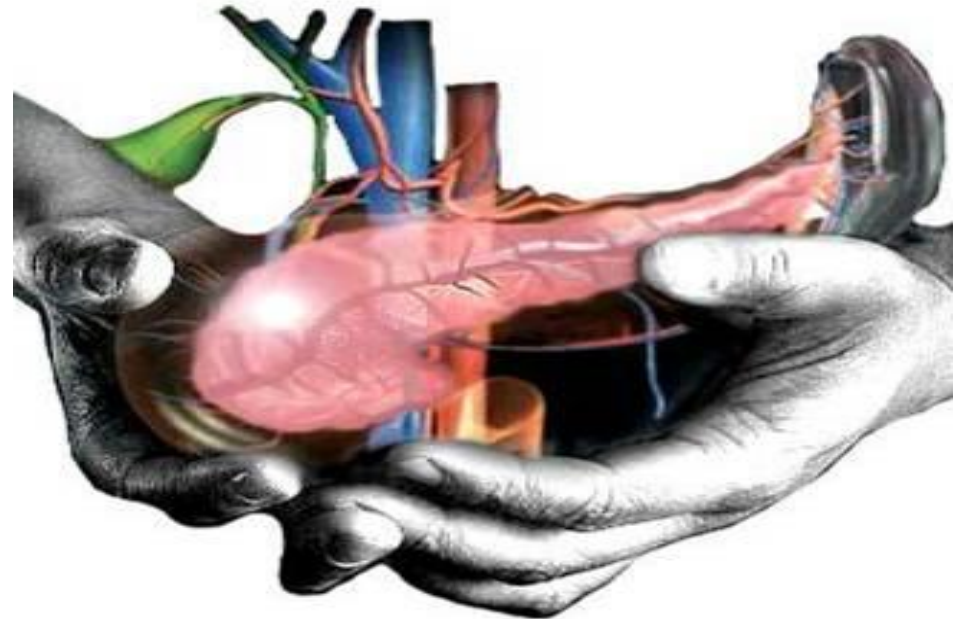
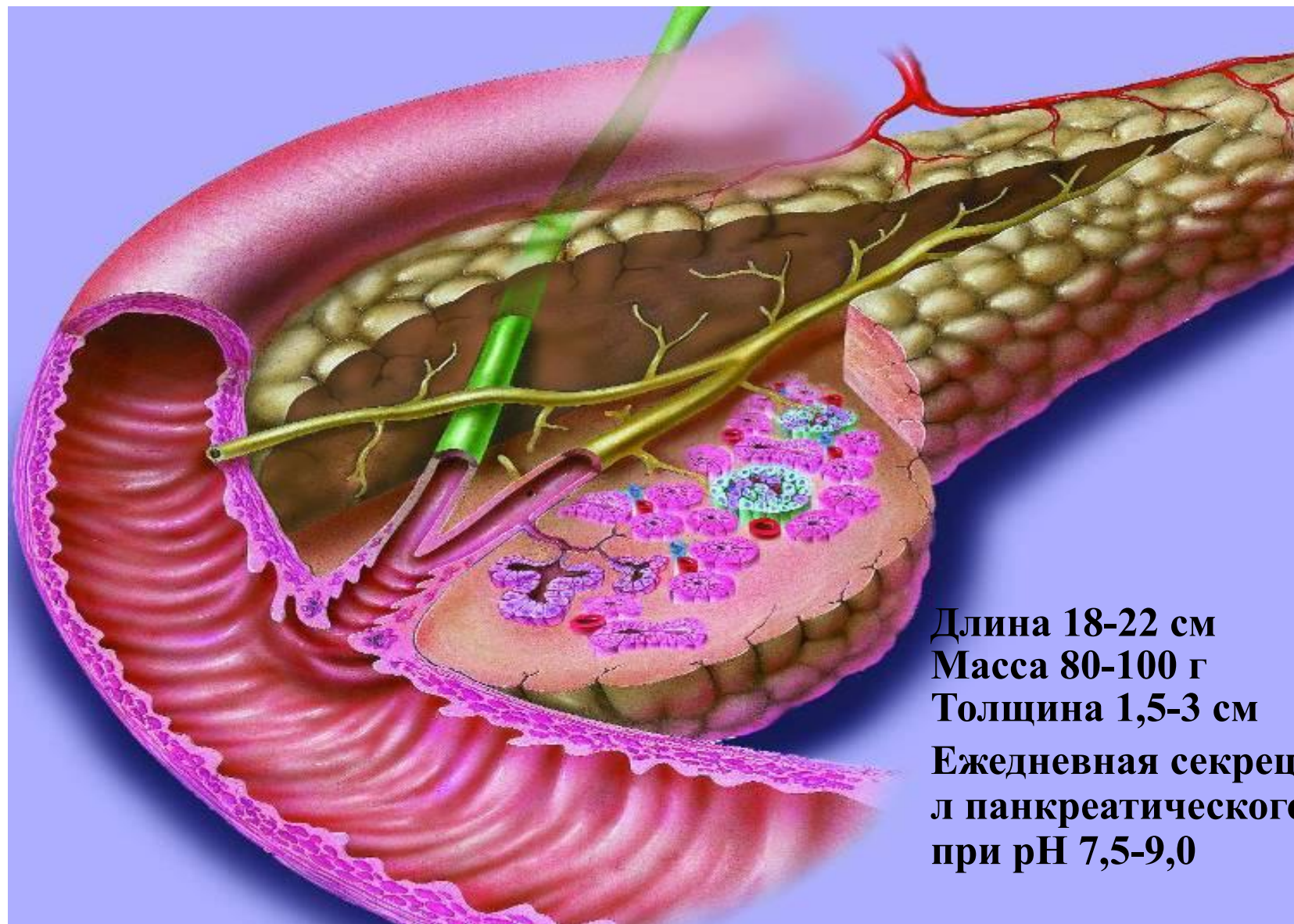


Хронический панкреатит

современные принципы диагностики и лечения



СТРУКТУРА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Длина 18-22 см

Масса 80-100 г

Толщина 1,5-3 см

Ежедневная секреция 2,5 л панкреатического сока при pH 7,5-9,0



Хронический панкреатит

**«ЭТО ЗАГАДОЧНЫЙ ПРОЦЕСС С НЕЯСНЫМ
ПАТОГЕНЕЗОМ, НЕПРЕДСКАЗУЕМОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРТИНОЙ И НЕЯСНЫМ ЛЕЧЕНИЕМ»**

***Международные эксперты-
панкреатологи***

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся нарастающими и необратимыми некротическими и воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы, а также обструктивными изменениями панкреатических протоков, приводящими к стойкому нарушению функций органа

Число заболеваний органов пищеварения, зарегистрированных у взрослого населения СПб в 2000-2010 г.г. (в абсолютных числах)

Ткаченко Е. И. 2010 г.

Заболевание	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Язва 12-п кишки	47441	44372	42705	38019	37980	37075	38426	37595	35461	34656
Гастрит. Дуоденит	68342	68437	70547	67705	74114	83812	94126	106510	110425	128419
Неинфекционный энтерит. Колит. Др. болезни кишечника	10127	8766	8839	7674	8409	8080	8306	9119	8139	8809
Болезни печени, в том числе цирроз	6016	6539	5870	6171	7654	7982	8543	9541	10625	11922
Болезни желчного пузыря и желчевывод. путей	70997	68437	68948	66868	76114	84908	89569	94805	96591	105 981
Болезни поджелудочной железы	13911	17573	16373	18058	22419	29907	33023	35435	36401	41321
Итого	262971	265342	269026	259338	299827	326775	376779	412811	415709	451350

6 июня 2013 г. в Москве состоялась ежегодная конференция «Pancreas 2013»



Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита¹

Источник



RUCRE 130686 24.12.2013

1. Ивашкин В.Т. с соавт., 2013.

Abbott
A Promise for Life

Уровни доказательности

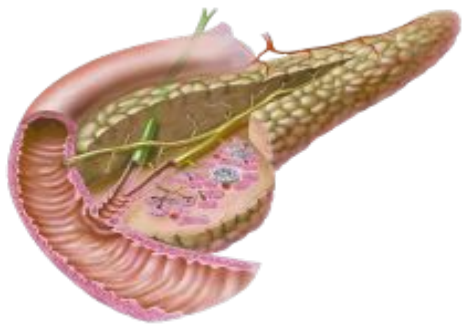
согласно классификации Оксфордского центра
доказательной медицины

Уровень	Тип данных
1a	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Степени надежности рекомендаций

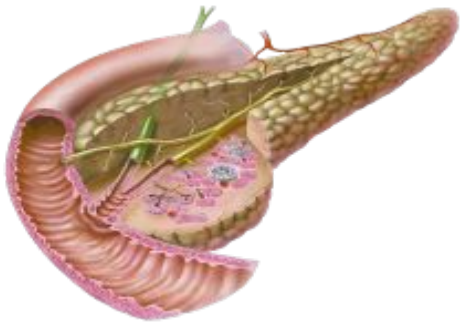
согласно классификации Оксфордского центра
доказательной медицины

Степень	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3, или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня



