

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Проверила: к.м.н., ассистент кафедры внутренних
болезней №2 с курсом ПО Путинцева И.В.

Реферат: Диагностика и лечение хронического панкреатита.

Выполнила: врач-ординатор терапевт
Рыжова И.В.

Красноярск, 2018г

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология
4. Морфология
5. Классификация
6. Клинические проявления
7. Стадии хронического панкреатита
8. Диагноз и рекомендуемые клинические исследования
9. Консервативное лечение
10. Хирургическое лечение
11. Прогноз
12. Профилактика
13. Литература

Определение

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0-26,4 случаев на 100 тыс. населения, в России — 27,4-50 случаев 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 случаев на 100000 населения в год. В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза. 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 на 30% увеличилась доля женщин; первичная инвалидизация больных достигает 15%.

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

Этиология

Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O [69], согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголя; табакокурением; гиперкальциемией; гиперпаратиреозом; гиперлипидемией; хронической почечной недостаточностью; действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический:

- раннего начала (боль)
- позднего начала (боль отсутствует у 50%; быстрое развитие кальцификации,
- экзо- и эндокринной недостаточности) тропический
- тропический кальцифицирующий панкреатит
- фиброкалькулезный панкреатический диабет—

Наследственный

-аутосомно-доминантный

- катионический трипсиноген (мутации 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)
- 1-антитрипсиноα

Аутоиммунный

- изолированный аутоиммунный ХП
- аутоиммунный ХП в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания
- ХП, ассоциированный с синдромом Шегрена
- ХП, ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки
- ХП, ассоциированный с ПБЦ

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит)
- рецидивирующий ОП
- сосудистые заболевания / ишемический
- лучевой

Обструктивный

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия)
- обструкция протока (напр. опухолью, периапулярными кистами 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/сутки. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, и, вследствие этого, термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также прогрессирования ХП.

Курение

Риск развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3, он повышается с увеличением числа выкуренных сигарет и длительностью курения. 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. У больных НП симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1).

Обструкция протоков

Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Окончательно не доказано, возникает ли ХП на фоне pancreas divisum и дисфункции сфинктера Одди.

Иммунологические факторы

Аутоиммунный панкреатит может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями.

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики аутоиммунного панкреатита включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG4 сыворотки и наличие аутоантител (антинуклеарные, к лактоферрину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП: система HISORt включает в себя следующие группы признаков.

Морфологические признаки («histology») – перидуктальный лимфоплазматический инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазматический инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4+ клеток (≥ 10 IgG4+ клеток в п/з).

Данные методов лучевой диагностики («imaging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность ГПП.

Серологические маркеры («serology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%).

Вовлечение других органов («other organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфаденопатия средостения.

Ответ на лечение («response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП: уровень А: типичные гистологические признаки: Наличие одного или более из следующих признаков: участок ткани с характерными особенностями лимфоплазматического склерозирующего панкреатита; ≥ 10 IgG4+ клеток в п/з на фоне лимфоплазматической инфильтрации.

уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные. Наличие всех признаков: диффузное увеличение ПЖ по данным КТ/МРТ с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»); диффузная неравномерность просвета ГПП при ЭРПГ; повышение уровня IgG4 сыворотки.

уровень С: положительный ответ на стероидные гормоны. Наличие всех признаков: исключение всех прочих причин поражения ПЖ; повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4+ клеток; исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Другие и редкие метаболические факторы

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов [10], тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

Морфология

Для хронического панкреатита характерен 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 внутريدольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ.

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфоплазматической инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ IgG4-позитивными клетками с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз. АИП подразделяют на два варианта: тип 1 — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфо- и плазматиков и тип 2 — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При 1 типе АИП (лимфоплазматический склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При 2 типе АИП (идиопатический протоковоцентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция

протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация; характерна инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 9. (Pancreatic intraepithelial neoplasms - PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают 3 степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 определяется атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 наблюдаются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*).

Классификация

1. По этиологии:

- Билиарнозависимый
- Алкогольный
- Дисметаболический
- Инфекционный
- Лекарственный
- Аутоиммунный
- Идиопатический

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспептический
- Сочетанный
- Латентный

3. По морфологическим признакам:

- Интерстиционально-отечный
- Паренхиматозный
- Фиброзно-склеротический
- Гиперпластический
- Кистозный

4. По характеру клинического течения:

- Редко-рецидивирующий
- Часто-рецидивирующий
- С постоянно присутствующей симптоматикой ХП.

