

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

Кафедра Поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Зав.кафедры: проф., д.м.н.

Петрова Марина Михайловна

Реферат на тему: «Хронический панкреатит»

Выполнил: ординатор 1 года

Павлова Анастасия Алексеевна

Красноярск 2017

## ***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, согласно которой выделяют:

**Токсический/метаболический** (связанный со злоупотреблением алкоголя; табакокурением; гиперкальциемией; гиперпаратиреоидизмом; 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 (кодоны 16, 22, 23)
- $\alpha_1$ -антитрипсин

### **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, периампулярными 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.

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема. Паддингтонский Алкогольный Тест (ПАТ) занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT, он считается положительным (злоупотребление алкоголем), при положительном ответе на 3-й и/или на 4-й вопрос.

### **Паддингтонский алкогольный тест**

---

1. Вы употребляете алкоголь?

Да – переход к пункту

2. Нет

2. Почти большинство людей иногда выпивают больше чем обычно, сколько максимально Вы могли выпить в такой день?

	Стандартная порция	Водка(мл) 40 об%	Крепленое вино(мл) 17-20 об%	Сухое вино 11-13 об%	Пиво(бут.) 5 об%
(0)	1 или 2	30-60	75-150	75-150	250мл-1 б
(1)	3 или 4	90-120	225-300	300-400	1,5 б.-2 б.
(2)	5 или 6	150-180	375-450	500-600	2,5 б.-3 б.
(3)	7 или 8	210-240	525-600	700-	3,5 б.-4 б.
(4)	10 или более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 б. и более

3. Как часто Вы употребляете 8/6 (для мужчин и женщин, соответственно) стандартных порций алкогольных напитков в день:

- один раз в неделю или чаще = ПАТ статус +
- или, если менее часто:
- по крайней мере один раз в месяц = ПАТ статус +
- менее одного раза в месяц = ПАТ статус - (переход к 4)

4. Как ВЫ считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?

Да = ПАТ статус +

Нет = ПАТ статус -

---

### 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 трипсиногена 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) . 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 составило 4,62.

### **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 (антиядерные, 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 ( $\geq 10$  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, лимфоаденопатия 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 ,

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 лимфоплазмоцитарной 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 плазматитов и тип 2 — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При 1 типе АИП (лимфоплазмацитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При 2 типе АИП (идиопатический протоково-концентрический 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 (Pancreatic intraepithelial neoplasms - PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают 3 степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) 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 признаки и симптомы***

#### **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 В<sub>12</sub>, 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.

### **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 проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при; 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 <10%.

Отек и развитие фиброза ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока и развитием желтухи (у 16—33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер, с незначительным риском развития вторичного билиарного цирроза печени.

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

Возможные осложнения также включают в себя: эрозивный эзофагит, синдром Маллори-Вейсса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническую дуоденальную непроходимость и абдоминальный ишемический синдром.

Обострение ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния). К осложнениям панкреатита можно отнести и возникновение протоковой аденокарциномы ПЖ. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком поджелудочной железы.

### ***Диагноз и рекомендуемые клинические исследования***

Диагноз устанавливают на основании характерных приступов абдоминальной боли, признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь. 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, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатических источниках 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 методов 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 вены, асцит).
- Компьютерная томография (с внутривенным контрастированием).
- Эндоскопическое УЗИ.
- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты).

### **Функциональные методы исследования**

Функциональные пробы поджелудочной железы (ФППЖ) могут использоваться для диагностики хронического панкреатита при неопределенных результатах методов визуализации.

#### **Прямые методы**

Имеет крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов и плохой переносимости пациентами. По данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП. Применяются для дифференциальной диагностики стеатореи.

### **Непрямые методы**

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, они более доступны по сравнению с прямыми методами. Однако они имеют меньшую чувствительность и главным образом обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

### ***Определение содержания жира в кале***

Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения необходимо проводить анализ 3-кратно и учитывать рацион питания больного.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции поджелудочной железы на поздних стадиях. Он проводится на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 часов. Данный анализ применяется только в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его применение не уместно.

### ***Определение активности эластазы-1 в кале***

Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом: данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

### ***Дыхательный тест***

Дыхательный тест заключается в пероральном приеме  $^{13}\text{C}$ -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной

активности панкреатической липазы. Выдыхаемый определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет невысокую чувствительность и специфичность.