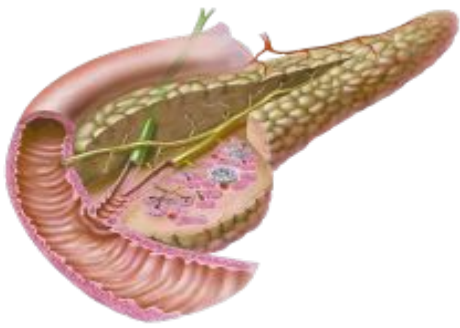
Эпидемиология

- Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России – 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения
- Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом – 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год



Эпидемиология

- Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35–50 лет)
- В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет
- Среди заболевших увеличилась доля женщин – на 30 %
- Первичная инвалидизация достигает 15 %



Эпидемиология

- Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % – через 20 лет (в среднем 11,9 %)
- В 15–20 % случаев больные погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие – вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений

Этиологическая классификация TIGAR-O



Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- **Токсический/метаболический ХП**
 - злоупотребление алкоголем
 - табакокурение (риск повышается в 8–17 раз)
 - гиперкальциемия
 - гиперпаратиреоз
 - гиперлипидемия
 - хроническая почечная недостаточность
 - действие медикаментов и токсинов

Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- **Идиопатический:**
 - раннее начало (боль)
 - позднее начало (боль отсутствует у 50 %; быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности)
 - тропический
 - тропический кальцифицирующий панкреатит
 - фиброкалькулезный панкреатический диабет

Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- **Наследственный:**

- аутосомно-доминантный:**

- мутации катионического трипсиногена (в кодонах 29 и 122)

- аутосомно-рецессивный:**

- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
 - мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1)
 - мутации катионического трипсиногена (кодона 16, 22, 23)
 - мутации α 1-антитрипсина

Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- **Аутоиммунный:**
 - изолированный аутоиммунный
 - аутоиммунный в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания
 - ассоциированный с синдромом Шегрена
 - ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки
 - ассоциированный с первичным билиарным циррозом

Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого **острого панкреатита**:
 - постнекротический (тяжелый острый панкреатит)
 - рецидивирующий острый панкреатит
 - сосудистые заболевания / ишемический
 - лучевой

Этиология

(согласно классификации TIGAR-O)

- **Обструктивный:**

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия)
- обструкция протока (например, опухоль)
- периампулярные кисты двенадцатиперстной кишки
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур – папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.)
- pancreas divisum

Токсические факторы

- Алкоголь является причиной 60–70 % случаев ХП
- Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сут
- Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, в результате чего термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем
- Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и прогрессирования ХП

Панкреатогенное действие этанола (1)

- Прямое токсическое воздействие на секреторные клетки
- Снижение содержания бикарбонатов в секрете поджелудочной железы
- Увеличение содержания белков в секрете поджелудочной железы
- Повышение вязкости секрета поджелудочной железы
- Стимуляция выработки секрета поджелудочной железы
- Сокращение сфинктера Одди

Панкреатогенное действие этанола (2)

- Повышение отношения содержания трипсина к ингибиторам трипсина в секрете поджелудочной железы: предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов
- Снижение в секрете поджелудочной железы концентрации белка, способного тормозить образование нерастворимых солей кальция (камней)
- Угнетение синтеза в поджелудочной железе цитратов, связывающих кальций, способствующих образованию в протоках белковых пробок и камней
- Ухудшение кровообращения в поджелудочной железе

- **Курение**

Отношение вероятности развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3, риск повышается с увеличением числа выкуренных сигарет. Курение – независимый фактор риска развития ХП

- **Диета**

Зависимость между белково-калорийной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и ХП не установлена

Наследственные факторы

- Мутации гена катионического трипсинагена приводят к развитию наследственного панкреатита
- Симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы
- В смешанной российской популяции **мутация N34S в гене SPINK1** встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; $p < 0,05$).
Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составляет 4,6

Обструкция протоков

- Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли
- **Точно не установлено**, возникает ли ХП на фоне pancreas divisum и дисфункции сфинктера Одди

Другие и редкие метаболические факторы

- К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов
- Роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

1. ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Диуретики

Азатиоприн

Тетрациклин

L – аспарагиназа

Цисплатина

Эстрогены

6 – меркаптопурин

Сульфасалазин

Сульфаниламиды

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

2. ГРУППА ВОЗМОЖНОГО РИСКА

Кортикостероиды

Хлорталидон

Метронидазол

Нитрофураны

Кальций

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

3. ГРУППА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА

Индометацин

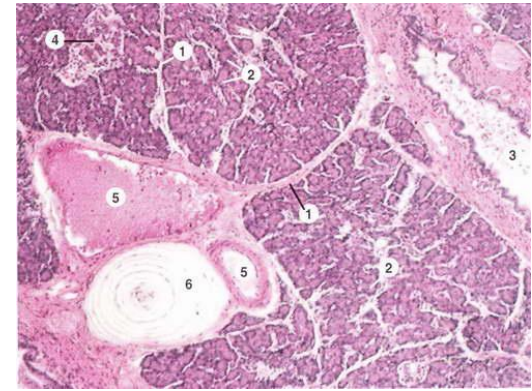
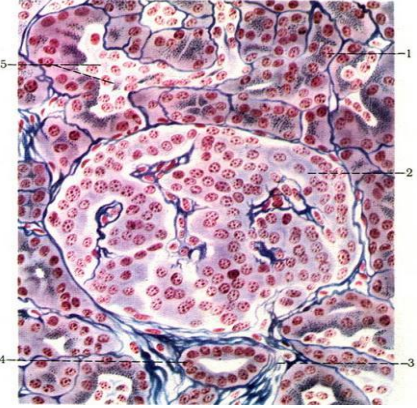
Рифампицин

Изониазид

Салицилаты

Циклоспорин

Морфология



- Для хронического панкреатита характерны очаговый фиброз с разрушением паренхимы экзокринной части ПЖ, фиброз с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве, расширение панкреатических протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист
- Изолированный внутридольковый фиброз не специфичен для ХП
- При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ

Морфология

- При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ
- Гистологические изменения, приводящие в результате к раку, развиваются медленно и постепенно
- Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая **интраэпителиальная неоплазия** (pancreatic intraepithelial neoplasia – PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков

Классификация ХП

1. По этиологии :

- билиарнозависимый
- алкогольный
- дисметаболический
- инфекционный
- лекарственный
- аутоиммунный
- идиопатический

Классификация ХП

2. По клиническим проявлениям:

- болевой
- диспептический
- сочетанный
- латентный

3. По морфологическим признакам :

- интерстициально-отечный
- паренхиматозный
- фиброзно-склеротический
- гиперпластический
- кистозный

Классификация ХП

4. По характеру клинического течения:

- редко рецидивирующий
- часто рецидивирующий
- с постоянно присутствующей симптоматикой

5. Осложнения:

- нарушения оттока желчи
- портальная гипертензия (подпеченочная)
- эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный СД
 - гипогликемические состояния и др.
 - воспалительные изменения – абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Классификация болезней поджелудочной железы (МКБ 10)

- K85 Острый панкреатит
- K86 Другие болезни поджелудочной железы
- **K86.0** Хронический панкреатит алкогольной этиологии
- **K86.1** Другие хронические панкреатиты
- K86.2 Киста поджелудочной железы
- K86.3 Ложная киста поджелудочной железы
- K86.8 Другие уточненные болезни поджелудочной железы
- **K86.9** Болезнь поджелудочной железы неуточненная
- K87.1* Поражение поджелудочной железы при болезнях, классифицированных в других рубриках

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

1. БОЛЕВАЯ ФОРМА

2. БЕЗБОЛЕВАЯ ФОРМА

с преимущественным нарушением эндокринной функции
с преимущественным нарушением экзокринной функции

3. ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

4. АТИПИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ

«химические артриты»

липонекроз подкожной клетчатки

Клинические признаки и симптомы

- **Боль в животе** — основной симптом ХП. Обычно локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается после приема пищи и уменьшается в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80–90 % пациентов, у 10–20 % отмечается «безболевого панкреатит»

Приступы боли могут рецидивировать:

тип А: непродолжительные приступы длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов

Иногда пациенты испытывают постоянную боль:

тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдается при алкогольном ХП

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ. КЛИНИКА

Абдоминальная боль:

- Язвенно-подобный
- По типу левосторонней почечной колики
- Синдром правого подреберья (30-40 % холестаза)
- Дисмоторный
- Распространенный (без четкой локализации)

Экзокринная недостаточность ПЖ:

- Диарея
- Потеря массы тела:
- ✓ Панкреатическая мальдигестия
- ✓ Синдром мальабсорбции
- ✓ Дефицит витаминов
- ✓ Анемия
- ✓ Отеки

Клиническое течение хронического панкреатита^{1,2}



Начальный период
(обострения и ремиссии)



Стадия экзокринной недостаточности
поджелудочной железы



Развитие осложнений

5 – 10 лет

7 – 10 лет

- Выражен болевой синдром
- Примерно у 15 % боли отсутствуют
- Диспептический синдром носит сопутствующий характер и купируется при лечении в первую очередь

- Выражен диспептический синдром
- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Моторные нарушения кишечника
- Мальдигестия

- «Упорный» диспептический синдром
- Изменение характера болевого синдрома (*меняется интенсивность, постоянные, иррадиируют*)

1. Маев И.В., Казюлин А.Н., Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: (Алгоритм диагностики и лечебной тактики). Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов: Учебное пособие. Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006.