5. Осложнения:

- Нарушения оттока желчи.
- Портальная гипертензия (подпеченочная)
- Эндокринные нарушения:
- панкреатогенный сахарный диабет,
- гипогликемические состояния и др.
- Воспалительные изменения: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Согласно классификации МКБ-10 (блок: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы) выделяют следующие рубрики:

K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 Другие хронические панкреатиты

K86.3 Ложная киста поджелудочной железы

Клинические проявления

Первичные клинические проявления ХП – боль в животе и недостаточность функции ПЖ, но у пациентов также могут проявляться последствия осложнений.

Боль в животе – основной симптом хронического панкреатита. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Боль наблюдается у 80-90% пациентов, у 10-20% отмечается "безболевого панкреатит". Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы боли с 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-месяцев, чаще наблюдается при алкогольном хроническом панкреатите). Существование феномена «выгорания поджелудочной железы» при панкреатите, сопровождающегося спонтанным стиханием боли и развитием экзокринной недостаточности пока не доказано.

Клинически выраженная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ возникает только при снижении ее функциональной активности более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30—52% пациентов). 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 гиповитаминозы проявляются редко.

У 70% пациентов с ХП со временем развивается нарушение толерантности к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1 и 2 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 являются столь же частыми, как и при диабете 1 типа.

Стадии хронического панкреатита

Стадия I. Преклиническая стадия, которая характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

Стадия II. Начальные проявления, которые характеризуются 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.

Стадия III. Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего — абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Признаки экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Атрофия ПЖ, развитие экзокринной и эндокринной недостаточностью, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ХП можно заподозрить на основании условно-специфичных приступов абдоминальной боли и/или клинических признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь, и/или у курильщика. В пользу диагноза ХП может быть факт семейного анамнеза заболевания. В отличие от острого панкреатита, при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты 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 нормальная активность амилазы) или о наличии внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

- Почечная недостаточность
- Болезни слюнных желез (эпидемический паротит, конкременты, радиационный сиаладенит)
- Осложнения челюстно-лицевой хирургии
- «Опухолевая» гиперамилаземия (рак легкого, рак пищевода, рак яичников)
- Макроамилаземия
- Ожоги
- Диабетический кетоацидоз
- Беременность
- Трансплантация почки
- Травма головного мозга
- Лекарственные препараты (морфин)
- Болезни органов брюшной полости: болезни желчных путей (холецистит, холедохолитиаз), осложнения язвенной болезни (перфорация или пенетрация язв, непроходимость или инфаркт кишечника), внематочная беременность, перитонит, аневризма аорты, послеоперационная гиперамилаземия.

Методы лучевой диагностики

Выбор методики визуализации должен быть основан на ее доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и на степени инвазивности конкретного исследования.

Обзорная рентгенография брюшной полости дает возможность выявить только выраженную кальцификацию в проекции ПЖ. Указанный метод является устаревшим, имеющим скорее историческое значение. Согласно результатам проведенных исследований, обзорная рентгенография в 30–40% случаев позволяла обнаружить кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Формально такая находка ранее исключала необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита. При этом следует помнить, что кальциноз железы чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите. Более того, кальцификация характерна и для рака ПЖ, что в сочетании с низкой чувствительностью не позволяет рекомендовать данный метод как конкурентоспособный и имеющий диагностическую ценность.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), как правило, всегда выступает в качестве метода первичного скрининга по поводу необъяснимой боли в животе. Этот метод позволяет выявить свободную жидкость в брюшной полости, оценить состояние печени, билиарного тракта, почек, патология которых может имитировать ХП или сопутствовать ему, в некоторых случаях — исключить хирургическую и гинекологическую патологию.

При использовании УЗИ в качестве первичного метода скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

- псевдокисты,
- кальцификация и вирсунголитиаз,
- выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением его стенок,
- показатели осложнений ХП — псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Такие изолированные или сочетанные признаки, как диффузные изменения ПЖ, ее контур и изменение размеров не являются сколько-нибудь надежными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный (т. е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования.

Безусловно, трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы. Однако трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты железы только в том случае, если их размер превышает 5 мм, в особенности при их локализации в головке.

Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдокистами ПЖ.

В целом, УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудования, при отсутствии ограничений в длительности процедуры, стандартизированном подходе к исследованию и высокой согласованности между разными исследователями чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70–80%, что определенно является недостаточным для диагностики ХП. Экстраполируя результаты научных исследований на практическое здравоохранение, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ХП может оказаться во многом ниже за счет низкой воспроизводимости, поскольку в значительной степени результаты исследования зависят от того, кто и на каком аппарате это исследование выполняет.

