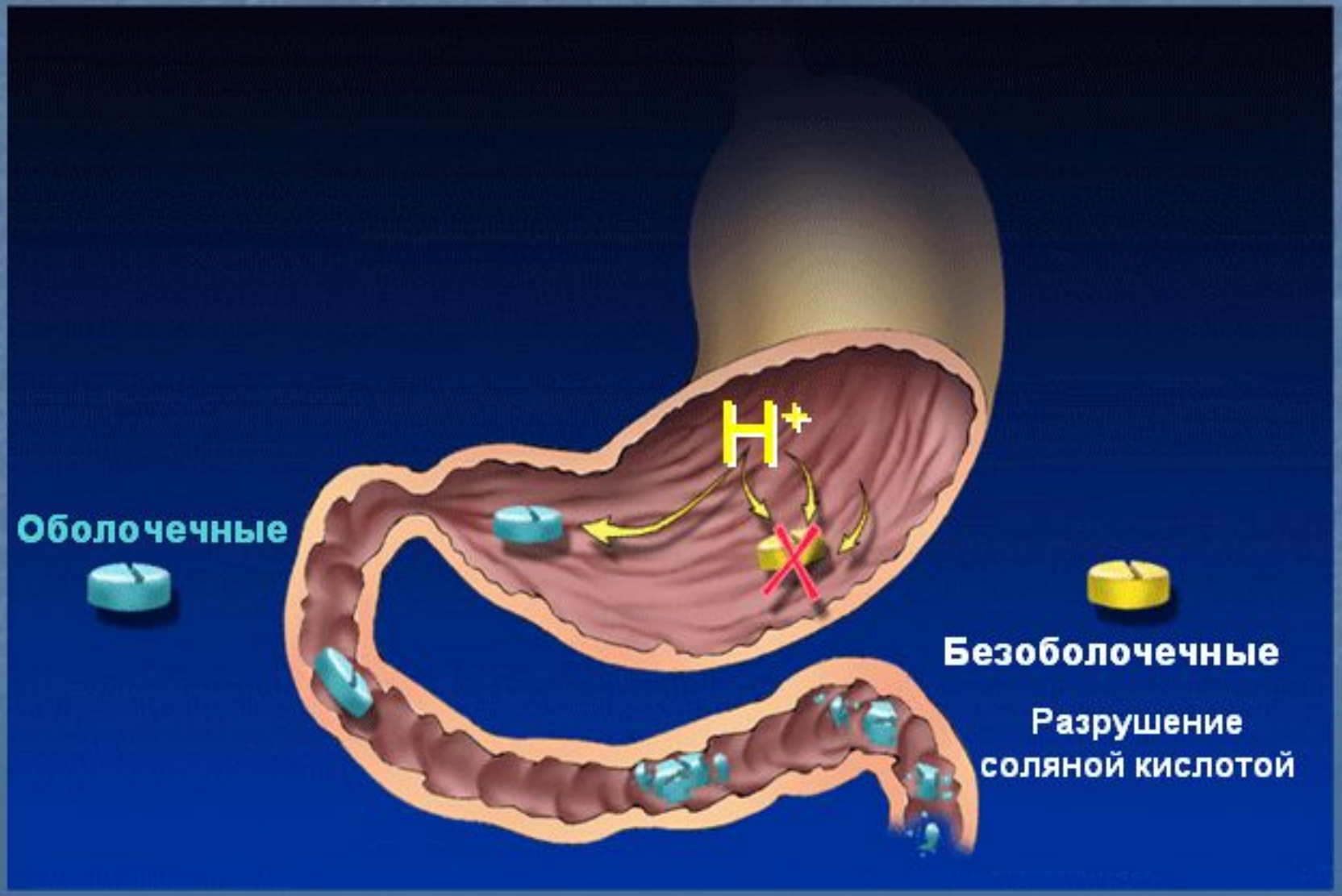
Микроскопия стула

Окраска суданом

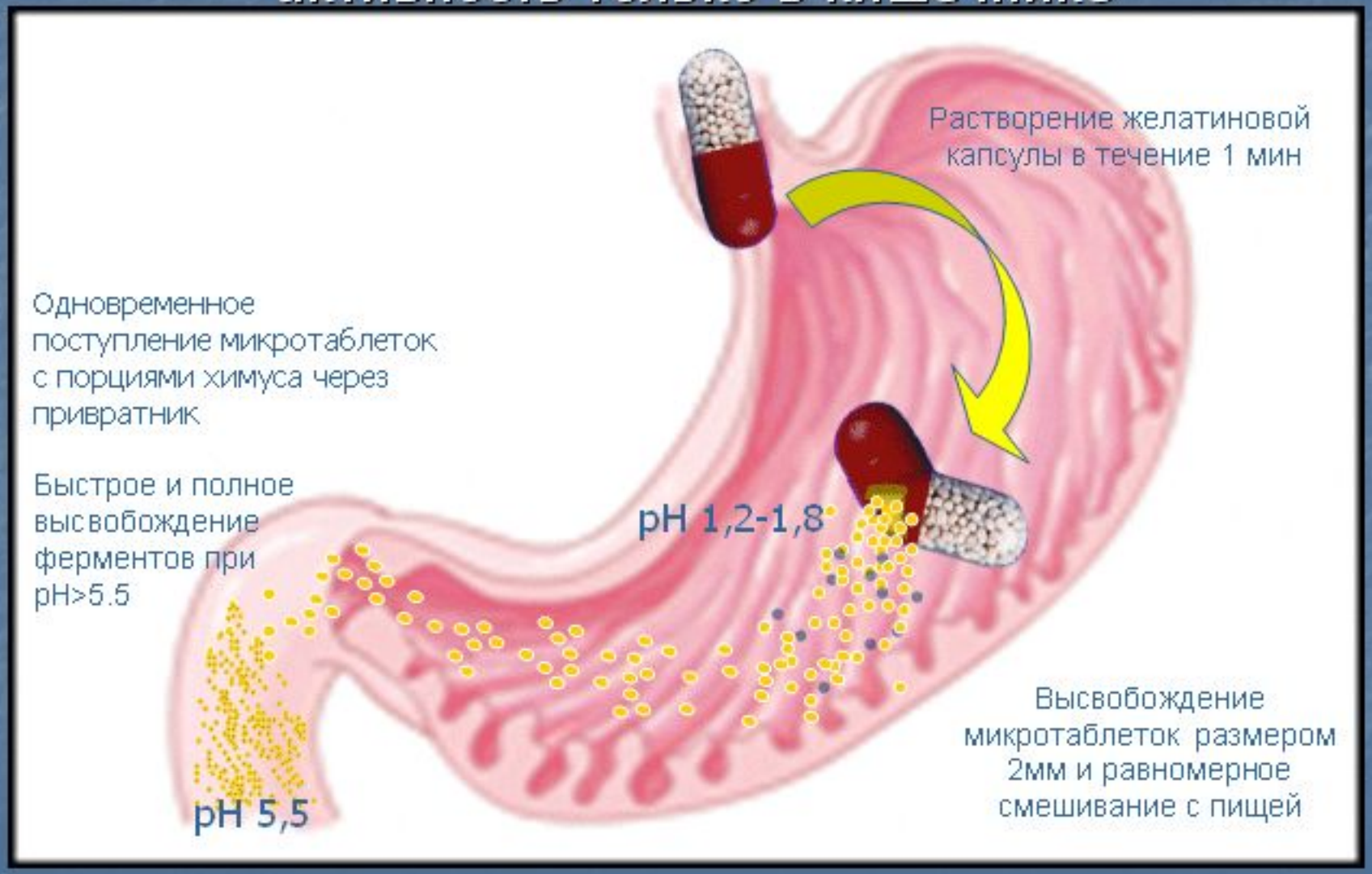
Причины

- Снижение концентрации липазы и колипазы
- ↓ pH в ДПК
  - Инактивация панкреатической липазы при pH<4,5
  - Преципитация желчных кислот
- Асинхронизм поступления химуса, желчи и панкреатического сока в ДПК (наруш. моторики желудка, ДПК, билиарного тракта)
- Избыточный бактериальный рост в ДПК и тонкой кишке (бак. гидролиз липазы)

Прием панкреатина без энтеросолюбильной оболочки приводит к разрушению в желудке до 80-90% препарата



Панкреатин должен достигать точки приложения (ДПК) не подвергаясь разрушению и проявлять свою активность только в кишечнике



Эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в ДПК

Возможные причины неэффективности заместительной терапии

НЕАДЕКВАТНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА (нередко для снижения стоимости курса лечения назначают более низкую дозу препарата)

НЕСОБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫМ СХЕМЫ ТЕРАПИИ
- снижение кратности приема
- прием в неправильное время: до или после еды

СТЕАТОРЕЯ ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
(целиакия, лямблиоз и др.)