2. Буторова Л.И., Васильев А.П., Козлов И.М., Кузьмичев С.Б., Попова Т.Н., Елецкая А.О., Егорычева М.П., Рассыпнова Л.И. «Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания», РМЖ №7, 2008, 513.

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы

- Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90 %. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм. Потеря массы тела наблюдается у 30–52 % больных
- У пациентов с алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов
- Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина В12, но клинически выраженные гиповитаминозы развиваются редко

Эндокринная недостаточность

- У 70 % больных ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания
- Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП
- Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия столь же часты, как и при диабете 1-го типа

Определение стадий хронического панкреатита

- **Стадия I.** Преклиническая стадия, которая характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют типичные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ
- **Стадия II.** Начальные проявления, характеризующиеся частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как ОП. С течением времени рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии может существенно ухудшаться качество жизни. Стадия обычно продолжается 4–7 лет

Определение стадий хронического панкреатита

- **Стадия III.** Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Отмечаются признаки экзо и эндокринной панкреатической недостаточности
- **Стадия IV.** Атрофия ПЖ, развитие экзо и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ

Осложнения

- **формирование псевдокист** вследствие разрывов протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП. Кисты могут быть бессимптомными или вызывать боли в верхней половине живота, нередко проявляются сдавлением соседних органов
- спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при ОП
- у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7 % случаев, а персистирование без клинических проявлений – в 23 %
- риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет менее 10 %

Осложнения

Отек и фиброз ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока и **развитие желтухи** (у 16–33 % пациентов)

В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер с незначительным риском возникновения вторичного билиарного цирроза печени

Осложнения

- Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к **сдавлению и тромбозу** селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина портальной гипертензии наблюдается редко

Возможны:

- подпеченочная форма портальной гипертензии
- эрозивный эзофагит
- синдром Маллори–Вейсса
- возникновение гастродуоденальных язв (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ)
- хроническая непроходимость двенадцатиперстной кишки
- развитие рака ПЖ, абдоминального ишемического синдрома, остеопороза

Осложнения

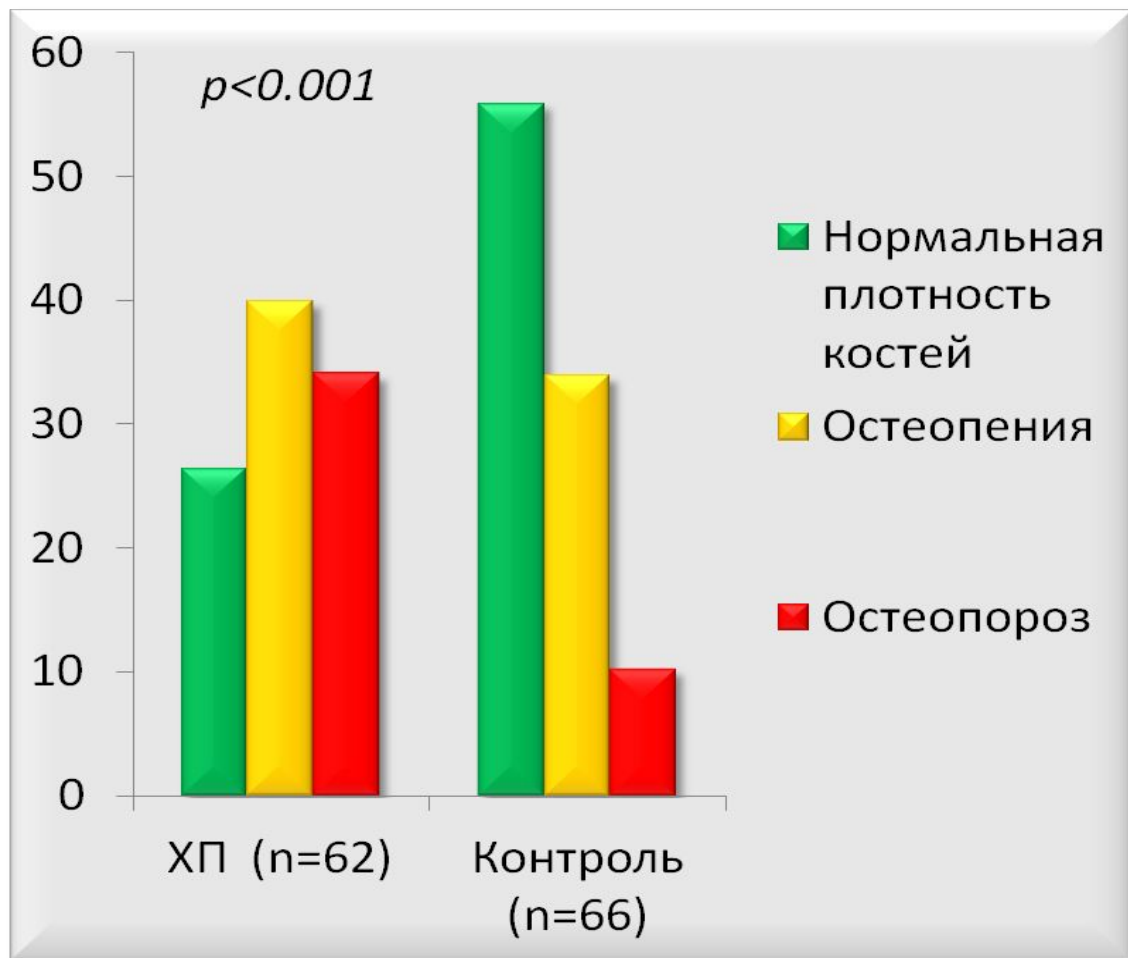
- ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, септические состояния)
 - Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ
- УД 1b – СНР В

Осложнения

- **Остеопороз – установленное осложнение ХП**
- Рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии)
- Научно обоснованный, в том числе с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза **не разработан**

Хронический панкреатит.

Риск остеопороза



- Предикторы снижения плотности костной ткани при ХП
 - Курение ($p < 0.002$)
 - Низкий ИМТ ($p < 0.003$)
 - Возраст ($p < 0.002$)

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании
характерных приступов абдоминальной
боли, признаков недостаточности
внешнесекреторной функции ПЖ у
пациента, регулярно принимающего
алкоголь

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- В отличие от острого панкреатита при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокист или панкреатического асцита
- Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается ее нормальная активность)
- Или допустить наличие внепанкреатических источников гиперамилаземии

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Для диагностики ХП используются около 90 различных методов, **НО** большинство их них не позволяют установить диагноз на ранней стадии
- Ошибки в диагностике обострения ХП составляют до **90 %** на догоспитальном этапе и до **17 %** в стационаре
- Гипердиагностика ХП **62 %** на догоспитальном и **46 %** на раннем госпитальном этапах
- Типичный копрологический синдром развивается при утрате **80-90 %** функционирующей паренхимы
- **«Эхогенная неоднородность»** поджелудочной железы не является достаточным основанием для диагностики хронического панкреатита

Функциональные панкреатические тесты

- Количественное определение фекального жира (Fecal fat quantification) *Золотой стандарт*

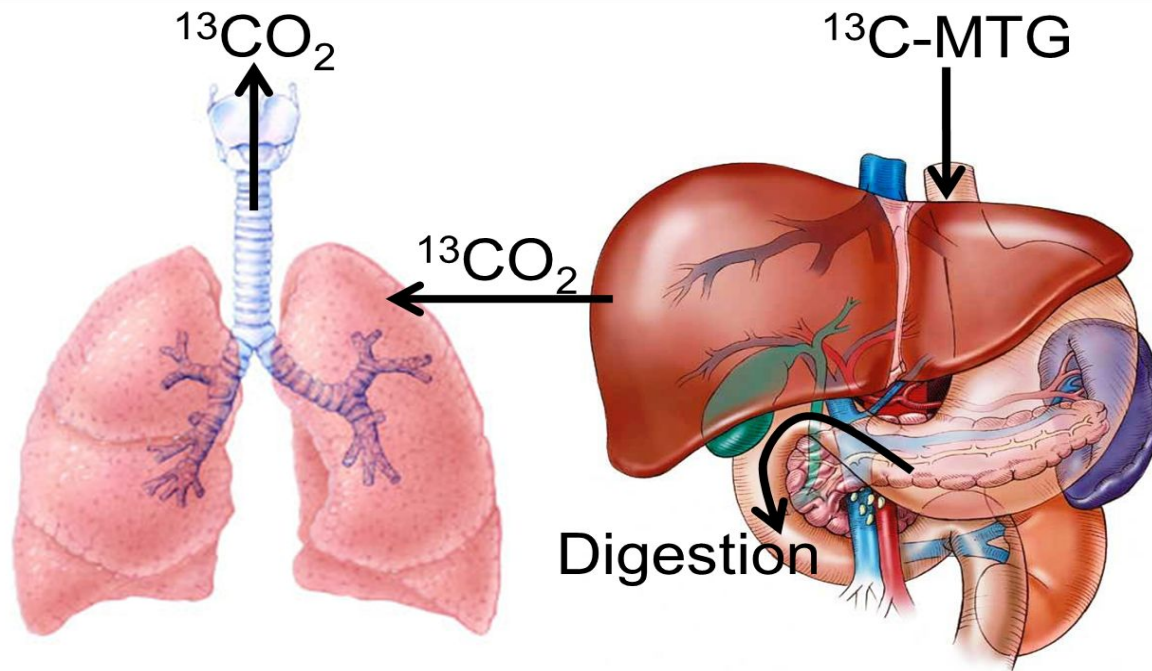
Трудности при проведении теста

- 5 дней диеты
- Сбор фекалий в течение 3 дней
- Обработка фекалий вручную
- Нормальные значения КАЖ > 92%