На сегодняшний день можно утверждать, что трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП на ранних стадиях, существенно уступая КТ и эндоскопическому УЗИ (ЭУЗИ) качеством изображения, пространственным и контрастным разрешением. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает даже наличие конкрементов ПЖ. Признаки «диффузных изменений ПЖ» по данным УЗИ не являются основанием для постановки диагноза хронического панкреатита.

Трансабдоминальное УЗИ эффективно только для подтверждения диагноза тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями. Этот метод может использоваться для первичного скрининга и исключения иных причин боли в животе, а также в динамике для наблюдения за пациентом с установленным диагнозом ХП, при псевдокистах ПЖ. Отсутствие признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ не исключает диагноз ХП.

Компьютерная томография. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Чувствительность метода составляет 75–90%, специфичность 85–90%. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение имеет строгое соблюдение панкреатического протокола.

При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, так же как при остром панкреатите.

Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений, при этом выделяют 6 главных задач:

- 1) прекращение приема алкоголя и отказ от курения независимо от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления спиртных напитков и табакокурения;
- 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 аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку железы, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

Изменение поведения (модификация образа жизни)

Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности.

Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя 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 спиртных напитков не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения приема алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости с последующим наблюдением психологом.

Диетотерапия

Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма. Рекомендуется дробный прием пищи — небольшими порциями 5–6 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Желательно высокое содержание в ней белка и углеводов, если это не усиливает боль и диспепсические симптомы.

Интервенционные исследования по изучению ограничения употребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью железы включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сутки белка. У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови. При этом клинические симптомы гиповитаминозов проявляются редко. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, при необходимости показано их парентеральное введение.

Всем пациентам с ХП следует рекомендовать отказ от курения и воздерживаться от употребления алкоголя.

Купирование боли в животе

Нередкими причинами боли являются крупные псевдокисты, стеноз холедоха, двенадцатиперстной кишки, выраженная протоковая обструкция за счет внутрипротоковых конкрементов и стриктур. В том случае, если клиничко-инструментальное обследование подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения. Подобные случаи должны

обсуждаться врачами разных специальностей для выработки оптимальной этапности в рамках комбинированной (комплексной) терапии.

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопических или хирургических вмешательств, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полным исключением курения и употребления алкоголя.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков, например парацетамола 1000 мг 3 раза в день, при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом — не более 3 мес с контролем состояния больного, биохимических показателей крови. За этот, а скорее всего значительно меньший период времени боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию. В том случае, если наблюдается усиление боли после приема пищи, анальгетики нужно принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления болевых ощущений после приема пищи. Если у пациента нет указанной зависимости, анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка.

Антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков. Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, чья роль предполагается в развитии боли при ХП. Трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими свойствами имеют широкий профиль нежелательных явлений. Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются классически специфичными, в качестве альтернативы можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако в настоящее время отсутствуют РКИ, демонстрирующие их эффективность.

Хороший результат по купированию упорной панкреатической боли показал прегабалин — противосудорожное средство, применяемое и при лечении нейропатической боли. Препарат, кроме того, обладает противотревожным действием, что может оказывать дополнительное положительное влияние для некоторых больных.

Зарегистрированный в РФ таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено также преимуществ применения для купирования панкреатической боли микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При использовании последних отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение средств, подавляющих кислотную продукцию, таких как H_2 -блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли и повышать эффективность панкреатина.

Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности применения только микротаблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли, а также перекрестное исследование, показывающее преимущества ММСП над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином. В целом, ферментная терапия при

ХП с выраженной болью в животе, вероятно, наиболее результативна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ.

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции железы, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления).

Назначение антиоксидантов может быть полезным для профилактики приступов боли при ХП. Опубликовано несколько РКИ и один мета-анализ, продемонстрировавших эффективность их перорального применения в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов. Добавление антиоксидантов к комплексной терапии приводит к сокращению числа дней, когда пациенты испытывают боль, и снижению потребности в анальгетиках.

При недостаточной эффективности консервативных мероприятий выбор инвазивных методов лечения боли должен проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение.

Лечение при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Хирургическое вмешательство на ПЖ (резекция) также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности и необходимость проведения пожизненной заместительной ферментной терапии. Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Заместительная ферментная терапия

Целью заместительной терапии является обеспечение пациенту возможности принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Заместительная ферментная терапия строго показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает переваривание и всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ;
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе у больных без явной стеатореи, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D;
- улучшает качество жизни при ХП; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом.

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:

- верифицированная стеаторея;
- хроническая диарея, полифекалия;
- нутритивная недостаточность;
- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП);
- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатоеюностомия с петлей, выключенной по Ру);
- состояние после любых хирургических вмешательств на железе с признаками внешнесекреторной недостаточности.