НАРУШЕНИЕ МОТОРИКИ КИШЕЧНИКА
(например у больных сахарным диабетом или после ваготомии)

НЕВЕРНЫЙ ВЫБОР СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ
- назначение обычных ферментов (не имеющих кислотозащитной оболочки) без ингибиторов желудочной секреции
- использование препаратов, которые из-за больших размеров гранул поступают в ДПК не одновременно с пищей
- недоучет нарушений гастроинтестинальной и билиарной моторики, синдрома избыточного бактериального роста

Редукция стеатореи при введении в схему лечения экзокринной недостаточности ПЖ антисекреторных препаратов

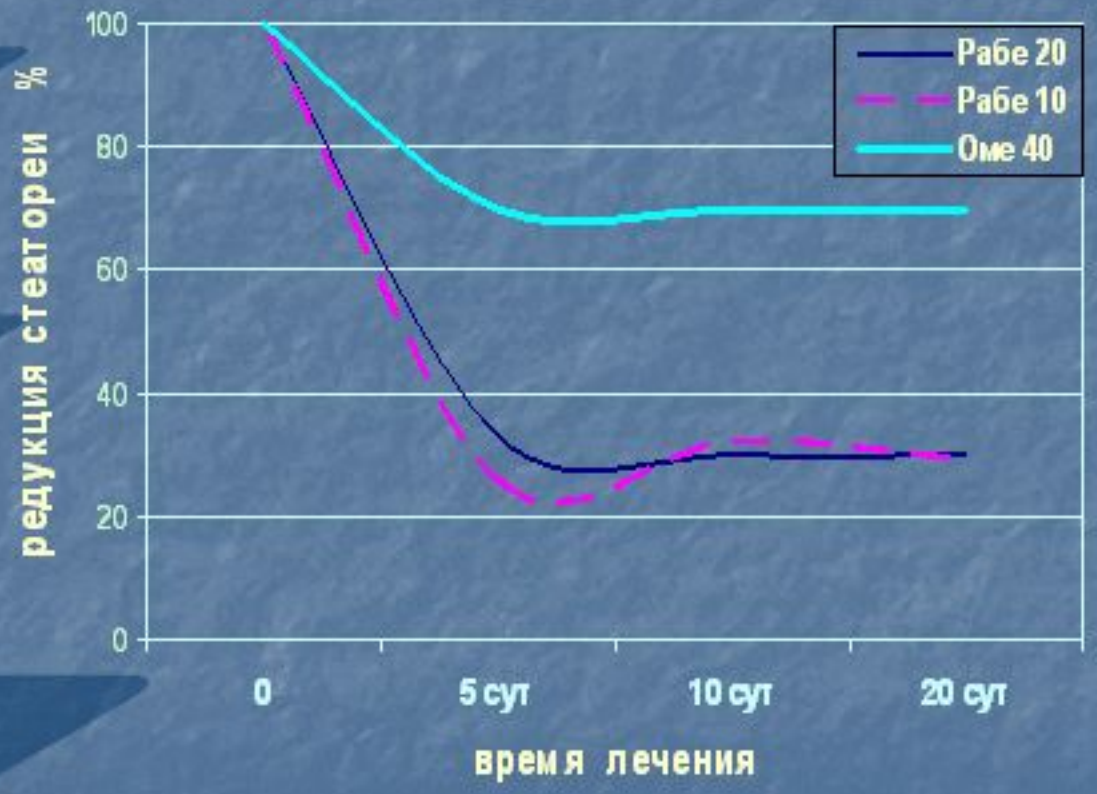
антисекреторные препараты

↓

повышение pH в ДПК

↓

предотвращение инактивации собственных ферментов и препаратов, принимаемых с заместительной целью *



* липаза и трипсин необратимо инактивируются при pH <4 и <3 соответственно

Кучерявый Ю.А. Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., №2, 2004

Новые направления медикаментозного лечения

- Иммуносупрессивные препараты (снижение Т-клеточной инфильтрации и повышение продукции интерлейкина-γ и TGF-β).
- Ингибиторы ЦОГ-2.
- Антагонисты рецепторов серотонина 2А (5-НТ2А).
- Антиоксиданты:
  - Камостат — ингибирует моноциты и звездчатые клетки ПЖ ?
  - Моноклональные антитела к моноцитарному хемоаттрактанту-1.
  - Агонисты γ-рецептора активатора пероксисом (разрешение острого и хронического панкреатита).
  - L-метионин.
  - β-Каротин, вит. С, Е, органический селен.

Заключение

- ХП – широко распространенное заболевание, снижающее качество и прогноз жизни.
- Открытие новых наследственных маркеров дает представление о ХП как о полиэтиологическом заболевании.
- В будущем возможно появление новых немедикаментозных методов борьбы с болью.
- Развивается новое направление в лечении ХП — антифибротическая терапия.

Спасибо за внимание