Дыхательный тест

^{13}C -MTG breath test



S = 92%; Sp = 90%
for PEI

Domínguez-Muñoz et al, Aliment Pharmacol Ther 2005
Domínguez-Muñoz et al, Gut 2006
Domínguez-Muñoz et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2007



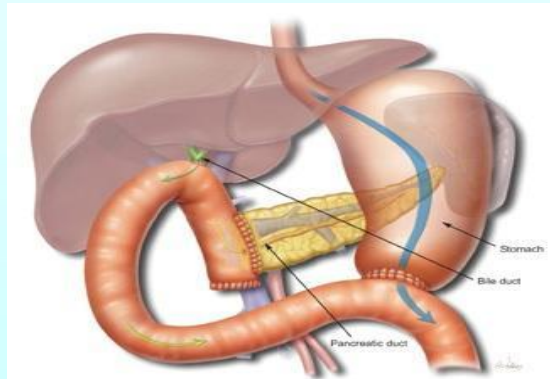
Диагностика ВПН в клинической практике

Что делать если функциональные тесты недоступны

Тяжелые
формы острого
некрот.



Операции на
желудке и ПЖ



Рак головки ПЖ



При этих состояниях частота ВПН >80%

Кратко об эластазе 1

- Концентрацию Э-1 определяют методом иммуноферментного анализа (наборы ELISA)
- Нормы:
200-500 мкг/г кала – N
100-200 мкг/г кала – экзокринная недостаточность легкой и средней степени
- Чувствительность теста при тяжелом и умеренно тяжелом ХП – 90 – 100 %
- Специфичность теста при тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ 83-96 %

Методы лучевой диагностики

Выбор метода визуализации должен быть основан на доступности метода, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности метода исследования

- Рентгенография области ПЖ
- Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцификация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вен, асцит)
- Компьютерная томография с внутривенным контрастированием
- Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)
- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты)
- Магнитно-резонансная томография

Рентгенография брюшной полости

- В **30–40 %** случаев обзорная рентгенография выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты
- Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП
- Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панкреатите, наследственном и редко при идиопатическом

Ультразвуковая эхография

Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП

Основное значение метода заключается в исключении других причин боли в животе. С его помощью можно выявлять ХП на ранних стадиях, подтвердить диагноз на поздней стадии, обнаружить атрофию паренхимы, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты

Ультразвуковая эхография

- Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером >5 мм, особенно при их локализации в головке железы
- Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, **отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов**
- Трансабдоминальное УЗИ эффективно для подтверждения диагноза прогрессирующего хронического панкреатита
(УД 4 – СНР С)

Компьютерная томография

- Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75–90 %, специфичность – 85 %
- **В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания**
- Стандартом исследования является мультidetекторная (мультиспиральная) КТ
- КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления контрастного вещества)
- КТ – наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы

(УД 3 – СНР С)

Эндоскопическое ультразвуковое исследование

- Сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм)
- ЭУЗИ, а также магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ) с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания
- Однако интерпретация данных затруднена **отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев**, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терминологии

Критерии диагностики Rosemont по ЭУЗИ

Включают в себя **4 признака, отражающих состояние паренхимы органа** (гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты) и **5 протоковых критериев** (дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов)

Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП:

- определенный ХП
- предположительный ХП
- неопределенный ХП
- норма

Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление должно повысить надежность исследования

Магнитно-резонансная томография

- При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры – ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только в 10–25 % случаев, **данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение на ранних стадиях ХП**
- В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как ЭРХПГ, и поэтому **не играет решающей роли при оценке состояния протока ПЖ**
- Динамическая МРПХГ с секретинным тестом – основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также оценки внешнесекреторного резерва железы
(УД 3а – СНР В)

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

- ЭРХПГ позволяет выявить большую часть пациентов с хроническим панкреатитом
- Этот метод дает возможность обнаружить изменения протока ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков – «цепь озер»)
- Наибольшую ценность представляет при отсутствии данных ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ

Кембриджская классификация структурных изменений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите

Изменения	ЭРХПГ	УЗИ или КТ
Нормальная ПЖ	Главный панкреатический проток (ГПП) и боковые ветви протока не изменены	Нормальные размеры, четкие контуры ПЖ ГПП = 2 мм Паренхима ПЖ гомогенна
Сомнительные изменения	ГПП не изменен, менее 3 измененных боковых ветвей	Один из следующих признаков: ГПП = 2-4 мм Размеры ПЖ в пределах 1-2 норм Неоднородная паренхима ПЖ
Мягкие изменения	ГПП не изменен, более 3 измененных боковых ветвей	Два или более признаков: ГПП = 2-4 мм Незначительное увеличение размеров ПЖ
Умеренные изменения	Изменения ГПП и более 3 боковых ветвей	Неоднородность паренхимы Нечеткость контуров ПЖ Маленькие кисты (менее 10 мм)
Значительные изменения		Неравномерный ГПП Острые фокальные некрозы Повышение эхогенности стенки протока. Неровность контуров ПЖ
	Все признаки из указанных выше + один или более из следующих признаков: • Кисты более 10 мм в диаметре • Внутрипротоковые дефекты заполнения • Камни/панкреатическая кальцификация • Обструкция или стриктуры ГПП • Выраженная дилатация и неравномерность ГПП • Инвазия в соседние органы	

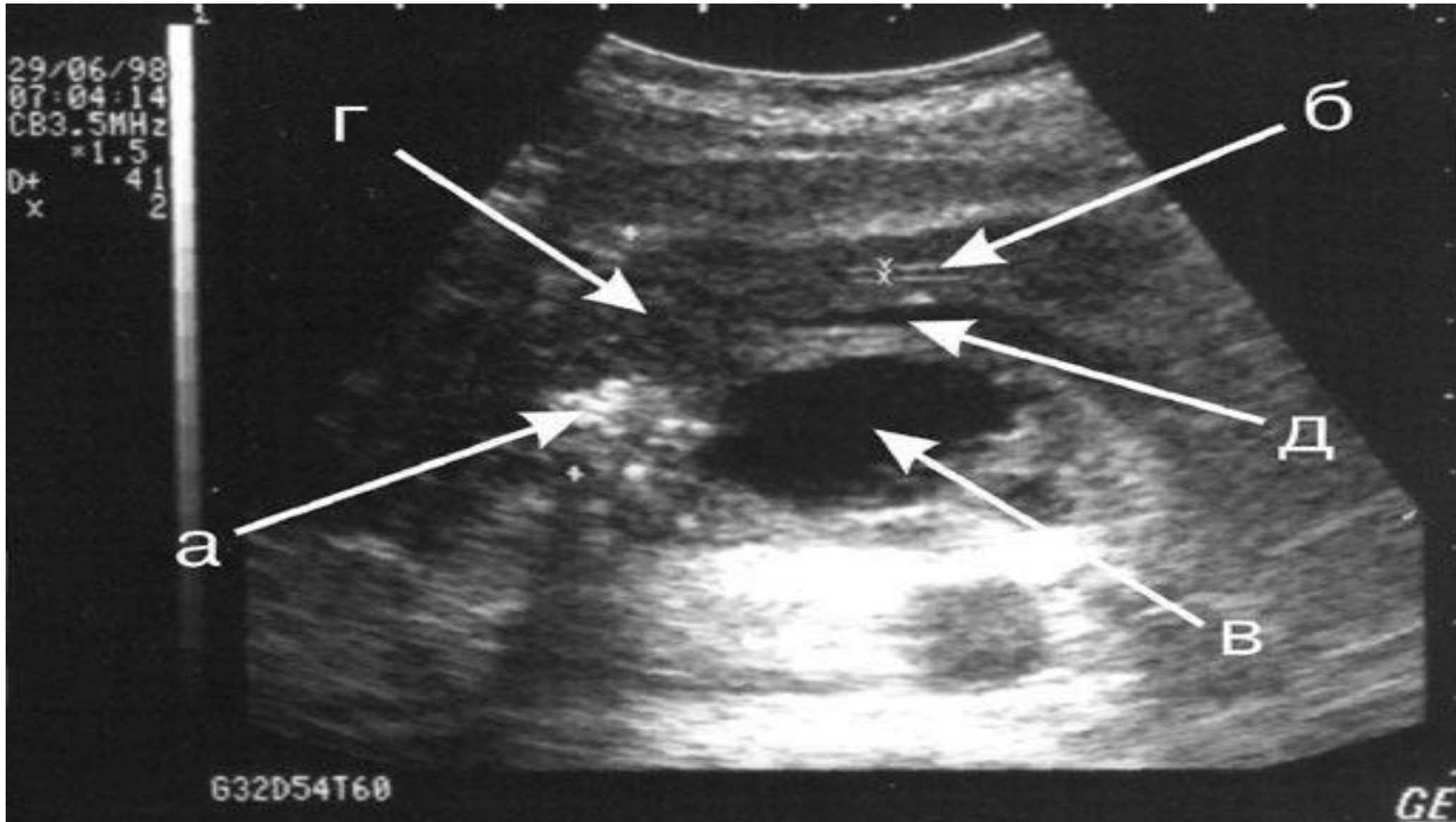
Диагностика хронического панкреатита по балльной системе (по P.Layer и U.Melle)*

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
Сахарный диабет	1
Диагноз хронического панкреатита ставится в случае 4 и более баллов	

Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons.
Edited by J.E. Dominguez-Munoz. Blackwell Publishing. 2005.