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи.

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микросферами или микротаблетками размером 1,8–2,0 мм.

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. на промежуточный прием. Эффективность заместительной ферментной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды.

В качестве критериев оценки эффективности ферментов ПЖ часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов. В то же время у многих больных нормализация стула происходит при дозах ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира. Для контроля эффекта от лечения в мире используются лабораторные методы оценки переваривания жира: количественное определение нейтрального жира в кале (в клинических исследованиях), дыхательные пробы с ^{13}C -смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике). К сожалению, оба метода в России пока недоступны. Между тем не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина В12, трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении). Назначение в среднем 40–50 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 20 тыс. ед. приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП.

Пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на прием начальных доз современных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. — на промежуточный), следует удвоить дозы микротаблеток или минимикросфер панкреатина либо назначать средства, подавляющие кислотную продукцию желудка для улучшения эмульгации жира. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие результативность подобной тактики у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью, однако систематизация исследований, в которых применялись Н2-блокаторы или ИПП вместе с ММСП, не продемонстрировала увеличения эффективности, что, возможно, имеет отношение только к минимикросферическому панкреатину, или же совокупное действие кислотосупрессивной терапии нивелировалось относительно невысоким эффектом Н2-блокаторов.

При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП, инвазию простейших, целиакию

Лечение при эндокринной недостаточности ПЖ
Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа за

исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов. Назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина.

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за исключением небольшого увеличения при эпизодах выраженной гипогликемии. Важно обучать пациентов профилактике возникновения тяжелой гипогликемии, уделять внимание необходимости отказа от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. Лицам, находящимся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии.

Хирургическое лечение

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя:

- нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес с риском или фактом наркотической зависимости;
- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);
- подозрение на рак ПЖ.

У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности. Показания к проведению хирургического вмешательства при осложнениях ХП:

- симптоматические псевдокисты;
- обструкция общего желчного протока;
- геморрагические осложнения;
- непроходимость ДПК.

При наличии симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы. В случае хирургического лечения может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится латеральная панкреатоеюностомия при дилатации ГПП (>7 мм).

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, болями), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях непродолжительной желтухи и отсутствии существенных нарушений функции печени. Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%). Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полного разрешения стриктуры желчного протока удастся достичь лишь у небольшой части пациентов, особенно при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты получены при поэтапной постановке нескольких стентов.

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном

увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или невозможности исключения рака.

Прогноз

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью. Стандартизированный показатель смертности 3,6:1 (т. е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции).

Выживаемость при ХП сокращают:

– возраст;

– курение и алкогольная этиология панкреатита (при продолжающемся приеме алкоголя — на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Профилактика

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет при перенесенном остром панкреатите или установленном диагнозе ХП) может быть фактором, снижающим риск прогрессирования заболевания. У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита средством профилактики последующих атак панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию.

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием, — ожирение, переедание и гипокинезия после приема пищи, хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола, компонентов табачного дыма и т. п. В то же время надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые больные скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурильщики) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др.

Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических и пилотных исследований, многолетний эмпирический опыт, для предупреждения обострений ХП в первую очередь можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП:

- дробное питание (4–5 раз в день, равномерными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переедания;
- употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела),
- выбор рациона с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах;
- найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела со стремлением к идеальным показателям с поправкой на возраст).

Литература

1. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодиков Г. В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека 2008; 13:103-8.
2. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):79-86.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство. Изд. 2-е, перераб. и доп. / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР, 2014.
4. Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Ямлиханова А. Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. Бюлл Сибирского отд Рос академии мед наук 2009; 3:42-7.
5. Егоров В. И., Кучерявый Ю. А., Петров Р. В., Ванькович А. Н. Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга. Эксперим клин гастроэнтерол 2013; 4:54-65.
6. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита. Клин мед 1990; 10:96-9.
7. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол 1993; 1:4-12.
8. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2001; 5:15-9.
9. Ивашкин В. Т., Шевченко В. П. Питание при болезнях органов пищеварения. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 352 с.
10. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(1):20-4.
11. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреати- на. Фарматека 2007; 6:54-8.
12. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14 (2):78-83.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

Рецензия доцента кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Путинцевой Инны Владимировны на реферат ординатора второго года обучения по специальности «Терапия», Рыжовой Ирины Валерьевны по теме: «Диагностика и лечение хронического панкреатита»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка: положительная/отрицательная
Комментарии рецензента:

И. Путинцева

Дата: 27.10.2017
Подпись рецензента: *И. Путинцева*

Подпись ординатора: *И. Рыжова*