### **Диагностика эндокринной недостаточности**

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать HbA1c (при уровне  $\geq 6,5\%$ ), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета. Преимущество HbA1c заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови.

### *Рекомендации*

- Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровня глюкозы крови натощак и проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Таким образом, диагноз ХП может быть выставлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев; однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей.

Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения диагноза ХП. КТ, а также МРПХГ и ЭУЗИ стали методами выбора для верификации диагноза. В отдельных случаях играет роль и ЭРПГ. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех этих исследований.

По данным ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП, данные исследования показаны для дифференциальной диагностики мальдигестии/мальабсорбции.

### **Консервативное лечение**

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений, при этом выделяют 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.

### ***Купирование боли в животе***

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического лечения, должно проводиться последовательное консервативное лечение. 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)), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации усиления боли после приема пищи.

В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом, доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно.

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, т.к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микроtableт, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение болевого синдрома по сравнению с плацебо. При этом, следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (H<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы(ИПП)). Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микроtableтированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли, а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой. Кроме того, имеются и 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 болевым синдромом, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ .

Согласно существующим данным, октреотид эффективен 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).

У пациентов со стойкой болью в животе может потребоваться назначение анальгетиков. Начинать следует с препаратов с наименьшей активностью с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам. Первоначально следует назначать наркотические анальгетики только по необходимости (по требованию при сильных болях). Трициклические 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, роль которой предполагается в развитии болевого синдрома при ХП.

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов может быть эффективным для профилактики приступов боли при ХП. Только одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РКИ) продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения приступов боли. В целом, введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней, когда пациенты испытывали боль и снижению потребности в анальгетиках. К 3 месяцу уже отмечалось статистически значимое благоприятное воздействие антиоксидантов на купировании боли .

Выбор инвазивных методов лечения боли при ХП 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.

#### *Рекомендации*

- Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического лечения.

- Пациенту назначают дробный прием пищи, диету с низким содержанием жира, обязателен полный отказ от алкоголя и прекращение курения.
- В случае отсутствия эффективности от лечения простыми анальгетиками, по возможности проводят пробное 6-недельное лечение высокими дозами ферментов ПЖ: микротаблетки/минимикросферы в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП).
- У пациентов с интенсивной болью к терапии добавляют анальгетические препараты: парацетамол или НПВС с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам — трамадолу, в отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков.
- Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность боли и потенцировать эффект наркотических анальгетиков.
- при неэффективности консервативной терапии показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли после хирургического лечения.

### ***Лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ***

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Хирургическое вмешательство (резекция) на ПЖ также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности ПЖ и проведения пожизненной заместительной ферментной терапии.

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

### **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 5-10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боли 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 тяжелая стеаторея вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40-60 г жира в сутки. Интервенционные исследования по изучению ограничения потребления жиров у

пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой ЭПН включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500 - 3000 калорий, потребление 1,0 – 1,5 г/кг/сутки белков при уровне потребления жиров, составляющем <30-40% суточного калоража.

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД. Прием пищевых волокон часто ограничен у пациентов с ХП на основании убеждения в том, что они адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым, влияя на их действие. Однако данное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновые дыхательные пробы, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон).

Среднецепочечные триглицериды не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ, поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания все же необходимо назначение ферментных препаратов.

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 проявления 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, а при необходимости показано их парентеральное введение. У больных ХП может развиваться недостаточность витамина В<sub>12</sub>, вследствие нарушения расщепления комплекса витамина В<sub>12</sub> с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем также есть риск развития тиаминовой (витамин В<sub>1</sub>), рибофлавиновой (витамин В<sub>2</sub>) и пиридоксиновой (витамин В<sub>6</sub>) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию.

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной ПЖ ;
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровня жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в т.ч. и у больных без явной

стеатореи, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D;

- улучшает качество жизни при ХП.

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея,
- потеря в весе,
- диарея,
- длительное течение ХП (более 5 лет анамнеза),
- состояние после хирургических вмешательств на ПЖ 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 с использованием количественной оценки потери жира с калом.

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и 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 микротаблетками размером 1,8-2,0 мм.

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 - 25000 единиц липазы на промежуточный прием. Эффективность заместительной ферментной терапии более высока, при назначении ферментов во время или сразу после еды.

Критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ обычно являются клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспептических симптомов и трофологического статуса. У пациентов с отсутствием эффекта от лечения могут использоваться лабораторные методы контроля: количественное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченым  $C^{13}$ -триолеином. Для определения эффективности заместительной терапии можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, транстретина, абсолютное число лимфоцитов в

отсутствие других причин для лимфоцитопении). Назначение в среднем 40000 МЕ липазы на прием пищи в течение одного года 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 высоких доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка для улучшения эмульгации жира. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Имеются несколько предварительных исследований, демонстрирующих эффективность подобной тактики. При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП, инвазии простейших, целиакию.

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с ЭПН; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом.

#### *Рекомендации*

- Рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.
- Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию.
- При лечении мальабсорбции микроtabletки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами.
- Рекомендуемая минимальная доза составляет 25000 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10000 - 25000 единиц липазы – на промежуточный прием пищи.
- Эффективность лечения может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии.
- Для достижения максимального эффекта заместительной ферментной терапии следует тщательно подбирать дозу.

- Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ИПП).

### **Лечение эндокринной недостаточности ПЖ**

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1 типа, за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии. Большинству пациентов с вторичным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли.

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1 типа, за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Следует обучать пациентов для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии; уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии.

### *Рекомендации*

- При лечении СД на фоне ХП следует стремиться улучшить контроль глюкозы для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии.

### **Инвазивные вмешательства**

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ.

### *Купирование боли при неосложненном течении заболевания*

Инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры и конкременты) и воспалительных изменений паренхимы или выполнение невролиза.

Решение о выполнении вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выполнение вмешательства требуется в отсутствие адекватного купирования боли при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, высокодозная терапия панкреатином, блокаторы

желудочной секреции, ненаркотические анальгетики и трамадол, трициклические антидепрессанты) в течение 3-6 месяцев, при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности.

### ***Эндоскопические вмешательства***

Эндоскопическое лечение не показано при бессимптомном расширении ГПП. Исследования по оценке влияния эндоскопических методов лечения на эндокринную и внешнесекреторную функцию ПЖ у таких пациентов отсутствуют.

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения у пациентов с болью и дилатацией ГПП. Это касается также, сочетания эндоскопического лечения с литотрипсией при панкреатолитиазе, что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5-9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу болевого синдрома и уменьшение потребности в анальгетиках. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность. Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения.

У пациентов с частыми приступами боли может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ. Однако данные об эффективности этого метода для лечения боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеется две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6-12 месяцев независимо от разрешения стриктуры ГПП;
- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 месяцев после стентирования отмечается у 2/3 пациентов, однако исчезновение стриктур наблюдалось у небольшой части пациентов. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части ГПП с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2-4 единицы каждые 6 месяцев). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев.

Эндоскопическое лечение показано в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП. Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями – окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более, чем у 10% пациентов. Более агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких пластиковых стентов может привести к разрешению стриктуры в 44-90% случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13-48 мес. после удаления стента.

Эндоскопическое лечение показано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах. Лечение бессимптомных и неосложненных псевдокист не показано, независимо от их размера.

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, будучи менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности.

### ***Хирургическое лечение: показания и методы***

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 3-6 мес. с риском или фактом наркотической зависимости;
- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);
- подозрение на рак ПЖ.

### **Купирование боли**

Проспективные рандомизированные исследования сравнения эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. Вероятно, что хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к стойкому купированию боли. В исследованиях, оценивающих динамику боли после оперативного лечения отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных). В семи рандомизированных исследованиях после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли.

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 .

## **Осложнения ХП**

Показания к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП:

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

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы. При хирургическом лечении псевдокист 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, боль), 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 являются показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частотой осложнений от 4 до 7%). Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полное разрешение стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, в особенности при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты достигаются 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 невозможностью исключения рака.

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП), в случае ее изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями ХП (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки/привратника.

Рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводилось.

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ, хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более одного месяца. Оптимальная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки ПЖ.

### **Подозрение на рак ПЖ**

Применение всего доступного арсенала методов предоперационной диагностики (ЭУЗИ, КТ, МРТ, патоморфологические и клиничко-лабораторные исследования) при подозрении на злокачественный процесс в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз. Однако при невозможности исключения рака показана резекция для получения необходимого материала для гистологического исследования (идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции). Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз .

### ***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 раз чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции). Выживаемость при ХП сокращают: возраст; курение и алкогольная этиология панкреатита (продолжающийся прием алкоголя – на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.