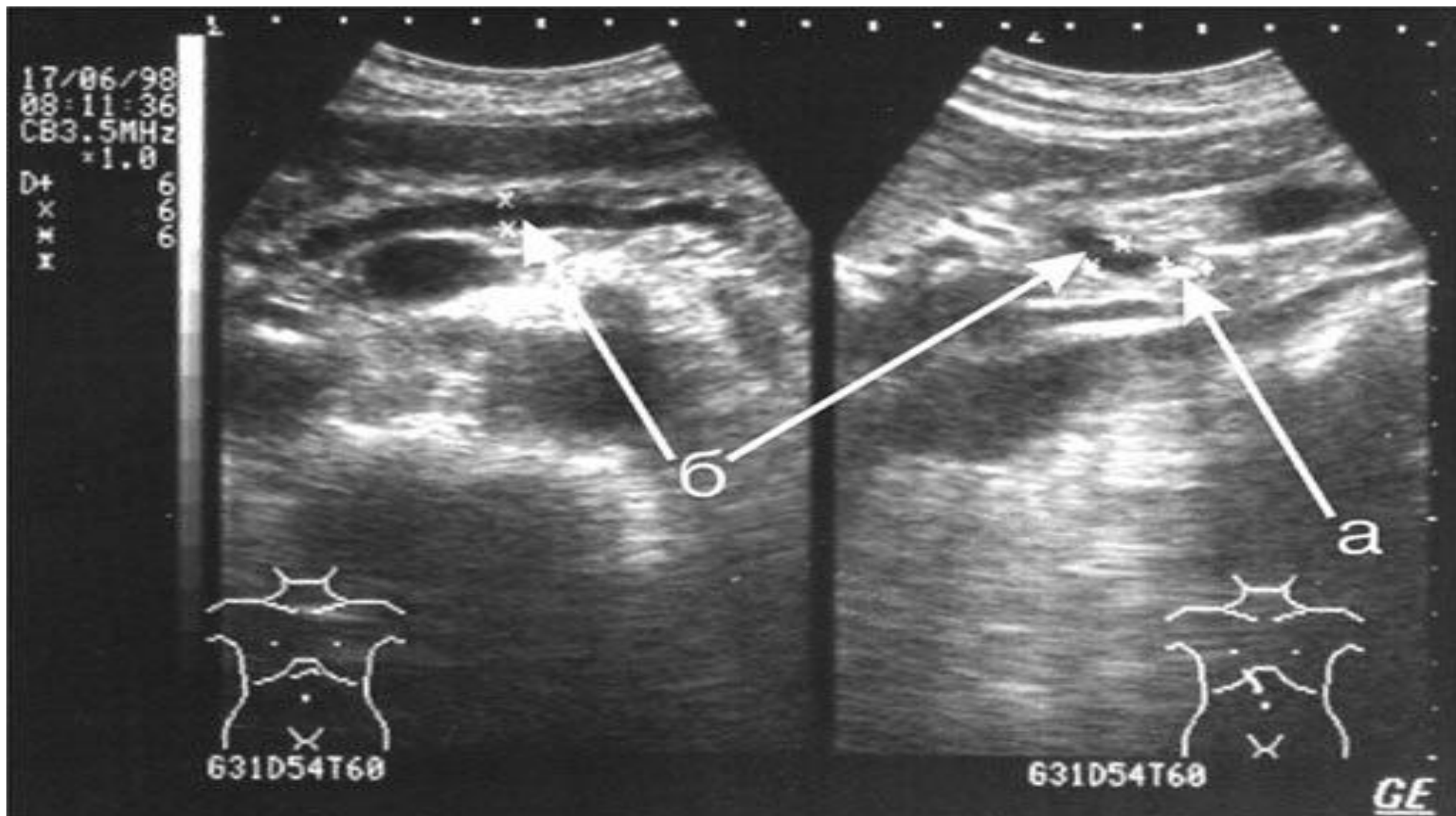
Эхограмма хронического панкреатита с преимущественным поражением головки поджелудочной железы:

а) кальцинаты в головке ПЖ; б) нерасширенный Вирсунгианов проток;
в) псевдокиста ПЖ; г) увеличенная головка ПЖ; д) селезеночная вена

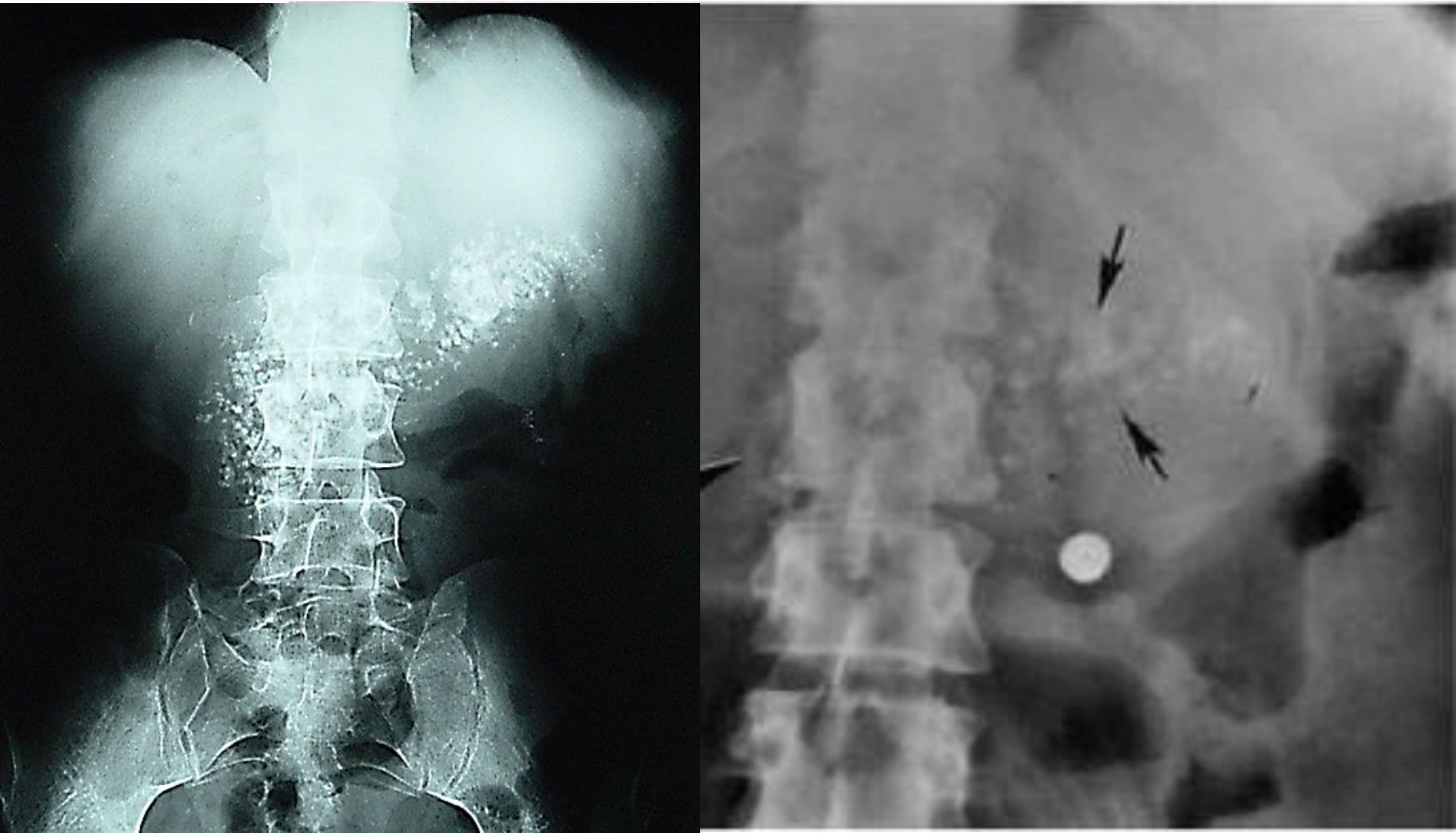


Эхограмма хронического кальцифицирующего панкреатита:

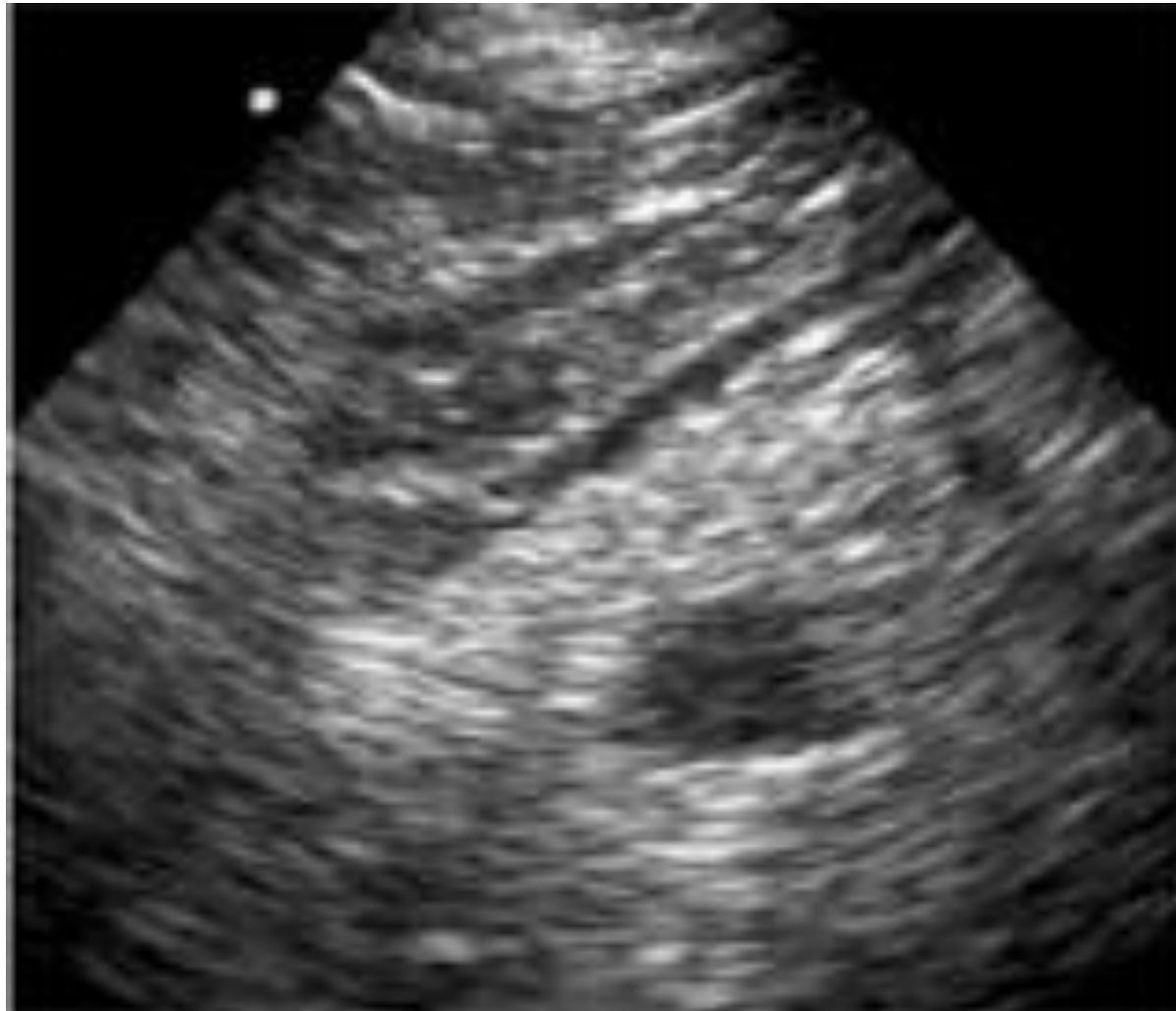
а) вирсунголитиаз; б) расширенный Вирсунгианов проток



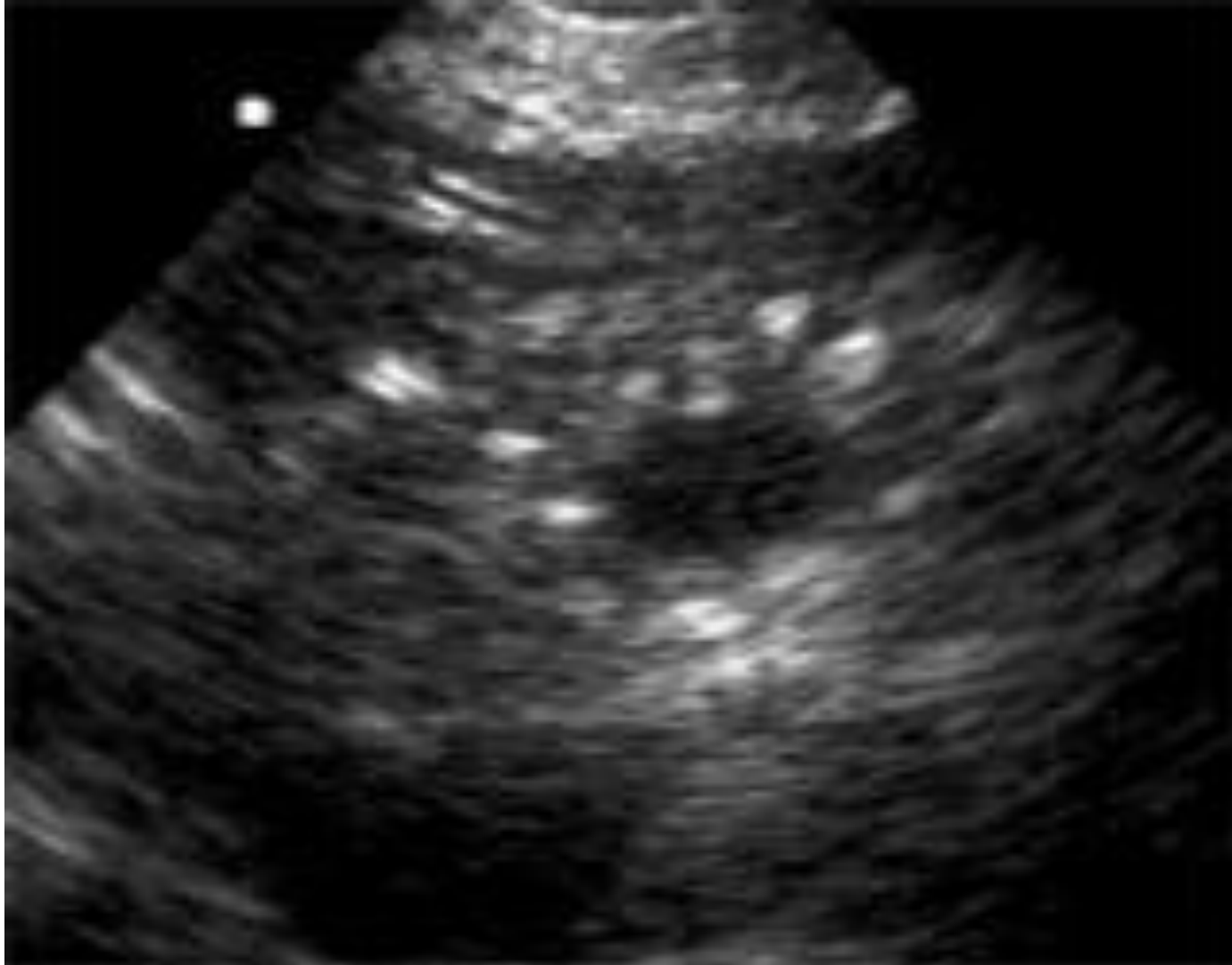
**Обзорная рентгенограмма. Определяются
множественные кальцификаты поджелудочной железы**



Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Визуализируется значительное повышение эхоплотности поджелудочной железы



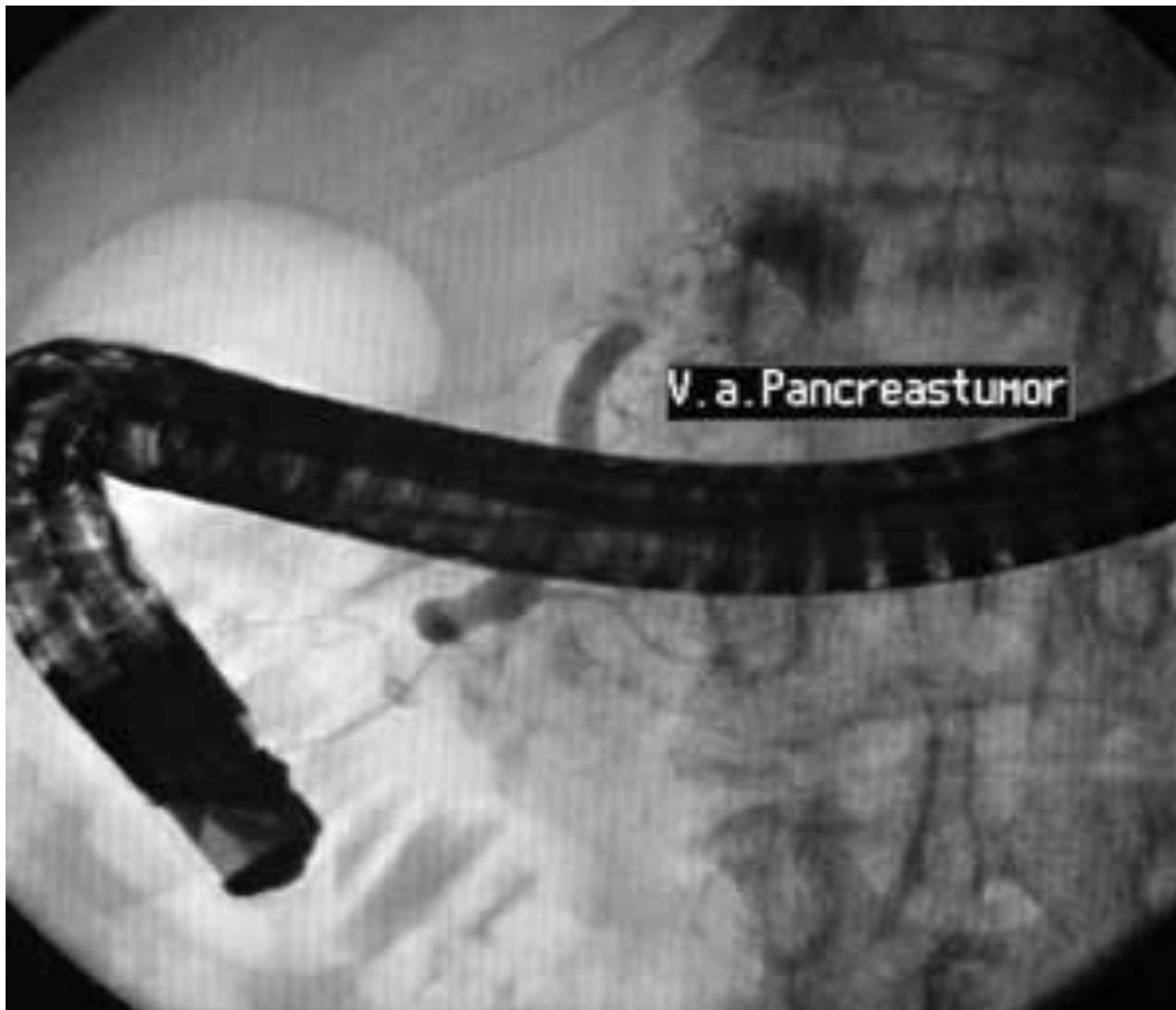
**Ультрасонограмма. Кальцифицирующий панкреатит. Визуализируются
очаги обызвествления паренхимы поджелудочной железы**



**ЭРХПГ: признаки хронического панкреатита: расширение
панкреатического протока и ветвей 2-3-го порядка, неровность
контуров протока и ветвей**



ЭРХПГ: опухоль тела поджелудочной железы. Симптом “стоп” при введении рентгеноконтрастного вещества в панкреатический проток



Консервативное лечение

Цель консервативного лечения пациентов с ХП направлена на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. При этом существует 6 главных задач:

- 1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения
- 2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности
- 3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ
- 4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений
- 5) нутритивная поддержка
- 6) скрининг по поводу аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном панкреатите

Изменение поведения (модификация образа жизни)

- Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности (**УД 2b – СНР В**)
- Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление спиртных напитков способствует прогрессированию заболевания
- Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от приема алкоголя. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли
- **Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания**

Изменение поведения (модификация образа жизни)

- Очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем
 - Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения
 - Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП
- (УД 4 – СНР С)

Терапия боли при хроническом панкреатите

«Учитывая текущий уровень понимания патогенеза боли, на сегодняшний день не существует золотого стандарта для лечения боли при хроническом панкреатите. Рекомендуется мультидисциплинарный индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом индивидуальной картины заболевания»

«Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons» Edited by J.E.

Dominguez-Munoz. Blackwell Publishing. 2005

Выбор препарата для купирования боли при хроническом панкреатите

Поскольку эффективность всех групп препаратов для купирования боли (за исключением, опиатных анальгетиков) не является строго доказанной, то выбор препарата делается исходя из безопасности и переносимости терапии

Купирование боли в животе

- Начальная терапия заключается в назначении диеты с низким содержанием жира
- При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков – парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (**УД 4 – СНР С**), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу
- Препараты следует принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления боли после приема пищи

- В отношении купирования боли при ферментной терапии в рандомизированных исследованиях получены противоречивые результаты
- Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет никаких свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании
- В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

- Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только **микротаблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами** для купирования панкреатической боли
- В целом, ферментная терапия при ХП с интенсивной болью в животе, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ

Трициклические антидепрессанты

уменьшают проявления сопутствующей депрессии, могут снижать выраженность боли и потенцировать эффект анальгетиков. Данные препараты могут изменять чувствительность ткани центральной нервной системы и висцеральных нервов, роль которых предполагается в развитии боли при ХП

Постоянное назначение внутрь **антиоксидантов** может быть эффективным для профилактики приступов боли
(УД 1b – СНР С)

Только одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов

В целом, введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней, когда пациенты испытывали боль, и снижению потребности в анальгетиках. К 3-му месяцу уже отмечалось статистически значимое благоприятное воздействие антиоксидантов на купирование боли

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

1. Профилактика и лечение жизненно опасных осложнений.

● болевого шока	Купирование болевого синдрома, Ликвидация спазма сфинктера Одди, Восстановление оттока панкреатического секрета, Уменьшение внутриорганного давления При рефрактерности к вышеизложенным мероприятиям	Периферические м-холинолитики (атропин, платифиллин, адифенин, апрофен, бускопан и др.) Миотропные спазмолитики (дюспаталин, папаверин, но-шпа, и др.) Ненаркотические анальгетики (анальгин, баралгин, тримекаин и др.) Антигистаминные препараты (димедрол, фенкарол, супрастин) Новокаин Эуфиллин Нитроглицерин Наркотические анальгетики (промедол, омнопон и др.)
------------------------	--	---

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

1. Профилактика и лечение жизненно опасных осложнений

● обезвоживания ● токсического шока ● электролитных нарушений ● сосудистой недостаточности ● почечной недостаточности	Ликвидировать интоксикацию путем выведения токсинов из организма, улучшить микроциркуляцию и гемодинамику, уменьшить степень дегидратации, повысить осмотическое давление крови, восстановить электролитный баланс, устранить артериальную гипотензию и др.	Нейролептанальгезия: Фентанил + дроперидол Гемосорбция, плазмоферез, введение плазмозамещающих и дезинтоксикационных растворов (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез, желатиноль и др.), инфузия солевых растворов (растворы Рингера-Локка, «Дисоль», «Трисоль», «Ацесоль», «Квартасоль» и др.) Форсированный диурез (лазикс, маннитол, буфенокс, урегит и др.)
---	--	--

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

2. Подавление секреции поджелудочной железы

● снижение кислотности желудочного сока ● подавление секреторной активности желудка ● устранение панкреатической секреции	Угнетение регуляторного влияния соляной кислоты на панкреатическую секрецию. Усиление антисекреторных механизмов гуморальной регуляции поджелудочной железы.	Голод Откачивание через назогастральный зонд желудочного содержимого Назначение всасывающихся антацидов (бикарбонатных буферных растворов) Антисекреторная терапия (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов) Назначение ингибитора панкреатической секреции – соматостатина (сандостатин, октреотид)
---	---	---

Эффективность **октреотида** доказана для угнетения секреции ПЖ, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления)

Подавление секреции железы

Создание функционального покоя!!!



Соблюдение диеты, не усиливающей секреторную функцию ПЖ



Фармакологическое подавление секреции ПЖ

Угнетение желудочной секреции и повышение интрадуоденального pH:

1) ингибиторы протонной помпы (PPI)

РАБЕПРАЗОЛ

ЭЗОМЕПРАЗОЛ (пероральная и парентеральная формы)

2) блокатор H_2 гистаминовых рецепторов

ФАМОТИДИН (пероральная и парентеральная формы)

3) антацидные препараты (ПЕПСАН, ФОСФОЛЮГЕЛЬ, ГЕВИСКОН и др.)

Подавление секреции железы

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА:

- Сандостатин (по 50 мкг 1-2 раза в сутки)
- Октреотид (п/к 100-300 мкг 3 раза в сутки)

М-ХОЛИНОЛИТИКИ:

- Платифиллин
- Бускопан
- Гастроцепин

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

3. Подавление активности панкреатических ферментов	Инактивация циркулирующего в крови трипсина, устранение токсемии, блокирование свободных кининов, предупреждение прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в ПЖ	Периферические М-холиноблокаторы, <u>бета – адреноблокаторы</u> (анаприлин, обзидан, пиндолол), <u>некоторые регуляторные пептиды</u> (даларгин и др.), обладающие свойствами эндорфинов и энкефалинов Парааминобензойная, эпислон-аминокапроновая кислоты Пентоксил, метилурацил
4. Снижение гипертензии в протоках ПЖ	Улучшение оттока панкреатического секрета, уменьшение выраженности болевого синдрома и проникновения протеолитических и липолитических ферментов панкреатического сока в ткань ПЖ	Миоспазмолитики М-холинолитики Прокинетики с противорвотным эффектом (церукал, эглонил)

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

5. Искусственное питание больных (последовательно: полное парентеральное, частичное парентеральное, зондовое) на время лечебного голода	Адекватное обеспечение больных всеми необходимыми питательными веществами	Введение растворов аминокислот, углеводов, жировых эмульсий, витаминно – минеральных комплексов внутривенно капельно Введение специальных смесей для энтерального зондового питания
6. Коррекция нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы	Заместительная терапия: устранение явлений мальабсорбции, мальдигестии и стеатореи, обеспечение полноценного расщепления белков, жиров, углеводов, восстановление нормальной функции пищеварительного конвейера	Полиферментные препараты

Лечебная программа при хроническом панкреатите

Лечение в фазе обострения

7. Устранение отека поджелудочной железы	Нормализация обменных процессов, гемодинамики ткани органа, купирование воспалительных явлений	Мочегонные препараты короткой (лазикс, фуросемид) или средней продолжительности действия (гипотиазид)
8. Противовоспалительная и антибактериальная терапия	Уменьшение синдрома гиперергического воспаления, профилактика и лечение бактериальных осложнений	Антибиотики (гентамицин, канамицин, ампициллин, кефзол, цепорин, ампиокс, гарамицин и др.) Нестероидные противовоспалительные препараты (делагил*, вольтарен, найз и др.) Антигистаминные средства (тавегил, перитол, диазолин)

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

E.coli – 26%, *St.aureus* – 15,3%, *Pseudomonas spp.* – 16%, *Proteus spp.* – 10%, *Klebsiella spp.* – 10,3%

- Эмпирически: Цефуроксим 1,5 г 3 раза в/в
В случаях резистентности:
- Тиенам 0,5 г каждые 8 часов в/в
- Ципрофлоксацин 200 мг 2 р/сут в/в
- Амикацин 500 мг 3 р/сут, в/в
- При билиарных панкреатитах: Цефобид 2-4 г/сут

Заместительная ферментная терапия

Строго показана пациентам с ХП при наличии
внешнесекреторной недостаточности ПЖ

(УД 1а – СНР А)

- улучшает всасывание жиров
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D
- улучшает качество жизни при ХП (УД 4 – СНР D)

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея
- потеря массы тела
- диарея
- длительное (более 5 лет) течение ХП
- состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности
(УД 5 – СНР В)

**У здоровых людей в фазу пищеварения (4-6 ч)
выделяется 300-600 тысяч М.ЕД. липазы**

**При тяжелых формах
ХП необходимо
заместить
до 150000 ЕД липазы:
6-10 капсул
на прием пищи**

**При синдроме
мальабсорбции
необходимо заместить
3-7% от активности
липазы: 1-2 капсулы
на прием пищи**

- Минимикросферы полностью связываются с пищевым химусом
- Торможения секреции нет
- Степень торможения секреции определяется содержанием протеаз
- Высокие дозы липазы безопасны

Подбор дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности

(рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25,000-40,000
1-й перекус	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й перекус/кофе	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й перекус	10,000-20,000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Заместительная ферментная терапия

Что является корректной дозой?

Ферментные препараты должны быть назначены в дозе, купирующей симптомы и нормализующей пищеварение!

Минимальная доза:

40 000-50 000 ЕД липазы на основной прием пищи

20 000-25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи

Заместительная ферментная терапия

Правильный выбор дозы

Рекомендации Испанского панкреатологического общества по диагностике и лечению хронического панкреатита

Pancreatology 2013; 13: 18-28

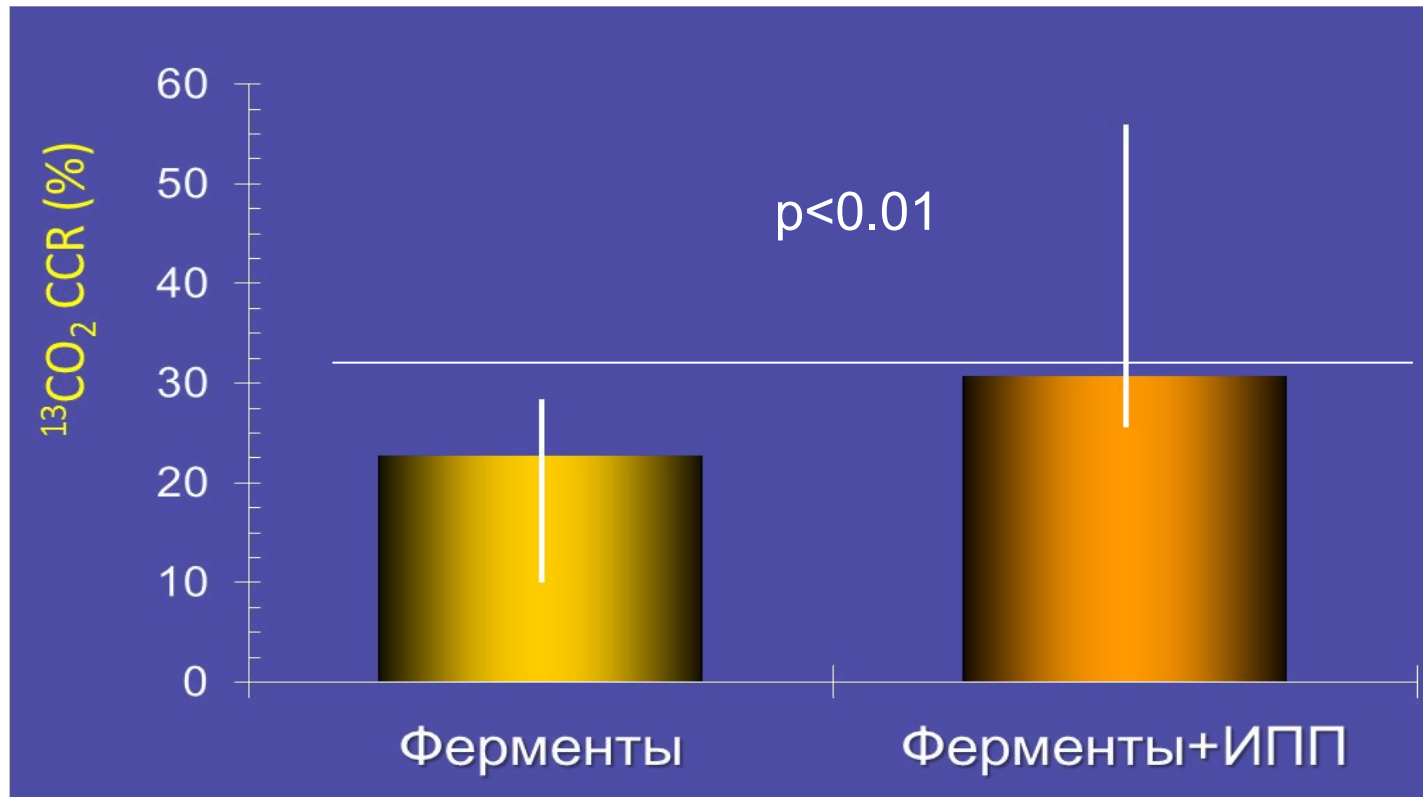
«Была продемонстрирована эффективность приема минимикросфер или микросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой для лечения внешнесекреторной панкреатической недостаточности, вызванной хроническим панкреатитом»

«Минимальная рекомендованная доза липазы на каждый основной прием пищи составляет 40000 - 50000 ЕД, половина этой дозы назначается на промежуточные приемы пищи (второй завтрак и полдник)»

RUCRE140206

Сочетание ферментотерапии и ИПП

Пациенты с симптомами мальдигестии, несмотря на заместительную ферментную терапию (40,000 ЕД липазы на прием пищи)



Длительность заместительной терапии

При хроническом панкреатите происходит необратимое, прогрессирующее разрушение паренхимы ПЖ. У большинства пациентов это требует проведение пожизненной заместительной ферментной терапии в нарастающей – соответственно прогрессированию заболевания – дозе

Побочные эффекты ферментной терапии (не превышают 1%)

- **Болезненные ощущения в ротовой полости**
- **Раздражение кожи в перианальной области**
- **Дискомфорт в животе**
- **Гиперурикемия**
- **Аллергические реакции на свиной белок (в том числе и у родственников больных с экзокринной недостаточностью и у медицинского персонала)**
- **Нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов)**
- **Фиброзная колонопатия (фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки)**

Диетотерапия

- Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5–10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания
- Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боль и диспептические симптомы
- Степень ограничения жиров зависит от тяжести стеатореи. Основной задачей является купирование стеатореи **не за счет ограничения приема жира** (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), **а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе**
- Лишь в тяжелых случаях, когда выраженная стеаторея вызывает сильный дискомфорт и приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки

УД 5 – СНР D

Диетотерапия

- Экспериментальные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью функции ПЖ **не проводились**
- Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелыми нарушениями включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сут белков при уровне потребления жиров < 30–40 % суточного калоража

СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИЛИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

1. Назначение диеты № 5п (щадящий вариант):
 - а) на 5 - 7-й день голода в тяжелых случаях панкреатита
 - б) на 3 - 5-й день голода при средней степени тяжести заболевания
2. Перевод на диету № 5п (расширенный вариант) – через 10 - 15 дней лечения в стационаре

СТРАТЕГИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИЛИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

3. Длительность соблюдения диеты № 5п (расширенный вариант) – не менее 1,5 - 2 мес. амбулаторной реабилитации с последующим ее усложнением (до диеты № 15)
4. Назначение специальных (индивидуализированных) диет при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, синдром раздраженного кишечника, гиперлиппротеидемии и др.)

A close-up photograph of a flowering cherry tree. The branches are heavily laden with numerous light pink, five-petaled blossoms. Some buds are still closed, showing a darker pink hue. A few green leaves with serrated edges are interspersed among the flowers. The background is a solid, clear blue sky.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!